

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL – UCS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARCELO SABEDOTTI**

**OCLUSÃO PERCUTÂNEA DE FORAME OVAL PATENTE EM PACIENTES  
ACIMA DE SESENTA ANOS COM HISTÓRICO DE ACIDENTE  
VASCULAR CEREBRAL**

**CAXIAS DO SUL**

**2024**

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL – UCS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARCELO SABEDOTTI**

**OCLUSÃO PERCUTÂNEA DE FORAME OVAL PATENTE EM PACIENTES  
ACIMA DE SESSENTA ANOS COM HISTÓRICO DE ACIDENTE  
VASCULAR CEREBRAL**

Tese apresentada à Universidade de Caxias do Sul, para obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde.  
Orientador: Prof. Dr Luciano Selistre

**CAXIAS DO SUL  
2024**

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL – UCS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
DA SAÚDE**  
**PROF.DR. JOSÉ MAURO MADI**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Universidade de Caxias do Sul  
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

S115o Sabedotti, Marcelo

Oclusão percutânea de forame oval patente em pacientes acima de sessenta anos com histórico de acidente vascular cerebral [recurso eletrônico] / Marcelo Sabedotti. – 2024.

Dados eletrônicos.

Tese (Doutorado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2024.

Orientação: Luciano Selistre.

Modo de acesso: World Wide Web

Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>

1. Forame oval patente. 2. AVC Isquêmico. 3. Idosos - Pacientes. 4. Acidente vascular cerebral - Pacientes. I. Selistre, Luciano, orient. II. Título.

CDU 2. ed.: 616-005.4

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)  
Márcia Servi Gonçalves - CRB 10/1500

**OCCLUSÃO PERCUTÂNEA DE FORAME OVAL PATENTE EM PACIENTES  
ACIMA DE SESENTA ANOS COM HISTÓRICO DE ACIDENTE  
VASCULAR CEREBRAL**

Tese de Doutorado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Cardiopatia estrutural.

Banca Examinadora:

Dr. Darci Ribeiro Pinto  
Universidade de Caxias do Sul - UCS

Dra. Valéria Weiss Angeli  
Universidade de Caxias do Sul - UCS

Dr. Ricardo de Gasperi  
Hospital Tacchini

Dr. Luciano Selistre  
Universidade de Caxias do Sul - UCS  
Professor-Orientador – Presidente da Banca Examinadora

**Caxias do Sul, 19 de setembro de 2024**

## RESUMO

**Fundamentos:** A prevalência de forame oval patente (FOP) é de cerca de 27%, diminuindo para 20% após os 80 anos. O FOP está relacionado à embolia paradoxal, que pode causar acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). O AVCi sem causa identificável é comum em 25% a 40% dos casos e o FOP é frequentemente encontrado nestes pacientes. A prevalência de FOP é quase três vezes maior em pacientes idosos com AVCi sem identificação etiológica em comparação com pacientes da mesma idade com uma causa conhecida de AVCi, sugerindo que pacientes desta faixa etária também podem se beneficiar do fechamento do FOP. **Objetivos:** Objetivo primário foi avaliar a recorrência de AVCi ou ataque isquêmico transitório (AIT) no seguimento clínico. Objetivos secundários foram verificar a ocorrência de complicações relacionadas ao procedimento, início de FA e redução do uso de anticoagulantes. **Métodos:** Coorte retrospectiva com 36 pacientes com mais de 60 anos e AVCi prévio submetidos a oclusão percutânea de FOP. **Resultados:** Média de idade de  $69.6 \pm 6.5$  anos e 55.5% homens. Nenhuma complicação ocorreu nos procedimentos. Ecocardiograma foi realizado 30 dias após a intervenção, não foi encontrado shunts residuais. No seguimento de  $4.9 \pm 3.6$  anos, não ocorreu AVCi, AIT, nem FA relacionada ao procedimento. O uso de anticoagulantes reduziu de 41.7% para 5.6% ( $p=0.03$ ). **Conclusões:** Oclusão percutânea de FOP para prevenção de eventos cerebrovasculares em indivíduos com mais de 60 anos com AVCi prévio é efetiva, segura e de baixo risco de complicações, podendo reduzir o risco de sangramento pela redução do uso de anticoagulantes.

**Palavras- Chave:** Forame oval patente, Acidente vascular cerebral isquêmico, oclusão percutânea, idosos, acidente vascular cerebral criptogênico

## ABSTRACT

**Fundamentals:** The prevalence of patent foramen ovale (PFO) is about 27%, decreasing to 20% after age 80. PFO is associated with paradoxical embolism, which can cause ischemic stroke (IS). IS with no identifiable cause is common in 25% to 40% of cases, and PFO is frequently found in these patients. The prevalence of PFO is nearly three times higher in elderly patients with IS of unknown etiology compared to patients of the same age with a known cause of IS, suggesting that patients in this age group may also benefit from PFO closure. **Objectives:** The primary objective was to assess the recurrence of IS or transient ischemic attack (TIA) during clinical follow-up. Secondary objectives included verifying the occurrence of procedure-related complications, onset of atrial fibrillation (AF), and reduction in the use of anticoagulants. **Methods:** A retrospective cohort study of 36 patients over 60 years old with a history of IS who underwent percutaneous closure of PFO. **Results:** The average age was  $69.6 \pm 6.5$  years, and 55.5% were male. No complications occurred during the procedures. An echocardiogram was performed 30 days after the intervention, with no residual shunts found. During follow-up of  $4.9 \pm 3.6$  years, there were no occurrences of IS, TIA, or procedure-related AF. The use of anticoagulants reduced from 41.7% to 5.6% ( $p=0.03$ ). **Conclusions:** Percutaneous closure of PFO for the prevention of cerebrovascular events in individuals over 60 years old with a history of IS is effective, safe, and has a low risk of complications, potentially reducing the risk of bleeding by decreasing the use of anticoagulants.

**Keywords:** Patent foramen ovale, ischemic stroke, percutaneous closure, elderly, cryptogenic stroke

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do desenvolvimento do forame oval patente em embriologia.....	13
Figura 2. Anatomia macroscópica do forame oval patente.....	16
Figura 3. Características do forame oval patente (FOP) de alto risco.....	16
Figura 4. Próteses utilizadas na oclusão do forame oval patente.....	35
Figura 5. Procedimento de oclusão do forame oval patente.....	36



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência de Forame Oval e Idade.....	17
Tabela 2 - Risco de embolia paradoxal (RoPE) .....	25
Tabela 3 – Características dos pacientes.....	39
Tabela 4 - Características do forame oval patente.....	40
Tabela 5 - Características do procedimento.....	40
Tabela 6 - Medicações antes e após o procedimento.....	41
Tabela 7 - Resultados clínicos após oclusão do forame oval patente.....	41

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Variáveis do forame oval patente a serem avaliadas para tomada de decisão e tratamento.....	23
Quadro 2 -Risco de AVC recorrente em pacientes com FOP de acordo com a PFO-associated stroke causal likelihood (PASCAL).....	27

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

FOP	Forame oval patente
ASA	Aneurisma do septo interatrial
ETE	Ecocardiografia transesofágica
FA	Fibrilação atrial
SAOS	Síndrome da apneia do sono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crnica
EPGA	Edema pulmonar de grandes altitudes
SPO	Síndrome platipnia ortodexica
SaO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxignio
DP	Doença descompressiva
DTC	Doppler transcraniano
ECR	Ensaio clínico randomizado
ACO	Anticoagulante oral
RoPE	Pontuação de risco de embolia paradoxal
VCI	Veia cava inferior
SIA	Septo interatrial
CIA	Comunicação interatrial
EIC	Ecografia intracardica
AIT	Ataque isquêmico transitório
IQR	Intervalo interquartil
AONC	Anticoagulantes orais não cumarínicos

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
1.1 OBJETIVOS.....	10
1.1.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	10
1.1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	10
1.2 JUSTIFICATIVA.....	10
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
2.1 EMBRIOLOGIA.....	12
2.2 ANATOMIA.....	14
2.3 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM FORAME OVAL PATENTE.....	17
2.3.1 ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO CRIPTOGÊNICO.....	17
2.3.2 ENXAQUECA.....	19
2.3.3 HIPOXEMIA.....	20
2.3.4 DOENÇA DESCOPRESSIVA.....	21
2.3.5 NEUROCIRURGIA EM POSIÇÃO SENTADA.....	22
2.4 DIAGNOSTICO DE FORAME OVAL PATENTE.....	22
2.5 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL POR FORAME OVAL PATENTE.....	23
2.5.1 CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE.....	23
2.5.2 CARACTERÍSTICAS DO FORAME OVAL PATENTE.....	24
2.5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	24
2.6 EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TRATAMENTO CLÍNICO.....	25
2.7 SELEÇÃO DE PACIENTES PARA OCLUSÃO PERCUTÂNEA.....	26
2.8 OCLUSÃO DE FORAME OVAL PATENTE.....	29
2.9 FIBRILAÇÃO ATRIAL APÓS PROCEDIMENTO.....	31
2.10 FORAME OVAL PATENTE EM IDOSOS.....	32
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>33</b>
3.1 DELINEAMENTO.....	33
3.2 LOCAL DO ESTUDO.....	33
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	33

3.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	33
3.7 INDICAÇÃO DO FECHAMENTO DE FORAME OVAL PATENTE.....	34
3.8 PROCEDIMENTO.....	34
3.9 MEDICAÇÕES.....	37
3.10 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	37
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>5. SEGUIMENTO CLÍNICO.....</b>	<b>40</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>45</b>
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>45</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>45</b>
9.1 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	46
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO 1 - ARTIGO.....</b>	<b>61</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Não há uma delimitação clara dos benefícios obtidos por pacientes idosos sobre o fechamento do forame oval patente (FOP) para prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Os estudos que definiram a superioridade do fechamento do FOP versus terapia médica para prevenção de AVCi recorrente, RESPECT-LT, CLOSE e REDUCE [94-96] não incluíram pacientes com mais de 60 anos. Porém, pode-se afirmar que, apesar de não ter sido realizado um ensaio clínico randomizado comparando pacientes com idade maior que 60 anos com fechamento do FOP versus terapia medicamentosa, alguns pequenos estudos recentes sugerem a sua segurança, além da diminuição do risco de AVCi recorrente, sugerindo que estes pacientes também possam se beneficiar do procedimento, porém ainda necessitamos de mais evidências para suportar esta conduta.

### 1.1 OBJETIVOS

#### 1.1.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a recorrência de acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório no seguimento clínico de pacientes com mais de 60 anos, com acidente cerebral isquêmico prévio, submetidos à oclusão percutânea de FOP.

#### 1.1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Analisar a ocorrência de complicações relacionadas ao procedimento de fechamento de FOP.
- b) Avaliar a ocorrência de fibrilação atrial após procedimento de fechamento de FOP.
- c) Avaliar a redução do uso de anticoagulantes após procedimento.

### 1.2 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento da população é um fenômeno global em ascensão. Atualmente, existem aproximadamente 600 milhões de pessoas com 60 anos ou mais

no mundo, e estima-se que esse número ultrapasse dois bilhões até 2050. O crescimento será mais acentuado em países em desenvolvimento, prevendo-se que a população idosa triplique nas próximas quatro décadas [142]. Dada a alta incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e seu impacto significativo na qualidade de vida, é crucial avaliar medidas preventivas e tratamentos específicos para essa faixa etária, frequentemente excluída de estudos randomizados.

A aceitação do fechamento do forame oval patente (FOP) como medida preventiva para AVC recorrente passou por um longo processo. O primeiro relato de embolia paradoxal através de um FOP foi publicado em 1877, mas apenas na década de 1980 observou-se que os FOPs eram muito mais comuns em casos de AVC sem uma causa específica [36]. Ensaio mais recentes, com uma maior quantidade de pacientes e acompanhamento prolongado, demonstraram a segurança e eficácia do fechamento do FOP na prevenção de AVC recorrente [94-96]. Este procedimento reduz o risco de AVC ao inibir a passagem de trombos venosos para o átrio esquerdo.

Os ensaios clínicos, em busca de dados claros, limitaram a inclusão a indivíduos com mais de 60 anos. As instituições de saúde, possivelmente preocupadas com a prevalência do FOP em idosos, restringiram a autorização para oclusão a tipos específicos de pacientes recrutados nos estudos randomizados. É difícil criticá-las, pois muitas vezes os resultados dos ensaios são extrapolados para além de parâmetros razoáveis. Se um FOP pode ser uma via para trombos venosos em pacientes jovens, e considerando que os FOPs não se fecham espontaneamente, é plausível que continuem a representar um risco para trombos venosos em pacientes acima de 60 anos. Além disso, dados observacionais mostram que a associação entre FOP e risco de AVC aumenta com a idade [70]. Como a maioria dos AVCs ocorre em pessoas mais velhas, o fechamento do FOP nesta população pode ser ainda mais eficaz, conforme sugerido por um pequeno subgrupo de pacientes com mais de 60 anos no ensaio DEFENSE-PFO [13]. Provar isso em pacientes mais velhos é um desafio, especialmente em face de fatores de risco concorrentes, como fibrilação atrial, ateroma de grandes vasos e hipertensão.

O risco de embolia paradoxal mais elevado se justifica porque à medida que os pacientes envelhecem, o risco de trombose venosa aumenta exponencialmente, em grande parte devido à imobilidade crescente, cirurgias (especialmente ortopédicas),

estase sanguínea e uso de dispositivos em câmaras direitas, como marcapassos. Simultaneamente, condições que favorecem o shunt de direita para esquerda através de um FOP aumentam com a idade, incluindo apneia obstrutiva do sono, hipertensão pulmonar e regurgitação tricúspide (frequentemente fazendo com que o fluxo se direcione ao septo atrial) [143]. Além disso, os FOPs têm sido descritos como se expandindo com o envelhecimento, aumentando a probabilidade de passagem de trombos [2]. Portanto é plausível, e até provável, que o risco associado ao FOP aumente com a idade. O fechamento do FOP não é um procedimento complexo e pode oferecer proteção vitalícia contra a embolização paradoxal, tornando-se, com o tempo, uma prática comum em pacientes com AVC de causa não específica. Assim como tratamos condições como hipercolesterolemia, hipertensão e diabetes independentemente de sua relação direta com causas específicas.

Por tudo isso é inegável que precisamos de mais dados sobre a eficiência e a segurança do fechamento do forame oval patente em idosos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EMBRIOLOGIA

É essencial tecer algumas considerações sobre o forame oval. A primeira delas consiste na sua relevância para o fluxo sanguíneo através do septo atrial durante o desenvolvimento fetal. É sabido que, a partir das quatro semanas de gravidez, ocorre a divisão do átrio primordial único em lados direito e esquerdo através da formação e fusão de dois septos: o *septum primum* e o *septum secundum* (Fig. 1) [1].

Primeiramente, o *septum primum* tem uma forma semelhante a meia-lua, criando uma grande abertura que conecta os átrios esquerdo e direito. Ele cresce a partir do teto atrial primordial em direção aos coxins endocárdicos, dividindo parcialmente o átrio comum em metades direita e esquerda. Por sua vez, os coxins endocárdicos se formam nas paredes dorsal e ventral do canal atrioventricular, aproximam-se e fundem-se, dividindo o canal atrioventricular em lados direito e esquerdo. Esses eventos resultam na formação do *forame primum*, permitindo o fluxo sanguíneo oxigenado do átrio direito para o esquerdo.

Conforme o *septum primum* cresce em direção aos coxins endocárdicos, ocorrem perfurações, formando uma grande abertura central por meio da morte celular

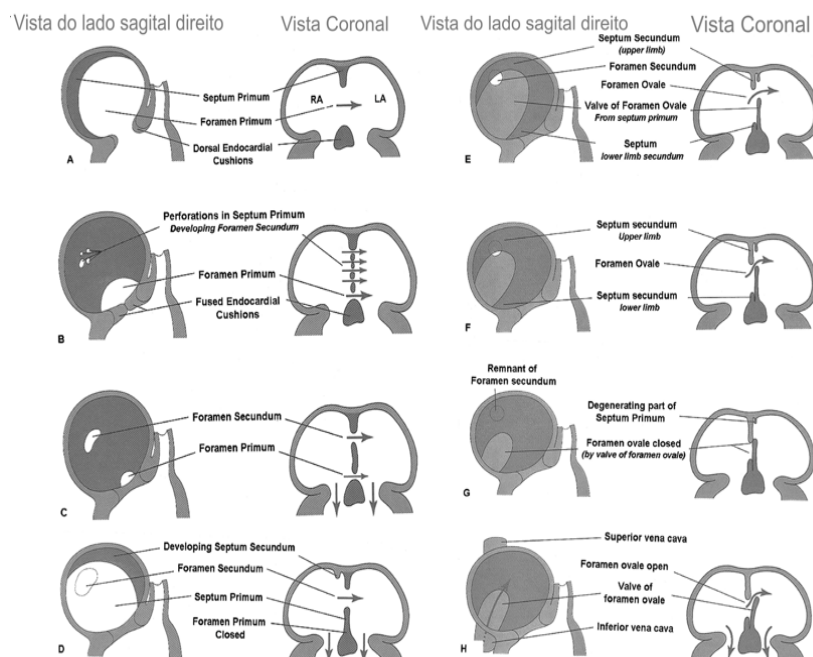


programada, antes da fusão do *septum primum* com os coxins endocárdicos. Tais perfurações resultam na formação do *forame secundum*, que também permite o fluxo sanguíneo do átrio direito para o esquerdo [1].

No lado direito do *septum primum*, outra membrana em forma de meia-lua cresce a partir da parede atrial ventral-craniana, chamada *septum secundum*. Gradualmente, o *septum secundum* se sobrepõe parcialmente ao *forame secundum*, formando uma partição septal incompleta com formato oval, que é conhecida como forame oval. A porção restante do *septum primum* forma uma válvula semelhante a um retalho sobre ele, que normalmente se fecha com a fusão progressiva do *septum secundum* após o nascimento [1].

Assim, durante o desenvolvimento fetal, quando o sangue oxigenado da veia cava inferior entra no átrio direito, ele atravessa o forame oval e se direciona para a circulação sistêmica. Ressaltando que a maior parte do sangue proveniente da veia cava superior passa pela válvula tricúspide e entra no ventrículo direito [1].

Figura 1. Representação esquemática do desenvolvimento do forame oval patente em embriologia



Adaptado de Konstantinides et al (2). AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito.

## 2.2 ANATOMIA

No que concerne à prevalência de FOP derivada de autópsias, pode-se afirmar que ela é de aproximadamente 27%, mas reduz gradualmente com o avançar da idade (Tabela 1) [3]. Já a largura de sua abertura em adultos varia de 1 a 19 mm, com uma média de 4,9 mm, como exemplificado na figura 2, a qual apresenta a anatomia macroscópica do FOP. Observa-se um aumento gradativo do seu tamanho ao longo das décadas de vida, com um diâmetro médio de 3,4 mm na primeira década e 5,8 mm na décima década. Esse aumento pode refletir o fato de que FOPs maiores tendem a permanecer patentes, enquanto defeitos menores se fecham. Nesse sentido, é importante ressaltar que o aumento do tamanho do FOP está associado a um maior risco de embolia paradoxal [4,5], sendo a heterogeneidade do tamanho e da morfologia relevante na seleção do dispositivo de fechamento intervenção [6].

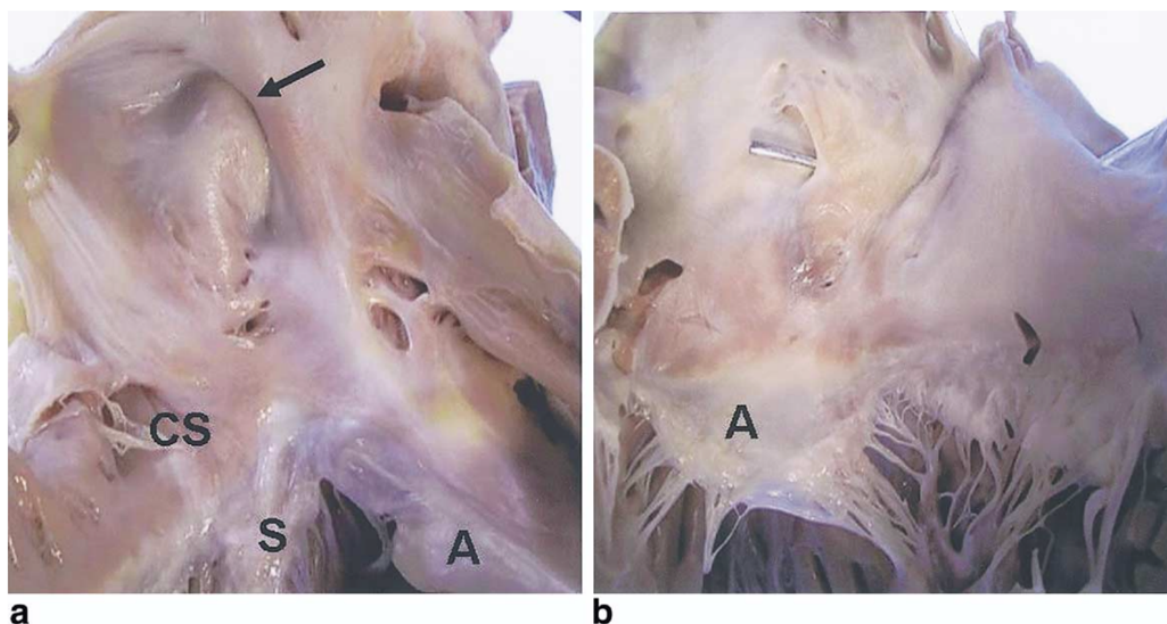
Ainda, é fundamental mencionar que o FOP está frequentemente associado a diferentes anomalias anatômicas (Figura 3), sendo a mais comum o aneurisma do septo interatrial (ASA). Este é caracterizado pela mobilidade aumentada de uma parte ou de todo o septo atrial, que pode se projetar em qualquer um dos átrios [8]. Em termos de definição, o ASA é considerado como uma excursão septal de 10 a 15 mm durante o ciclo cardiorrespiratório, dependendo dos critérios utilizados [9]. Estudos baseados em autópsias mostram uma prevalência de 1% [10], mas esse número apresenta variações em estudos ecocardiográficos.

Por exemplo, utilizando o eco transtorácico, o ASA foi observado em 0,22% dos pacientes em um estudo [9], enquanto outro estudo definiu uma prevalência de 1,9% para excursão septal superior a 10 mm [7]. Para uma avaliação precisa da excursão do septo no ASA, a ecocardiografia transesofágica (ETE) ou a ecocardiografia intracardíaca são essenciais. Com isso, verifica-se que a prevalência de ASA é maior quando avaliada por ETE, consoante alguns estudos de ETE que relatam uma prevalência de 2,2% a 4% [11,12]. Quando examinada em pacientes com AVCi, a prevalência de aneurisma do septo atrial aumenta significativamente, como foi evidenciado em um estudo utilizando ETE, no qual 7,9% dos pacientes com AVC foram diagnosticados com aneurisma do septo atrial [11]. Além disso, tal patologia é frequentemente observada em pacientes com AVCi, mas também é mais comum em pacientes com FOP, o que torna a causa e o efeito incertos.

Outro aspecto relevante consiste na rede de Chiari, um remanescente da válvula direita do seio venoso cujo papel ainda não é totalmente compreendido [15] e cuja prevalência, conforme estudos de autópsia [16], é de 2% a 3%. Sua origem é proveniente de uma região das valvas de Eustáquio e de Thebesios e se fixa na parede superior do átrio direito ou no septo atrial, sendo primordial diferenciar a válvula de Eustáquio das redes de Chiari, pois apesar de serem estruturas comuns, a primeira não se fixa à parede superior do átrio direito ou ao septo atrial, embora possa ser móvel e fenestrada.

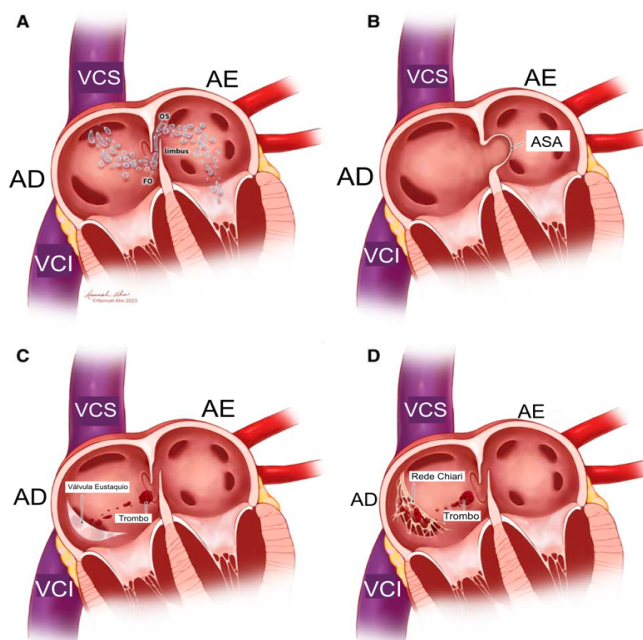
Um estudo recente utilizando ecocardiografia transesofágica com contraste, e envolvendo 1.436 pacientes adultos consecutivos, evidenciou a relevância clínica das redes de Chiari [14], estas foram confirmadas em 29 pacientes, resultando em uma prevalência de 2%. E, outrossim, descobriu-se uma associação frequente entre as redes de Chiari e o FOP, sendo que 83% dos pacientes apresentavam ambos. *Shunts* significativamente grandes do átrio direito para o esquerdo foram encontrados com maior frequência em pacientes com redes de Chiari do que nos controles (55% vs. 12%,  $p < 0,001$ ). O estudo também relatou uma associação entre as redes de Chiari e o ASA em 24% dos pacientes. Além disso, a primeira é mais comum em pacientes com AVC criptogênico em comparação com aqueles avaliados por outras indicações (4,6% vs. 0,5%) e pode facilitar a embolia paradoxal [17].

Figura 2. Anatomia macroscópica do forame oval patente.



(a) Vista do átrio direito mostrando forame oval patente. A patência é determinada pela sonda. O limbo (seta) é visto formando um manguito arredondado ao redor da válvula do forame oval. As localizações anatômicas relativas ao seio coronário (CS) e da válvula tricúspide (folheto septal S e folheto anterior A) podem ser visualizadas. (b) Mesmo caso visto do átrio esquerdo com sonda demonstrando patência. O folheto anterior da válvula mitral é visto abaixo da sonda. Adaptado de Hara et al [17].

Figura 3. Características do forame oval patente (FOP) de alto risco.



A: Número de bolhas usadas para quantificar o tamanho do FOP durante um ecocardiograma com solução de bolhas agitada. B: Septo interatrial aneurismático e móvel. C: Valva de Eustáquio direcionando os trombos venosos para o FOP. D: Rede Chiari facilitando o desenvolvimento de trombos. FO indica fossa oval; VCI, veia cava inferior; AE, átrio esquerdo; OS, ostium secundum; AD, átrio direito; e VCS, veia cava superior. Adaptado de Sposato et al [18]

**Tabela 1. Incidência de Forame Oval e Idade (3)**

Idade	Incidência de forame oval patente
1-29 anos	30%
30-79 anos	25%
80 anos ou mais	20%

## 2.3 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM FORAME OVAL PATENTE

### 2.3.1 ACIDENTE VASCULAR ENCEFALICO CRIPTOGÊNICO

O AVCi criptogênico é caracterizado por um infarto cerebral cuja origem não pode ser atribuída a causas específicas, como trombos intracavitários cardíacos, aterosclerose das grandes artérias, doença de pequenos vasos ou outras etiologias conhecidas. Importante frisar que mesmo após uma ampla avaliação clínica, cerca de 25% a 40% dos pacientes com isquemia cerebrovascular não apresentam uma causa específica [23].

O conceito de embolia paradoxal, descrito inicialmente em 1877 [19], é confirmado por uma alta incidência de acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com Forame Oval Patente (FOP) [20]. Nestes casos, um trombo do sistema venoso sistêmico pode passar diretamente para a circulação arterial cerebral, resultando em um acidente vascular cerebral paradoxal. Com um diâmetro médio de 9,9 mm, os trombos que atravessam o FOP frequentemente são grandes o bastante para obstruir a artéria cerebral média (3mm) ou seus ramos corticais (1mm) [21]. Além do mais, pesquisas utilizando tomografia de coerência ótica também indicam a possibilidade de trombos se formarem também dentro do próprio FOP [22].

Dentro do seu quadro, há uma subcategoria denominada AVC embólico de origem desconhecida, caracterizado por um acidente vascular cerebral isquêmico não-lacunar sem uma causa imediatamente identificável, sendo o forame oval patente a patologia mais comum nestes casos e relacionado também a várias outras condições médicas, incluindo enxaquecas, síndrome platipnéia ortodéoxica e doenças relacionadas à descompressão em altas altitudes e mergulho.

Sendo assim, pode-se afirmar que o interesse atual pelo tema cresceu após um estudo em 1988, conduzido por Lechat et al [24], que observou a presença de FOP em 40% dos pacientes com AVCi criptogênico em comparação com apenas 10%

nos grupos de controle. Posteriormente, estudos adicionais destacaram a associação do FOP com pacientes que sofrem AVCi, especialmente em indivíduos com menos de 55 anos [25].

Outros fatores relacionados ao FOP também podem estar relacionados com risco de AVCi, como a formação de trombos no túnel, a estase sanguínea no lado esquerdo do coração ou a presença de trombos junto ao FOP. Alterações na atividade elétrica atrial na sua presença também podem aumentar a suscetibilidade a arritmias atriais, assim como o alargamento do átrio esquerdo causado por anormalidades septais, como um túnel grande no FOP ou a presença de aneurisma do septo atrial (ASA), pode influenciar a despolarização atrial, ativando também um substrato arritmogênico [29].

Embora a visualização de trombos no FOP seja rara, observações epidemiológicas indicam que ele contribui significativamente para um número considerável de AVCs. Histórico de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, viagens prolongadas, evidencia de esforço antes dos sintomas de AVCi (Valsalva), enxaqueca e apneia do sono são descritos como fatores de risco independentes na associação entre os dois elementos [30]. Destacando que outros mecanismos podem desencadear o AVCi criptogênico, como a presença não detectada ou oculta de fibrilação atrial (FA), associada a um aumento de 2,5 vezes no risco de AVCi, embora com impacto temporal limitado [31].

Vários estudos recentes examinaram a relação entre taquiarritmias atriais detectadas em dispositivos implantáveis e o risco de eventos tromboembólicos, além de identificar que frequências cardíacas atriais elevadas estavam associadas a um aumento no risco de desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) e eventos como AVCi. A presença de episódios prolongados de alta frequência atrial foi relacionada a um maior risco de AVCi e embolia sistêmica, comparável ao risco apresentado por indivíduos com FA clinicamente diagnosticada. Embora a relação entre taquiarritmias e eventos embólicos seja evidente, a causa e a temporalidade precisam ser mais bem compreendidas, pois nem todos os pacientes com eventos tromboembólicos apresentaram taquiarritmias detectadas nos dias anteriores. Esse cenário sugere que a FA pode ser um marcador de risco para eventos tromboembólicos, mas sua ligação direta com esses fatores pode ser mais complexa do que se pensava anteriormente [28].

Outras condições como estenose mitral, contraste espontâneo no átrio esquerdo (AE), presença de próteses cardíacas, tumores cardíacos, ateroma aórtico e coagulopatias podem desempenhar um papel na patogênese do AVC criptogênico [32]. Dessa maneira, para investigar casos de AVCi de origem indeterminada, é recomendada uma abordagem diagnóstica mínima que inclui exames como tomografia ou ressonância craniana, ecocardiograma, imagens vasculares, avaliação de distúrbios de hipercoagulabilidade e monitorização cardíaca [33,34], ressaltando que a maior ocorrência de FOP em pacientes jovens com AVC embólico de origem indeterminada destaca a importância desse fator como causa de AVC. Importante frisar que aproximadamente 25% dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos são criptogênicos e cerca de 16% são classificados como embólicos de origem indeterminada [35], dentre eles cerca de 25% dos pacientes apresentam FOP, o que sugere que a sua relação em até 4% de todos os casos de AVC isquêmico [36]. Dessa forma, foi sugerido que rotular os pacientes jovens com AVC isquêmico como criptogênicos pode prejudicar a identificação dessa possível causa, levando a uma mudança na nomenclatura para "AVCi associado ao FOP" para definir melhor essa associação causal.

### 2.3.2 ENXAQUECA

Outra complicação relacionada ao forame oval patente é sua associação em pacientes com histórico de enxaqueca. A enxaqueca afeta aproximadamente 12% da população em geral, sendo mais frequente em mulheres entre 20 e 64 anos e cerca de 1-4% da população apresenta em sua forma crônica. A enxaqueca com aura, definida como sintomas visuais, sensoriais ou neurológicos antes do início da dor, está presente em até 10% das pessoas com esta patologia [40].

Nesse cenário, estudos observacionais [37, 38] demonstram uma melhora considerável nos episódios de enxaqueca com a oclusão do FOP, como evidenciado por uma metanálise (OR 0.18 [0.06-0.50]) [144], no entanto, estudos randomizados não conseguiram mostrar diferenças nos objetivos primários, porém em objetivos secundários, observou-se uma redução significativa na gravidade e frequência das crises em subgrupos com enxaqueca com aura (OR 0.21 [0.12-0.37]) [39,40]. Atualmente, o fechamento percutâneo não é recomendado nesse cenário pois

necessita de estudos randomizados para avaliar melhor a relação entre FOP e enxaqueca com aura.

### 2.3.3 HIPOXEMIA

A presença de um *shunt* através do Forame Oval Patente (FOP), que mistura sangue arterial e venoso, pode resultar em hipoxemia arterial ( $SaO_2$  ou  $SpO_2 < 90\%$  ou  $PaO_2 < 60$  mmHg) com ou sem cianose. Em muitos casos, o *shunt* do FOP pode também agravar condições pré-existent de hipoxemia. Doenças que estão relacionadas a pressão elevada no lado direito do coração, como hipertensão pulmonar, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), exercícios com dessaturação ou edema pulmonar de grande altitude (EPGA), têm potencial para aumentar *shunts* menores, assim como o uso de pressão positiva na ventilação mecânica, que pode também elevar a prevalência de abertura do FOP [41].

Mais um elemento que merece ser referido é a síndrome de platipneia-ortodeoxia (SPO), caracterizada por dispneia e desoxigenação arterial, geralmente provocada pela posição vertical e aliviada com a mudança para decúbito dorsal [42]. Em todas essas síndromes, a ausência ou insuficiência do aumento da saturação arterial de oxigênio com  $FiO_2$  de 100% sugere a presença de um *shunt* intracardíaco significativo. Até o momento, devido à sua raridade, não há ensaios clínicos randomizados que avaliem o fechamento percutâneo do FOP em pacientes com essas síndromes de dessaturação. No entanto, estudos de séries de casos menores demonstraram alívio sustentado dos sintomas da SPO por até cinco anos após o fechamento, com melhoria da saturação arterial de oxigênio em todos os pacientes sem hipertensão pulmonar grave [43-45]. Esses achados foram confirmados em registros mais abrangentes, com uma incidência baixa de complicações relacionadas ao procedimento [46,47]. Portanto, em pacientes com SPO relacionada ao FOP, o fechamento percutâneo do FOP é recomendado como terapia inicial pelas sociedades europeias, desde que não haja hipertensão pulmonar grave.

Em casos de dessaturação ao esforço, o fechamento do FOP tem demonstrado melhorar a  $SaO_2$  em alguns estudos observacionais [48,49], como observado em um estudo caso-controle com 40 pacientes com SAOS, o fechamento do FOP resultou em melhorias notáveis na função diastólica do ventrículo esquerdo,



na ocorrência de episódios de apneia e dessaturação, além de uma redução na pressão arterial sistêmica [50]. Tais descobertas sugerem que o fechamento percutâneo pode potencialmente melhorar a saturação arterial de oxigênio e aliviar os sintomas em pacientes selecionados. Entretanto, devido à escassez de evidências robustas, o fechamento do FOP deve ser considerado após uma discussão compartilhada, levando em conta as evidências da contribuição do FOP para a dessaturação.

#### 2.3.4 DOENÇA DESCOMPRESSIVA

Outro aspecto relevante tange à doença descompressiva (DD), condição complexa desencadeada pela exposição a ambientes hipobáricos, como voar abaixo de 350 mmHg de pressão barométrica ou acima de 18.000 pés de altitude (DD de altitude), ou ao retornar ao nível do mar após submersão a profundidade (mineração ou mergulho). Um estudo retrospectivo de caso-controle, que analisou mergulhadores recreativos, militares e profissionais, revelou uma associação entre o risco de DD e FOP, com um OR de 2,5 [51]. Em mergulhadores recreativos submetidos a mergulhos que exigiam paradas descompressivas, a DD foi reportada com cinco a seis vezes mais frequência em mergulhadores com FOP [52,53]. Uma metanálise de quatro estudos comparando a presença de FOP em pacientes com DD versus pacientes sem DD indicou que a presença de FOP com *shunt* direita-esquerda aumentou o risco de DD com um OR de 5,63 (95% IC:3.1-10.1).

Em uma coorte recente na qual o tratamento percutâneo foi oferecido a mergulhadores com FOP de alto risco [54], não houve relatos de eventos de DD pós-fechamento. Por outro lado, para aqueles aconselhados a realizar mergulhos de maneira conservadora, a incidência de DD permaneceu alta (HR:26.1; IC:5.7-118.1).

Em pacientes com FOP com *shunt* pequeno, seguindo orientação para mergulho conservador, a incidência de DD foi comparável à de pacientes controle sem FOP [54]. Nesse sentido, a Sociedade de Medicina Subaquática do Sul do Pacífico e o Comitê Médico de Mergulho Esportivo do Reino Unido divulgaram um posicionamento conjunto sobre a relação entre a DD e o FOP [55]. Seguindo as diretrizes, é aconselhável considerar a suspensão da prática de mergulho, adotar uma abordagem mais conservadora em relação à profundidade e realizar uma análise criteriosa dos riscos e benefícios associados ao fechamento do FOP. A permissão

para retorno às atividades de mergulho após o procedimento deve ser concedida apenas quando uma ecografia, realizada após mais de 3 meses do procedimento, confirmar o fechamento completo do FOP e a medicação antiplaquetária (com exceção da aspirina) tiver sido descontinuada.

### 2.3.5 NEUROCIRURGIA EM POSIÇÃO SENTADA

Já durante a neurocirurgia, particularmente na posição sentada, onde a circulação cerebral permanece acima do átrio direito, os pacientes com FOP podem apresentar embolia gasosa paradoxal em até 14% dos casos. Ecografia transesofágica, doppler transcraniano ou monitoramento de CO<sub>2</sub> expirado podem ser usados para detectar êmbolos aéreos venosos clinicamente significativos [56,57], mas não previnem embolia gasosa. Alguns estudos propuseram o fechamento pré-operatório do FOP [58,59], porém não existem ensaios clínicos publicados e algumas questões permanecem pendentes como o momento da cirurgia pós-intervenção ou a duração da terapia antiplaquetária. Dadas essas observações, recomenda-se que a cirurgia seja efetuada em posição prona, quando possível.

## 2.4 DIAGNÓSTICO DE FORAME OVAL PATENTE

No que diz respeito ao diagnóstico de FOP, ele torna-se essencial apenas para determinar o tratamento correto e não tem valor significativo como método de triagem na população em geral, sendo que a ecocardiografia transesofágica (ETE) fornece visualização detalhada do septo interatrial e de outras estruturas relevantes, inclusive a identificação do *shunt*. Para uma ETE ser efetiva, devemos elevar a pressão nas câmaras direitas através de uma manobra de Valsalva. Uma metanálise da ETE em comparação com autópsia, cirurgia cardíaca e cateterismo revelou uma sensibilidade de apenas 89%. Isso pode ser atribuído, justamente, pela dificuldade em executar adequadamente a manobra de Valsalva durante o exame [60,61]. Entretanto, a ETE, cujas informações relevantes estão sumarizadas no Quadro 1, é fundamental para caracterizar o FOP, avaliar o risco anatômico e orientar o tratamento adequado [62–66].

Ainda, uma metanálise de 29 estudos comparando o Doppler transcraniano (DTC) e a ETE em 2.751 pacientes mostrou que o DTC apresentou sensibilidade de

94% e especificidade de 92%. Apesar disso, a qualidade da evidência foi considerada baixa e houve inconsistências entre os estudos, com sensibilidade de 67% e especificidade de 73%. Em uma metanálise anterior, a especificidade do DTC foi de 100% quando o critério para um shunt positivo foi de 10 sinais transitórios de alta intensidade [67]. Atualmente, com base na evidência de baixa qualidade disponível, nenhuma das técnicas pode ser considerada padrão-ouro, e geralmente um diagnóstico preciso requer a combinação dos dois exames.

**Quadro 1 - Variáveis do Forame Oval Patente (FOP) a serem avaliadas para tomada de decisão e tratamento**

Morfologia do FOP: tamanho, localização, comprimento do túnel
Relação espacial e distâncias entre o FOP e a raiz da aorta, veia cava, válvulas e paredes livres do átrio
Avaliação abrangente do septo atrial, incluindo aneurisma do septo atrial e outros defeitos associados
Presença/ausência de válvula de Eustáquio e/ou rede de Chiari
Espessura do septum primum e secundum
Avaliação Doppler colorida do shunt em repouso e após manobra de Valsalva

## 2.5 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL POR FORAME OVAL PATENTE

### 2.5.1 CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE

É possível estimar a probabilidade de AVCi mediado por FOP considerando as características clínicas do paciente. Uma metanálise de estudos observacionais mostrou uma associação mais contundente de FOP com AVC criptogênico em pacientes com menos de 55 anos em comparação com pacientes mais velhos [68], porém, a associação também foi observada em pacientes mais velhos [69-71]. Entretanto, a presença de outras comorbidades ou fatores de risco clínicos para acidente vascular cerebral não excluem, por si só, um papel fisiopatológico do FOP na embolia criptogênica.

## 2.5.2 CARACTERÍSTICAS DO FORAME OVAL PATENTE

As características do FOP também são importantes, um aneurisma do septo atrial (ASA) e/ou um *shunt* moderado a grave foram fortemente associados a um papel causal do FOP em pacientes com acidente vascular cerebral criptogênico em estudos observacionais e randomizados [72-78]. Outras propriedades associadas em estudos randomizados com um FOP causal são o grande tamanho do FOP e a hiper mobilidade do septo atrial [74], sendo sugerido que uma válvula de Eustáquio, uma rede de Chiari ou um túnel longo do FOP estão ligados a acidentes vasculares cerebrais associados ao FOP, mas apenas em estudos retrospectivos [79,80].

## 2.5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Detalhes clínicos foram abordados em estudos retrospectivos e raramente em estudos observacionais prospectivos. Logicamente, as condições que indicam fortemente embolia paradoxal na presença de FOP incluem a ocorrência simultânea ou prévia de êmbolos pulmonares [81-83] ou a documentação de uma fonte venosa de embolia no momento do acidente vascular cerebral. A ausência de evidência de trombo venoso é inútil devido aos frequentes falsos negativos [82,84,85,91], mas imobilização, uma grande cirurgia recente ou uma viagem prolongada de carro ou avião implicam no possível desenvolvimento de coágulos venosos. Portanto, as atividades no momento do AVCi devem ser levadas em consideração, como manobras de esforço e apneia obstrutiva do sono com AVCi ao acordar [85,86].

Outra perspectiva analisada refere-se a estudos retrospectivos que tentaram identificar uma associação entre trombofilia hereditária e AVC relacionado ao FOP produziram resultados conflitantes [87–89]. A pontuação do RoPE score (risco de embolia paradoxal) representa uma tentativa de atribuir uma probabilidade de relação causal a FOPs individuais no contexto de AVCi de causa desconhecida [90] e pode ser útil para ajudar a orientar decisões (Tabela 3). No entanto, deve sempre ser usado em conjunto com outros parâmetros porque a qualidade da evidência dos estudos de validação interna, é, na melhor das hipóteses, moderada e nenhum grande estudo de validação externa foi publicado. Além disso, a pontuação RoPE não leva em conta as características do FOP de alto risco (por exemplo, ASA) que demonstraram estar correlacionadas com maior risco de embolia paradoxal.

**Tabela 2 – Risco de Embolia Paradoxal (RoPE Score)**

<b>RoPE SCORE</b>	
Características do Paciente	Pontos
Sem Hipertensão	+1
Sem Diabetes	+1
Sem AVC ou AIT prévios	+1
Não Tabagista	+1
Infarto Cortical em Exame de Imagem	+1
<b>Idade Anos:</b>	
18-29	+5
30-39	+4
40-49	+3
50-59	+2
60-69	+1
≥70	0
<b>Total do RoPE Score</b>	<b>0-10</b>
<b>ValorRoPE Score.</b>	<b>AVC por FOP</b>
0-3	20%
4	38%
5	34%
6	62%
7	72%
8	84%
9-10	88%
	<b>Recorrência AVC/AIT em 2 anos</b>
	0%
	12%
	7%
	8%
	6%
	6%
	2%

AVC: Acidente vascular cerebral, AIT: Ataque isquêmico transitório, FOP: Forame oval patente [90]

## 2.6 EFICACIA E SEGURANÇA DO TRATAMENTO CLÍNICO

No que concerne aos tratamentos médicos, pode-se afirmar que uma variedade tem sido utilizada, principalmente com base em dados de estudos de prevenção secundária, para AVCi em geral e de estudos sobre AVCi criptogênico em particular, todavia ainda não existe nenhum ensaio clínico randomizado (ECR) publicado que avaliou a eficácia de medicamentos individuais especificamente em acidentes cerebrovasculares associados ao FOP.

Os ensaios foram quase exclusivamente observacionais, com apenas um ECR comparando anticoagulantes orais (ACO) e agentes antiplaquetários. Uma metanálise de ECRs mostrou uma taxa de AVCi recorrente de 1,27 eventos por 100 pacientes/ano apenas com medicamentos [77], enquanto em outra, a incidência de AVCi recorrente com terapia médica foi de 4,6% sendo uma média de 3,8 anos de acompanhamento [104].

Apesar de uma grave heterogeneidade de resultados, a metanálise mais recente é consistente que agentes antiplaquetários são úteis na prevenção de acidente vascular cerebral. Embora a qualidade global da evidência seja muito baixa,

a superioridade dos ACO versus agentes antiplaquetários também foi evidente quando se consideraram estudos apenas com ajuste multivariado, no entanto não há dados disponíveis sobre incapacidade persistente e qualidade de vida.

Ainda, cabe salientar que os relatórios sobre segurança têm sido frequentemente incompletos ou produziram resultados inconsistentes. Numa metanálise de estudos observacionais, 1,1% dos pacientes que receberam terapia médica apresentaram complicações hemorrágicas [104], proporção surpreendentemente baixa que pode ser explicada pela idade jovem dos pacientes e pelo curto seguimento, devendo ser interpretada com cautela porque a maioria destes pacientes será submetida a uma terapia médica ao longo da vida com um risco incremental de sangramento com idade.

De fato, em pacientes com FOP, foi encontrada uma razão de chances (OR) de 4,57 para sangramento maior com ACO em relação a medicamentos antiplaquetários. Uma metanálise anterior que considerou a prevenção secundária do AVCi em geral revelou que o benefício potencial dos ACO pode ser suplantado pelo risco de hemorragia intracraniana (OR 2,54) e de hemorragia extracraniana grave (OR 3,43) [138]. A este respeito, os anticoagulantes orais não cumarínicos (AONC) podem alterar a relação risco-benefício [139,140].

## 2.7 SELEÇÃO DE PACIENTES PARA OCLUSÃO PERCUTÂNEA

As informações acumuladas e sintetizadas dos 6 ensaios clínicos randomizados concluídos são a base para ensaios futuros para avançar ainda mais no manejo do AVCi associado ao FOP [92-97]. Esta primeira geração de ensaios estabeleceu o fechamento do FOP como uma opção benéfica para prevenir AVCi isquêmico recorrente em pacientes jovens e de meia-idade com AVCi criptogênico. Conduzidos entre 2000 e 2017, os 6 estudos inscreveram coletivamente 3.740 pacientes adultos com FOP e AVCi criptogênico, alocando 1.889 para terapia com dispositivos mais tratamento médico e 1.851 apenas para tratamento médico [98].

Os participantes foram acompanhados por uma mediana de 4,75 anos, com um total de 13.850 pacientes/ano de observação [99], a idade média foi de 46 anos (intervalo interquartil, 39–53) e apenas 0,9% tinham mais de 60 anos. Os eventos qualificados foram AVCi em 93% e AIT em 7%, o tamanho do *shunt* do FOP foi grande em 45%; ASA esteve presente em 33%. No grupo médico, a terapia antitrombótica

consistiu mais frequentemente em antiplaquetários, representando 86% dos pacientes/ano observados nos 3 ensaios com subgrupos de tratamento de terapia médica relatados separadamente. Entre os participantes anticoagulados, a varfarina foi o agente predominante, uma vez que os ensaios precederam em grande parte o desenvolvimento de anticoagulantes orais diretos.

No geral, os ensaios demonstraram uma redução moderada, mas clinicamente significativa, no AVCi recorrente [100]. As taxas de eventos foram de 1,09% por ano no grupo médico e de 0,47% por ano no grupo oclusão, originando uma taxa de risco de 0,41. Embora a redução relativa de 59% no AVCi recorrente tenha sido grande, a redução absoluta foi moderada, de 0,62% ao ano, devido à baixa taxa inicial de eventos no grupo médico. O número necessário para tratar para beneficiar da prevenção de 1 acidente vascular cerebral em 5 anos foi de 32.

Complicações imediatas e graves relacionadas ao procedimento foram pouco frequentes e incluíram hemorragia no local de acesso ou retroperitoneal em 1%, tamponamento pericárdico em 0,17% e perfuração cardíaca em 0,06%. A FA periprocedimento (dentro de 45 dias) ocorreu em 3,2% dos pacientes, mas era frequentemente autolimitada, e as taxas que aparecem no período pós-procedimento (menos de 45 dias) foram de 0,50% em pacientes tratados com fechamento e 0,19% em pacientes tratados clinicamente, gerando um risco absoluto de 0,31% por ano [99]. É digno de notar que as taxas mais baixas foram com os dispositivos de fechamento do tipo disco duplo que estão atualmente disponíveis. O tromboembolismo venoso também ocorreu mais, embora com pouca frequência, nos pacientes tratados com fechamento, refletindo sua terapia antitrombótica menos intensiva, com taxas de 0,29% por ano em pacientes tratados com fechamento e 0,12% por ano em pacientes tratados clinicamente. Uma importante descoberta recente de uma metanálise baseada em dados agrupados de participantes jovens e de meia-idade que preencheram os critérios de entrada para os 6 ensaios principais de oclusão percutânea do FOP é que podem ser identificados 3 subgrupos com diferentes perfis de benefícios/danos [98,101].

Mais precisamente, usando o sistema de estratificação de risco de probabilidade causal de AVCi associado ao FOP (PASCAL), validado prospectivamente, os pacientes podem ser classificados em 3 subgrupos com base em 2 domínios (Quadro 2): (1) características de alto risco do FOP definidas como presença de um grande shunt (>20 bolhas), ASA, ou ambos, e (2) pontuação de risco

de embolia paradoxal (RoPE), dicotomizada em 7 a 10 versus 0 a 6. A pontuação RoPE inclui idade, história de hipertensão, diabetes, tabagismo, história remota de acidente vascular cerebral ou AIT e infarto cortical nos exames de imagem (Tabela 2).

Pontuações RoPE mais altas indicam um risco atribuível superior de AVCi. Os pacientes são classificados como “prováveis” por apresentarem FOP de alto risco e pontuação RoPE  $\geq 7$  e apresentam uma redução relativa de 90% no AVCi recorrente com fechamento. Assim, os pacientes são classificados como “possíveis” em 2 cenários: (1) FOP de alto risco e pontuação RoPE  $< 7$  ou (2) FOP de baixo risco (ausência de grande shunt e ASA) e pontuação RoPE  $\geq 7$ , apresentando uma redução relativa de 62% no AVC isquêmico recorrente com fechamento. Os pacientes são classificados como “improváveis” se tiverem FOP de baixo risco e pontuação RoPE  $< 7$ . Não há uma diferença significativa entre oclusão percutânea versus terapia médica entre pacientes na categoria “improváveis”.

Além do mais, a extensão da associação entre o fechamento do FOP e a prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos incapacitantes não é clara, uma vez que os dados faltantes sobre os resultados funcionais de eventos recorrentes na análise conjunta de ensaios clínicos foram substanciais, exigindo a imputação como não incapacitante.

Relativo ao risco de desenvolvimento de FA tardia (quadro 2), o sistema PASCAL também estratifica os pacientes. E o aumento é provavelmente devido ao fato de a FA oculta ser um mecanismo original mais provável para o acidente vascular cerebral nesses pacientes, em conjunto com uma maior suscetibilidade a efeitos arritmogênicos do contato dispositivo-tecido pós-implante. Durante uma mediana de 4,8 anos de acompanhamento, os pacientes “Prováveis” apresentam apenas um aumento não significativo de 0,7%, os “possíveis”, de 1,5% e os “improváveis”, de 4,4% no risco de FA tardia com fechamento do FOP.

Uma classificação PASCAL “Provável” (37% dos pacientes do estudo) ou “possível” (48% dos pacientes do estudo) foi associada a um benefício líquido substancial do fechamento, enquanto a “improvável” (15% dos pacientes do estudo) foi associada a riscos resultantes do fechamento percutâneo. Para os médicos, tal sistema pode auxiliar a identificar 6 em cada 7 pacientes nos quais a oclusão percutânea é indicada e 1 em cada 7 pacientes nos quais o tratamento médico é o preferido.



**Quadro 2 - Risco de AVC recorrente em pacientes com FOP de acordo com a PFO-associated stroke causal likelihood (PASCAL)**

		FOP Alto Risco (ASA, Shunt grande)	
		Não	Sim
RoPE Score	<7	Improvável	Possível
	≥7	Possível	Provável

		Prevenção AVC recorrente	FA tardia
Eventos entre 1000 pacientes em 2 anos	Improvável	-2	18
	Possível	21	3
	Provável	21	6

FOP: Forame Oval Patente; FA: Fibrilação Atrial; AVC: Acidente Vascular Cerebral. Adaptado de Sposato *et al* [18]

## 2.8 OCLUSÃO DE FORAME OVAL PATENTE

No tocante ao fechamento do FOP, sabe-se que ele é realizado em centros com grande experiência, tendo a veia femoral como local preferido de acesso para o procedimento. O filtro de veia cava não é uma contraindicação para acesso femoral [141]; em casos raros de oclusão da veia cava inferior (VCI), o acesso jugular pode ser uma alternativa. A imagem do septo interatrial (SIA) é essencial para avaliar com precisão sua anatomia, que pode ser complexa. Na verdade, a imagem permite medições anatômicas para selecionar adequadamente o tamanho do dispositivo.

A largura e o comprimento do túnel do FOP, a existência de um ASA, a comunicação interatrial (CIA) associada, a presença da rede de Chiari ou da válvula de Eustáquio ajudarão a determinar a melhor abordagem técnica [142]. De fato, anatomias septais desafiadoras, como túnel longo (> 12 mm) ou anatomia semelhante a CIA, raiz aórtica aumentada, septo secundum hipertrófico ou aneurisma septal multi-fenestrado estão associadas a mais complicações por procedimento, fechamento incompleto e maior risco de um evento recorrente [143,144]. Em alguns casos, pode-se utilizar punção transeptal, dispositivos maiores ou múltiplos para obter selamento completo [145,146].

Outro interesse da imagem por procedimento é eliminar a presença de trombo no interior do FOP, no átrio esquerdo ou direito, o que gera contraindicação. A visualização da raiz aórtica também é importante para prevenir derrame pericárdico ou erosão aórtica e a ecocardiográfica transesofágica (ETE) fornece qualidade de

imagem ideal [147], sendo realizada com anestesia local e sedação ou anestesia geral. Quando a anestesia local é mandatória, a ecocardiografia intracardíaca (EIC) é uma opção, porém necessita de uma segunda punção femoral para a sonda [148,149]. Ademais, a anticoagulação periprocedimento é fundamental para prevenir a formação de trombos em fios, bainhas, cateteres, dispositivos ou nos átrios e geralmente é feita pela administração de heparina não fracionada (HNF) intravenosa (IV) 100U/kg, mantendo um tempo alvo de coagulação ativada de >250 segundos [150,151].

O sucesso técnico se aproxima de 100% [102,104] e a ausência de *shunt* é observado em 93-96% em um ano [103]. O uso de dispositivos maiores tem um risco maior de *shunts* residuais [104,105–107]. Dados randomizados mostram uma redução relativa do risco de até 80% para AVC recorrente [112,113], com uma metanálise demonstrando que a taxa de recorrência de AVC é de 0,29 por 100 pessoas/ano [133], enquanto em outra, com média de 3,8 anos de acompanhamento, a incidência de AVC recorrente foi de 2% nos braços de fechamento, e o número necessário ocluir FOP(NNT) para prevenir um AVC foi 37 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 26 a 68) e 21 em pacientes com características de FOP de alto risco (IC 95%: 16 a 61).

Os resultados no AIT e na morte foram neutros, podendo-se esperar um aumento dos efeitos benéficos do tratamento ao longo do tempo [134,135,136]. As complicações do procedimento têm uma incidência de 2,6% [133] e a tardia mais frequente consiste na trombose do dispositivo, que é observada em 1,0-2,0% [139]. A temível embolização do dispositivo é um evento grave que ocorre em uma taxa de 0,9-1,3% [139,140], enquanto erosões da parede atrial são eventos graves que foram relatados de forma anedótica. O risco de mortalidade a longo prazo ou necessidade de cirurgia cardíaca é inferior a um em 1.000, e o evento indesejável mais frequente após o fechamento prematuro é FA [134,137,124–132], relatada em uma metanálise uma incidência de 4,6% após 3,8 anos de acompanhamento [133]. O número necessário para causar dano (NNH) foi de 25, porém além de 45 dias não houve aumento do risco de FA com fechamento do FOP. Curiosamente, uma redução estatisticamente significativa da prevalência de FA após o fechamento percutâneo do FOP também foi demonstrada após oclusão percutânea [138].

## 2.9 FIBRILAÇÃO ATRIAL APÓS PROCEDIMENTO

Dados de ensaios clínicos indicam que até 6,6% dos pacientes com AVCi submetidos ao fechamento do FOP desenvolvem FA nas semanas seguintes, sendo que 83% dos casos são detectados dentro de 45 dias após o procedimento. É importante ressaltar que o seu risco pós-fechamento do FOP costuma ser transitório, com 59% dos casos resolvidos dentro de 2 semanas após o início [95], e a sua incidência após o fechamento do FOP aumenta com a idade [134,135]. Por exemplo, em uma coorte de 1.221 pacientes com AVC isquêmico criptogênico submetidos ao fechamento do FOP, a incidência de nova FA entre aqueles com mais de 60 anos foi de 2,66 por 100 pacientes-ano, em comparação com 0,49 por 100 pacientes-ano no grupo com menos de 60 anos [135]. Além disso, assim como ocorre com outros pacientes com AVC, a incidência de FA pós-fechamento do FOP aumenta com a duração do monitoramento cardíaco [136].

Um estudo com 225 pacientes submetidos ao fechamento do FOP, monitorados com gravadores de *loop* por 28 dias após o procedimento, revelou que 47 (20,9%) tiveram taquicardia supraventricular com duração superior a 30 segundos. Neste estudo, a idade, o sexo masculino e um dispositivo com disco >25 mm estavam independentemente associados ao aumento do risco de arritmias supraventriculares incidentes [136]. Em outra pesquisa observacional retrospectiva unicêntrica, 35 dos 761 pacientes que realizaram o fechamento do FOP foram monitorados por uma média de 12 meses (54,6 semanas) com gravadores de *loop* implantáveis, destes, 13 pacientes (37%) desenvolveram FA durante o acompanhamento, com a maioria dos casos sendo diagnosticados nas primeiras 4 semanas de monitoramento, resolvendo-se em 3 meses e não recorrentes durante o seguimento [137].

Precisamos de mais estudos para investigar o papel do monitoramento cardíaco prolongado após o fechamento do FOP e as implicações clínicas da ocorrência de FA no risco de AVC recorrente. Essas pesquisas são cruciais para entender melhor os efeitos do fechamento do FOP, especialmente em relação à ocorrência de FA e seus desdobramentos clínicos.

## 2.10 FORAME OVAL PATENTE EM IDOSOS

Ressaltando que a prevalência de FOP é quase três vezes maior em pacientes idosos com AVC criptogênico em comparação com pacientes da mesma idade com uma causa conhecida de AVC, podemos inferir que pacientes idosos podem se beneficiar do fechamento do FOP [76].

O ensaio DEFENSE-PFO incluiu pacientes com mais de 55 anos e demonstrou resultados positivos para o fechamento do FOP em comparação com a terapia médica isolada, embora a idade média tenha sido de apenas 51,8 anos e 120 pacientes com 2 anos de acompanhamento. Os resultados apoiam o fechamento do FOP em vez da terapia médica em pacientes de meia idade com características anatômicas de alto risco, incluindo tamanho do FOP, hiper mobilidade do septo atrial e aneurisma do septo atrial [73].

Em contrapartida, pequenos estudos retrospectivos não forneceram respostas definitivas e semelhantes ao DEFENSE-PFO, visto que limitaram a duração do acompanhamento e o número de inscritos com idade maior que 55 anos, com ainda menos inscritos com idade maior que 65 anos. Por exemplo, um estudo de coorte retrospectivo unicêntrico identificou 14 pacientes idosos (idade média de 75,2 anos) com FOP de alto risco e evento cerebrovascular prévio que foram submetidos ao fechamento do FOP. Após acompanhamento por  $2,6 \pm 1,8$  anos, nenhum deles apresentou eventos cerebrovasculares recorrentes e as complicações não foram maiores do que o esperado [131].

Embora este tenha sido um resultado positivo nesta faixa etária muito avançada, o pequeno tamanho da amostra e a curta duração do acompanhamento são limitações. Outra série contemporânea com período médio de acompanhamento mais longo (4,5 anos) incluiu 458 pacientes submetidos ao fechamento do FOP por isquemia cerebral criptogênica. Os 151 pacientes com mais de 55 anos apresentaram maior risco de isquemia recorrente, sendo a idade o único preditor independente, e a maioria dos eventos ocorreu há mais de 3 anos do procedimento e, portanto, não foi associada a complicações periprocedimento. Nenhum dos grupos apresentou *shunt* residual significativo que explicaria o aumento dos eventos recorrentes devido a mecanismos não relacionados ao FOP. Assim, os autores concluíram que os eventos recorrentes estavam provavelmente associados a condições subjacentes na população idosa [132].

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo

#### 3.2 LOCAL DE ESTUDO

Hospital Unimed Nordeste do Rio Grande do Sul.

#### 3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com idade igual ou maior que 60 anos, com histórico de acidente vascular isquêmico prévio, submetidos à oclusão percutânea do forame oval patente para prevenção de eventos cerebrovasculares entre março de 2019 e janeiro de 2024.

#### 3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Com base na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, este projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul (UCS). Foi solicitado dispensa do termo de consentimento informado porque trabalho foi restrito a consulta de prontuário, não constando o nome do paciente ou qualquer outra característica que individualize o mesmo. Foi assinado termo de compromisso de utilização de dados garantindo o sigilo das informações estudadas pelos pesquisadores. A Comissão de Bioética e Pesquisa do Hospital Unimed Nordeste do Rio Grande do Sul nos forneceu carta de anuência para o trabalho proposto.

#### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com mais de 60 anos submetidos à oclusão percutânea de forame oval patente por acidente vascular isquêmico de causa desconhecida com aneurisma de septo interatrial e *shunt* significativo interatrial.

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com ataques isquêmicos transitórios;

Ausência de aneurisma de septo interatrial e/ou *shunt* importante interatrial.

### 3.7 INDICACAO DO FECHAMENTO DE FORAME OVAL PATENTE

Inicialmente, cabe destacar que a definição de acidente vascular encefálico relacionado ao FOP foi definido na ausência de outras possíveis causas de AVCi, como aterosclerose significativa em grandes artérias, pequenas artérias (infartos lacunares), probabilidade importante de embolização cardíaca (fibrilação atrial, trombos cavitários) e causas não frequentes de AVCi (dissecções arteriais, arterites), dessa forma, o diagnóstico de acidente vascular cerebral e a relação com a persistência do forame oval foi realizado pelos neurologistas do hospital.

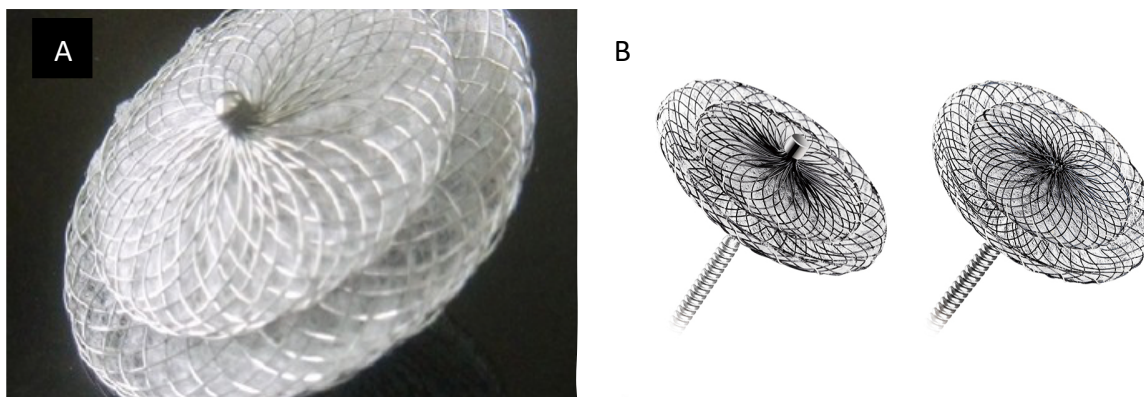
Com relação ao diagnóstico, o forame oval patente foi identificado por ETE, sendo considerados pacientes com aneurisma de septo interatrial, *shunt* espontâneo ou *shunt* grande através de manobra de Valsalva (Grau 3 – mais de 20 bolhas através do FOP) e ecografia transcraniana com Spencer maior que 3.

Além disso, a decisão do procedimento foi realizada em equipe multidisciplinar envolvendo a cardiologia, neurologia, paciente, familiares e com consentimento informado de acordo com os critérios hospitalares.

### 3.8 PROCEDIMENTO

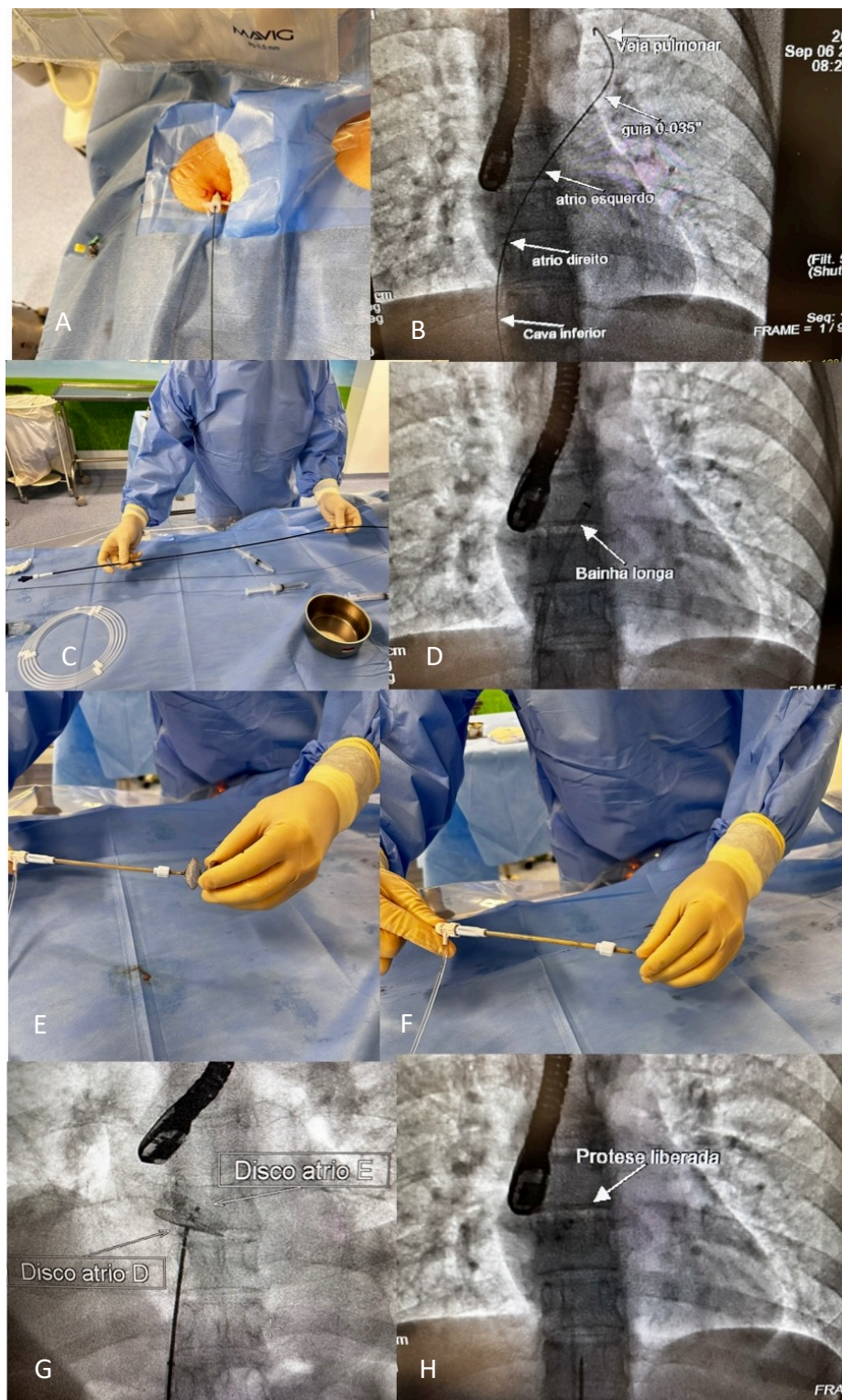
Os pacientes foram submetidos à anestesia geral ou anestesia local com sedação, conforme avaliação anestésica. Todos os procedimentos foram realizados com ecografia transesofágica 3D e radioscopia, sendo efetuados por equipe experiente, envolvendo cardiologista intervencionista, ecocardiografista e anestesista. A escolha do tamanho da prótese foi realizada pela característica anatômica do forame oval, estruturas adjacentes e medidas ecocardiográficas, sendo empregados dois tipos de dispositivos, Memopart PFO™ (Lepu Medical Technology, China) e Cocoon PFO Occluder™ (Sahajanand Medical Technologies, Índia) – figura 4. A sequência do implante está resumida na figura 5.

Figura 4 – Próteses utilizadas na oclusão do forame oval patente



A: Memopart PFO™ (Lepu Medical Technology, China), B: Cocoon PFO Occluder™ (Sahajanand Medical Technologies, Índia).

Figura 5- Procedimento de oclusão de forame oval patente



A: Punção veia femoral; B: Passagem do forame oval com guia 0.035" até veia pulmonar superior esquerda; C: Preparo da bainha longa; D: Posicionamento da bainha através do defeito; E: Fixação da prótese no dispositivo de entrega; F: Inserção da prótese dentro da bainha; G: Posicionamento da prótese no defeito interatrial; H: Liberação da prótese.



### 3.9 MEDICAÇÕES

Antes do procedimento foi feita profilaxia por meio de infusão protocolar de cefazolina 1g endovenosa, completando 3 doses com intervalo de 8h para todos os pacientes. Além disso, foram suspensos anticoagulantes naqueles que faziam uso e foi iniciada dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico 100mg/dia e clopidogrel 75mg/dia, com recomendação de mantê-los por 6 meses após o procedimento. Naqueles com indicação de anticoagulação ela foi mantida após o procedimento. Destacando que o médico assistente tinha total liberdade de ajuste de antiagregantes e anticoagulantes segundo a indicação clínica dos pacientes.

### 3.10 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica foi realizada em 30 dias após o procedimento, com ecocardiograma transtorácico de controle. Seguimento com o cardiologista intervencionista foi realizado com contato telefônico por 6 meses, 12 meses e após anualmente.

### 3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a seção de análise estatística da tese, uma série de procedimentos em R foi empregada para examinar os dados coletados no estudo sobre fechamento percutâneo do FOP em pacientes idosos com histórico de AVCi.

Iniciamos a análise com a função *describe* do pacote Hmisc, visando obter um resumo estatístico das variáveis. Esta etapa forneceu informações básicas sobre a distribuição dos dados, essencial para orientar as análises subsequentes.

Utilizamos medidas de tendência central como média e mediana, bem como medidas de dispersão como desvio-padrão e intervalo interquartil (IQR) para descrever as variáveis numéricas. Já para as variáveis categóricas, foram calculadas frequências e porcentagens.

Ainda, a técnica de *bootstrap* foi aplicada para estimar o intervalo de confiança da mediana dos tempos de seguimento dos pacientes. Utilizando 2000 replicações,

esta abordagem não paramétrica permitiu a obtenção de um intervalo de confiança de 95% para a mediana, uma medida central importante para a avaliação do tempo de seguimento.

Outro aspecto relevante consiste na análise de sobrevida, a qual foi conduzida utilizando o modelo de Kaplan-Meier, um método para estimar a função de sobrevida a partir dos dados de tempo até o evento. Complementamos essa análise com a visualização das curvas de sobrevida através do pacote *Survminer*, o qual facilita a interpretação ao incluir elementos como a tabela de risco, o intervalo de confiança das estimativas de sobrevida, e a linha da mediana de sobrevida.

Além disso, realizamos testes de independência entre variáveis categóricas, empregando o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Essas análises permitiram investigar possíveis associações entre diferentes variáveis categóricas, como estratégias de prevenção de AVC e marcas de próteses utilizadas. Ajustes para múltiplas comparações foram feitos por meio de simulações Monte Carlo, a fim de assegurar a precisão estatística dos resultados.

O nível de significância de 0,05 foi adotado em todas as análises estatísticas. Para evitar erros tipo I decorrentes de múltiplas comparações, utilizamos o método de ajuste de *Bonferroni-Holm*, visto que aumenta a confiabilidade dos resultados, minimizando a chance de falsos positivos e fortalecendo a robustez das nossas conclusões.

## 4 RESULTADOS

As características dos pacientes estão sumarizadas na tabela 3, destacando que a média de idade foi de  $69.6 \pm 6.5$  anos e 55.5% dos pacientes foram do sexo masculino. A prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia foi de 27%, 22.2% e 41.6% respectivamente e nenhum paciente era tabagista atual no estudo. A indicação da oclusão do forame oval patente foi por acidente vascular cerebral isquêmico em todos os casos, sendo que 9% destes tiveram também ataques isquêmicos transitórios associados e 13.8% múltiplos infartos cerebrais. Além disso, as características anatômicas do forame oval patente estão descritas na tabela 4, sendo que aneurisma do septo interatrial foi encontrado em todos os pacientes, túnel com mais de 10mm de comprimento no FOP em 77.8%, fluxo espontâneo (shunt)

direita/esquerda em 38.9% e os outros 61.1% tinham Shunt significativo com manobra de Valsalva. Ainda, características adicionais de risco como Válvula de Eustáquio e Rede de Chiari foram encontrados em 25% e 8.3% respectivamente. Todos os pacientes foram submetidos a doppler transcraniano, sendo que fluxo significativo (Spencer igual ou maior que 4) foi encontrado em 84.5% dos pacientes.

Os detalhes do procedimento estão sintetizados na tabela 5. Foi realizada anestesia geral em 72.2% dos casos, e os demais pacientes foram submetidos a sedação e anestesia local. Os procedimentos foram acompanhados com ecografia transesofágica 3D em todos os pacientes e utilizados dois tipos de dispositivos, Memopart PFO™ (Lepu Medical Technology, China) em 69.5% dos pacientes e Cocoon PFO Occluder™ (Sahajanand Medical Technologies, Índia) nos outros 30.5%. Com relação ao tamanho, 47.3% dos pacientes utilizaram próteses de 24 e 25mm, 49.9% próteses 28 e 30mm e um paciente prótese 34mm. Ressaltando que o sucesso do procedimento foi alcançado em todos os pacientes e não ocorreu nenhuma complicação maior, com tempo de internação de  $22.9 \pm 1.6$  horas.

**Tabela 3 – Características dos pacientes**

n=36	
<b>Características Clínicas</b>	
Idade (anos)	69.6 $\pm$ 6.5
60-69 anos (%)	15 (41.6%)
70-79 anos (%)	18 (50%)
80-89 anos (%)	3 (8.4%)
Sexo Masculino (%)	20 (55.5%)
<b>Segmento Clínico</b>	
4.9 $\pm$ 3.6 anos	
Hipertensão Arterial (%)	10 (27%)
Diabete Melitus (%)	8 (22.2%)
Dislipidemia (%)	15 (41.6%)
Tabagismo atual (%)	0
<b>Evento Cerebrovascular</b>	
AVCi (%)	36 (100%)
AIT (%)	9 (25%)
Múltiplos infartos cerebrais (%)	5 (13.8%)
<b>Escore Sangramento</b>	
HAS-BLED 1(risco sangramento anual 1.02%) *	9 (25%)
HAS-BLED 2 (risco sangramento anual 1.88%)	20 (55.5%)
HAS-BLED 3(risco sangramento anual 3.74%)	7 (19.5%)

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico AIT: Ataque isquêmico transitório \*Piters et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138(5):1093-100.

**Tabela 4 – Características do forame oval patente**

	n=36
Aneurisma de septo interatrial (%)	36 (100%)
Túnel ≥10mm (%)	28 (77.8%)
Shunt espontâneo direita/esquerda (%)	14 (38.9%)
Shunt Grau 3 com Valsalva (%)	22 (61.1%)
Válvula de Eustáquio (%)	9 (25%)
Rede Chiari (%)	3 (8.3%)
Ecografia transcraniana Spencer ≥4	34 (84.5%)

**Tabela 5 – Características do procedimento**

	n=36
Anestesia Geral (%)	26 (72.2)
Anestesia local + Sedação (%)	10 (27.8)
Ecografia transesofágica 3D (%)	36 (100)
<b>Tipo de Dispositivo</b>	
Lepu (%)	25 (69.5)
Cocoon (%)	11 (30.5)
<b>Tamanho do Dispositivo</b>	
24 (%)	13 (36.1)
25 (%)	4 (11.2)
28 (%)	11 (30.5)
30 (%)	7 (19.4)
34 (%)	1 (2.8)
Sucesso do procedimento (%)	36 (100)
Complicações maiores (%)	0 (0)
Tempo de permanência Hospitalar (horas)	22.9 ±1.6

## 5 SEGUIMENTO CLÍNICO

As características do seguimento estão sumarizadas nas tabelas 6 e 7. Antes do procedimento 41.6% dos pacientes faziam uso de anticoagulantes, todos não cumarínicos, e 58.4% dos pacientes estavam com antiagregantes plaquetários, sendo que 44.5% destes com dupla antiagregação plaquetária. Como protocolo, durante e 6 meses após procedimento, 94.4% dos pacientes permaneceram com dois antiagregantes plaquetários e 5.6% permaneceram com anticoagulação por indicação do médico assistente. Após seis meses o ajuste de medicação ficou também conforme critério clínico. Destacando que anticoagulantes foram utilizados em 5.6% dos pacientes, 88.8% seguiram com um antiagregante plaquetário (83.2% com AAS e

5.6% com clopidogrel) e 5.6 % não utilizam antiagregantes ou anticoagulantes. Ecocardiograma de controle foi realizado em todos os pacientes 30 dias após o procedimento, sendo que em nenhum foi encontrado shunt residual. O tempo de seguimento clínico foi de  $4.9 \pm 3.6$  anos, sendo que neste período nenhum paciente teve acidente vascular isquêmico ou ataque isquêmico transitório, e apenas um paciente teve acidente vascular hemorrágico dois anos após o procedimento, portanto não relacionado com a intervenção, considerando que vinha em uso de AAS isolado para prevenção. Não ocorreu nenhuma complicação relacionada com a prótese e um paciente desenvolveu fibrilação atrial um ano após procedimento, portanto também não associado com fechamento da FOP. Nenhum paciente foi a óbito durante seguimento do trabalho.

**Tabela 6 – Medicações antes a após procedimento:**

	<b>Antes</b>	<b>6m</b>	<b>Após 6m</b>
<b>Anticoagulantes (%)</b>	15 (41.6)	2 (5.6)	2 (5.6)*
Rivaroxabana (%)	5 (13.9)	1(2.8)	0
Apixabana (%)	3 (8.4)	1 (2.8)	1 (2.8)
Dabigatana (%)	7 (19.3)	0	1 (2.8)
<b>Antiagregantes plaquetários (%)</b>	21(58.4)	34 (94.4)	32 (88.8)
AAS (%)	5 (13.9)	0	30 (83.4)
Clopidogrel (%)	0	0	2 (5.6)
AAS + Clopidogrel (%)	16 (44.5)	34 (94.4)	0
Nenhum (%)	0	0	2 (5.6)

AAS: Acido acetil salicílico m: meses \*Redução de 86.6% ( $p=0.03$ )

**Tabela 7 – Resultados clínicos após oclusão do forame oval patente**

	<b>n=36</b>
Ecocardiograma de controle 30 dias (%)	36 (100%)
Shunt residual (%)	0
Tempo de Seguimento Clínico (anos):	$4.9 \pm 3.6$
Acidente Vascular Isquêmico (%)	0
Ataque Isquêmico Transitório (%)	0
Acidente Vascular Hemorrágico (%)	1 (2.8%)
Complicações relacionadas com a prótese (%)	0
Deteccção de Fibrilação Atrial (%)	1 (2.8%)
Sobrevida (%)	36 (100%)

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo não houve recorrência de eventos neurológicos isquêmicos, início de fibrilação atrial ou complicações relacionadas a prótese durante o seguimento clínico.

Sabe-se que a prevalência de FOP é quase três vezes maior em pacientes idosos com AVC criptogênico em comparação com pacientes da mesma idade com uma causa conhecida de AVC, sugerindo que pacientes idosos podem se beneficiar do fechamento do FOP [76].

Embora os estudos RESPECT-LT, CLOSE e REDUCE [72,94,95] tenham estabelecido a superioridade do fechamento do FOP versus terapia médica para prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico recorrente, nenhum deles incluiu pacientes com mais de 60 anos. Apesar de não sido realizado um ensaio clínico randomizado comparando pacientes com idade maior que 60 anos com fechamento do FOP versus terapia médica, alguns pequenos estudos recentes sugerem que o fechamento do FOP em idosos é seguro e pode diminuir o risco de acidente vascular cerebral recorrente [73, 131,132].

O desafio nesta faixa etária é selecionar os pacientes com anatomia de risco e com probabilidade de o evento neurológico ser relacionado com o forame oval patente [43]. Em nosso estudo, todos os pacientes tiveram acidentes vasculares isquêmicos (AVCi) não relacionados com carga aterosclerótica importante ou fibrilação atrial diagnosticada, sendo que 25% deles tiveram, além de AVCi, ataques isquêmicos transitórios e 13.8% múltiplos infartos cerebrais.

Nessas condições foi importante avaliar as características anatômicas de risco do forame oval, dentre elas, a mais comum é o aneurisma do septo interatrial (ASA), caracterizado pela mobilidade aumentada de uma parte ou de todo o septo atrial, que pode se projetar em qualquer um dos átrios [8,9], com uma prevalência de 2,2% a 4% [11,12] conforme estudos de ETE. Quando examinada em pacientes com AVC, a prevalência de aneurisma do septo atrial aumenta significativamente, e em um estudo utilizando ETE, 7,9% dos pacientes com AVC foram diagnosticados com aneurisma do septo atrial [11]. Todos os pacientes selecionados para o nosso estudo tinham ASA.

Outras estruturas de risco anatômico, como a válvula de Eustáquio, estavam presentes em 25% dos nossos pacientes, enquanto a rede de Chiari, foi encontrada em 8.3% da nossa amostra.

A magnitude do shunt interatrial direita/esquerda é a quantificação da gravidade fisiológica do forame oval, haja vista que shunt espontâneo foi encontrado em 38.9% dos nossos pacientes, enquanto os outros 61.1% tinham shunt grande com manobra de Valsalva. Considera-se um shunt pequeno quando passam de 3 a 10 bolhas, médio de 10 a 30 bolhas e grande mais de 30 bolhas contados nos primeiros batimentos após a injeção [9].

Ao se abordar as causas de AVCi embólico em pacientes idosos é fundamental mencionar a fibrilação atrial, excluída nos nossos pacientes através de Holter 24 horas, avaliação do volume do átrio esquerdo, presença de trombo no apêndice atrial esquerdo e a velocidade de esvaziamento do mesmo. A sua presença não detectada ou oculta é associada a um aumento de 2,5 vezes no risco de AVC, embora com impacto temporal limitado [31]. Ainda, importante mencionar que o fechamento do FOP está associado a um risco cinco vezes maior de FA em comparação com o tratamento médico [133]. Em nossa série, somente um paciente desenvolveu FA um ano após procedimento, portanto não havendo relação com a prótese. Dados de ensaios clínicos indicam que até 6,6% dos pacientes com AVCi submetidos ao fechamento do FOP desenvolvem FA nas semanas seguintes, sendo que 83% dos casos são detectados dentro de 45 dias após o procedimento. É importante ressaltar que o risco de FA pós-fechamento do FOP costuma ser transitório, com 59% dos casos resolvidos dentro de 2 semanas após o início [95] e a incidência aumenta com a idade [134,135].

Ainda, uma variedade de tratamentos médicos tem sido utilizada, com base em dados de estudos de prevenção secundária, para AVCi em geral e de estudos sobre AVCi criptogênico em particular, porém não existe nenhum ECR publicado que avaliou a eficácia de medicamentos individuais especificamente em acidentes cerebrovasculares associados ao FOP.

O embasamento de tratamento exclusivamente clínico de pacientes com FOP também não possui uma evidência científica robusta, considerando que os ensaios foram quase exclusivamente observacionais. Uma metanálise de ECRs mostrou uma taxa de AVC recorrente de 1,27 eventos por 100 pacientes-ano apenas com medicamentos [77], já em outra metanálise de ECRs, a incidência de AVC recorrente

com terapia médica foi de 4,6% sendo uma média de 3,8 anos de acompanhamento [104]. Embora a qualidade global da evidência seja muito baixa, a superioridade dos ACO versus agentes antiplaquetários também foi evidente quando se consideraram estudos apenas com ajuste multivariado [104].

Levando em conta a segurança do tratamento clínico, uma metanálise de estudos observacionais demonstrou que 1,1% dos pacientes que receberam terapia médica apresentaram complicações hemorrágicas [104]. Tal proporção surpreendentemente baixa de episódios hemorrágicos pode ser explicada pela idade jovem dos pacientes e pelo curto seguimento, devendo ser interpretada com cautela porque a maioria destes pacientes será submetida a uma terapia médica ao longo da vida com um risco incremental de sangramento com idade. De fato, em pacientes com FOP, foi encontrada uma razão de chances (OR) de 4,57 para sangramento maior com ACO em relação a medicamentos antiplaquetários. Uma metanálise anterior que considerou a prevenção secundária do AVC em geral revelou que o benefício potencial dos ACO pode ser suplantado pelo risco de hemorragia intracraniana (OR 2,54) e de hemorragia extracraniana grave (OR 3,43) [138].

Destaca-se que os pacientes idosos representam um risco de complicações hemorrágicas maior do que na população geral, em nossa amostra 75% dos pacientes tem escore HAS-BLED (9) de 2 ou 3, significando um risco de sangramento de 1.88-3.74% ao ano (Tabela 1). O uso de anticoagulantes antes do procedimento foi de 41.6%, caindo para 5.6% (p=0.03) após a oclusão do FOP, reduzindo o risco de complicações hemorrágicas nestes pacientes.

Embora os ensaios clínicos randomizados em idosos com forame oval patente sejam limitados, acredita-se que a oclusão seja indicada em casos de anatomia de risco e histórico de acidente vascular isquêmico, seguindo a mesma lógica de tratamento aplicada a pacientes mais jovens. É essencial considerar cuidadosamente o risco do procedimento, a expectativa de vida e a exclusão de outras possíveis causas de eventos cerebrovasculares isquêmicos nessa faixa etária.



## **7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Nosso estudo apresenta importantes limitações, sendo a principal o número reduzido de pacientes e o fato de ser um estudo retrospectivo de um único centro e com uma equipe experiente nestes procedimentos. Além disso, a fibrilação atrial não foi totalmente excluída como causa de AVCi, levamos em conta a história, o Holter 24 horas e as características do átrio esquerdo, mas nenhum paciente utilizou monitor de eventos por 6 meses, também a sua ocorrência após procedimento pode estar subestimada, pois foi utilizado somente critério clínico e não monitorização eletrocardiográfica nos primeiros trinta dias. Um seguimento clínico mais longo também poderia estratificar melhor o risco de recorrência de eventos neurológicos isquêmicos nestes pacientes e o impacto na redução de eventos hemorrágicos com menor uso de anticoagulação após a oclusão do FOP. Mais estudos multicêntricos e com grupos controle são necessários para avaliar tanto a efetividade da oclusão do FOP, complicações do procedimento e a ocorrência de fibrilação atrial nesta faixa etária.

## **8 CONCLUSÕES**

A oclusão percutânea de forame oval patente para prevenção de eventos cerebrovasculares em indivíduos com mais de 60 anos com histórico de AVCi é segura, efetiva e de baixo risco de complicações, incluído o risco de fibrilação atrial pós-procedimento. Ainda podemos reduzir a chance de sangramento nestes pacientes pela redução de uso de anticoagulantes após oclusão do FOP. É fundamental a correta seleção dos pacientes com anatomia de risco e excluir as causas mais comuns de AVCi nessa faixa etária.

## **9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Muitos idosos sofrem acidentes vasculares isquêmicos, resultando em sequelas significativas que impactam negativamente a qualidade de vida. Essas intercorrências acontecem em uma fase da vida em que a fragilidade é comum, levando a uma deterioração inclusive da sobrevida. A prevenção de eventos cerebrais isquêmicos deve ser realizada de forma agressiva, porém é crucial considerar a eficácia e os

riscos das intervenções. O forame oval patente apresenta um risco semelhante, ou talvez maior, de embolia paradoxal e eventos cerebrovasculares em idosos, em comparação com a população mais jovem, especialmente devido a estados de hipercoagulabilidade e redução do retorno venoso por varizes, mais comuns nessa faixa etária. Além disso, é importante ressaltar que outras causas de AVC isquêmico são relevantes nos idosos e devem ser cuidadosamente avaliadas. Excluindo causas comuns de AVCi, como aterosclerose importante e fibrilação atrial, devemos investigar se o forame oval apresenta características anatômicas e fisiológicas de risco, como shunt espontâneo ou significativo após manobra de Valsalva, ecografia transcraniana com passagem de grande quantidade de microbolhas, aneurisma de septo interatrial, túnel longo, rede de Chiari ou válvula de Eustáquio. Nosso estudo considerou todos esses aspectos em 36 pacientes com seguimento clínico de  $58.9 \pm 42.7$  meses. É encorajador observar que não ocorreram novos eventos cerebrovasculares durante este período de acompanhamento, os procedimentos realizados não resultaram em complicações e não houve o desenvolvimento de fibrilação atrial clinicamente relevante após os procedimentos.

### 9.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Uma continuação sugerida para este estudo inclui a realização de um acompanhamento de longo prazo, o uso de monitor de eventos por 6 meses após o procedimento e a implementação de um protocolo multidisciplinar envolvendo neurologistas, cardiologistas e anestesistas para a seleção adequada de pacientes idosos para a intervenção. Quando se considera a realização de um estudo randomizado neste grupo de pacientes, é crucial abordar questões éticas relevantes. Dado o conhecimento sobre a eficácia da intervenção, seu baixo risco de complicações e a capacidade de reduzir o uso de medicamentos com potencial risco de sangramento, seria inadequado negar este procedimento aos idosos com AVCi relacionado ao FOP.

## REFERÊNCIAS

- 1- Moore KL. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 6th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 1998.
- 2- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97: 1946 –51
- 3- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17–20.
- 4- Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29:944–8.
- 5- Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1030 – 8
- 6- Ho SY, McCarthy KP, Rigby ML. Morphological features pertinent to interventional closure of patent oval foramen. *J Interv Cardiol* 2003; 16:33– 8.
- 7- Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:644–56.
- 8- Marazanof M, Roudaut R, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm. Morphological characteristics in a large population: pathological associations. A French multicenter study on 259 patients investigated by transoesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 1995; 52:59 – 65.
- 9- 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; 6:1370–82.
- 10- Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102:62–5.
- 11- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99:1942– 4.
- 12- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1223–9.

- 13- Zanchetta M, Rigatelli G, Pedon L, Zennaro M, Maiolino P, Onorato E. Role of intracardiac echocardiography in atrial septal abnormalities. *J Interv Cardiol* 2003; 16:63–77.
- 14- Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:203–10.
- 15- Werner JA, Cheitlin MD, Gross BW, Speck SM, Ivey TD. Echocardiographic appearance of the Chiari network: differentiation from right-heart pathology. *Circulation* 1981; 63:1104–9.
- 16- Chiari H. About network development in the right side of the heart. *Beitr Pathol Anat* 1897; 22:1–10.
- 17- Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojard S, Titus J, Reisman M, Gray W, Nakamura M, Mooney M, Poulouse A, Schwartz R. Patent foramen ovale: Current pathology, pathophysiology, and clinical status. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46:1768-76.
- 18- Sposato LA, Albin CSW, Elkind MSV, Kamel H, Saver JL. Patent foramen ovale management for secondary stroke prevention: State-of-the-art appraisal of current evidence. *Stroke* 2024; 55:1-12.
- 19- Cohnheim J. Pathologie der Circulation, IV: Thrombose und Embolie. In: *Vorlesungen Über Allgemeine Pathologie—ein Handbuch für Aertzt und Studirende, Erste Ausgabe*. Hirschwald; 1877;144–145.
- 20- Shah P, Jimenez-Ruiz A, Gibson A, Vargas-González JC, Bres-Bullrich M, Bagur R, Sposato LA. Association between acute myocardial infarction and death in 386 patients with a thrombus straddling a patent foramen ovale. *Int J Cardiol*. 2021; 342:1–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.007
- 21- Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review. *Stroke*. 2018; 49:1541–1548. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018153
- 22- Yan C, Li H, Wang C, Yu H, Guo T, Wan L, Yundan P, Wang L, Fang W. Frequency, and size of in situ thrombus within patent foramen ovale. *Stroke*. 2023; 54:1205–1213. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041524
- 23- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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
- 24- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988; 318:1148– 1152. doi: 10.1056/NEJM198805053181802

- 25- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial Septal Abnormalities and Stroke: A Meta- Analysis of Case-Control Studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9. doi: 10.1212/wnl.55.8.1172.
- 26- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009; 40:2349–2355. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828
- 27- Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, Giannopoulos S, Goyal N, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Pappas K, Parissis J, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology*. 2016; 87:988–995. doi: 10.1212/WNL.0000000000003063
- 28- Henz BD, Leite LR. Fibrilação Atrial e Eventos Tromboembólicos Criptogênicos. Short Editorial. *Arq.Bras. Cardiol*. 111(2) Aug 2018. doi 10.5935/abc.20180141
- 29- Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, Kim SJ, Kim JW. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke*. 2015;17(3):229-37. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.229.
- 30- Ozdemir AO Tamayo A, Munoz C, Dias B, Spence JD. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: Clinical Clues to Paradoxical Embolism. *J Neurol Sci*.2008;275(1-2):121-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.018.
- 31- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
- 32- Jay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979-84. doi:10.1161/STROKEAHA.107.490896.
- 33- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic Strokes of Undetermined Source: The Case for a New Clinical Construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- 34- Arsava EM Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke System: An International Reliability and Optimization Study. *Neurology*. 2010;75(14):1277-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f612ce.
- 35- Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, Berkowitz SD, Arauz A, O'Donnell MJ, Ameriso SF, et al; ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016; 11:526–533. doi: 10.1177/1747493016641967
- 36- Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, Elgendy IY, Grunwald IQ, Gertz ZM, Hijazi ZM, Horlick EM et al. Proposal for updated nomenclature and

classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke. *JAMA Neurol.* 2020; 77:878–886. doi: 10.1001/jama.neurol.2020.0458

37- Azarbal, B.; Tobis, J.; Suh, W.; Chan, V.; Dao, C.; Gaster, R. Association of Interatrial Shunts and Migraine Headaches: Impact of Transcatheter Closure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2005**, 45, 489–492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

38- Anzola, G.P.; Frisoni, G.B.; Morandi, E.; Casilli, F.; Onorato, E. Shunt-Associated Migraine Responds Favorably to Atrial Septal Repair. *Stroke* **2006**, 37, 430–434. [[CrossRef](#)]

39- Pristipino, C.; Germonpre, P.; Toni, D.; Sievert, H.; Meier, B.; D'Ascenzo, F.; Berti, S.; Onorato, E.M.; Bedogni, F.; Mas, J.-L.; et al. European Position Paper on the Management of Patients with Patent Foramen Ovale. Part II—Decompression Sickness, Migraine, Arterial Deoxygenation Syndromes and Select High-Risk Clinical Conditions. *Eur. Heart J.* **2021**, 42, 1545–1553. [[CrossRef](#)]

40- Mojadidi, M.K.; Kumar, P.; Mahmoud, A.N.; Elgendy, I.Y.; Shapiro, H.; West, B.; Charles, A.C.; Mattle, H.P.; Sorensen, S.; Meier, B.; et al. Pooled Analysis of PFO Occluder Device Trials in Patients with PFO and Migraine. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, 77, 667–676. [[CrossRef](#)]

41- Vavlitou, A.; Minas, G.; Zannetos, S.; Kyprianou, T.; Tsagourias, M.; Matamis, D. Hemodynamic and Respiratory Factors That Influence the Opening of Patent Foramen Ovale in Mechanically Ventilated Patients. *Hippokratia* **2016**, 20, 209–213.

42- Altman, M.; Robin, E. Platypnea (Diffuse Zone I Phenomenon?). *N. Engl. J. Med.* **1969**, 281, 1347–1348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43- Landzberg, M.J.; Sloss, L.J.; Faherty, C.E.; Morrison, B.J.; Bittl, J.A.; Bridges, N.D.; Casale, P.N.; Keane, J.F.; Lock, J.E. Orthodeoxia- Platypnea Due to Intracardiac Shunting--Relief with Transcatheter Double Umbrella Closure. *Catheter. Cardiovasc. Diagn.* **1995**, 36, 247–250. [[CrossRef](#)]

44- Blanche, C.; Noble, S.; Roffi, M.; Testuz, A.; Müller, H.; Meyer, P.; Bonvini, J.M.; Bonvini, R.F. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome in the Elderly Treated by Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure: A Case Series and Literature Review. *Eur. J. Intern. Med.* **2013**, 24, 813–817. [[CrossRef](#)]

45- Mojadidi, M.K.; Gevorgyan, R.; Nouredin, N.; Tobis, J.M. The Effect of Patent Foramen Ovale Closure in Patients with Platypnea-Orthodeoxia Syndrome. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2015**, 86, 701–707. [[CrossRef](#)]

46- Guérin, P.; Lambert, V.; Godart, F.; Legendre, A.; Petit, J.; Bourlon, F.; De Geeter, B.; Petit, A.; Monrozier, B.; Rossignol, A.M.; et al. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Platypnea-Orthodeoxia: Results of a Multicentric French Registry. *CardioVascular Interv. Radiol.* **2005**, 28, 164–168. [[CrossRef](#)]

- 47- Shah, A.H.; Osten, M.; Leventhal, A.; Bach, Y.; Yoo, D.; Mansour, D.; Benson, L.; Wilson, W.M.; Horlick, E. Percutaneous Intervention to Treat Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: The Toronto Experience. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2016**, *9*, 1928–1938. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 48- De Cuyper, C.; Pauwels, T.; Derom, E.; De Pauw, M.; De Wolf, D.; Vermeersch, P.; Van Berendoncks, A.; Paelinck, B.; Vermeersch, G. Percutaneous Closure of PFO in Patients with Reduced Oxygen Saturation at Rest and during Exercise: Short- and Long-Term Results. *J. Interv. Cardiol.* **2020**, *2020*, 9813038. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 49- Devendra, G.P.; Rane, A.A.; Krasuski, R.A. Provoked Exercise Desaturation in Patent Foramen Ovale and Impact of Percutaneous Closure. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2012**, *5*, 416–419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 50- Rimoldi, S.F.; Ott, S.; Rexhaj, E.; de Marchi, S.F.; Allemann, Y.; Gugger, M.; Scherrer, U.; Seiler, C. Patent Foramen Ovale Closure in Obstructive Sleep Apnea Improves Blood Pressure and Cardiovascular Function. *Hypertension* **2015**, *66*, 1050–1057. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 51- Bove, A.A. Risk of Decompression Sickness with Patent Foramen Ovale. *Undersea Hyperb. Med.* **1998**, *25*, 175–178. [[PubMed](#)]
- 52- Torti, S.R.; Billinger, M.; Schwerzmann, M.; Vogel, R.; Zbinden, R.; Windecker, S.; Seiler, C. Risk of Decompression Illness among 230 Divers in Relation to the Presence and Size of Patent Foramen Ovale. *Eur. Heart J.* **2004**, *25*, 1014–1020. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 53- Liou, K.; Wolfers, D.; Turner, R.; Bennett, M.; Allan, R.; Jepson, N.; Cranney, G. Patent Foramen Ovale Influences the Presentation of Decompression Illness in SCUBA Divers. *Heart Lung Circ.* **2015**, *24*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 54- Honeřk, J.; Šřánek, M.; Honeřk, T.; Tomek, A.; Šefc, L.; Januřka, J.; Fiedler, J.; Horvřth, M.; Novotnř, ř.; Brabec, M.; et al. Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers with Patent Foramen Ovale. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2022**, *15*, 181–189. [[CrossRef](#)]
- 55- Smart, D.; Mitchell, S.; Wilmshurst, P.; Turner, M.; Banham, N. Joint Position Statement on Persistent Foramen Ovale (PFO) and Diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving Hyperb. Med.* **2015**, *45*, 129–131.
- 56- Vinay, B.; Sriganesh, K.; Gopala Krishna, K.N. An Abrupt Reduction in End-Tidal Carbon-Dioxide during Neurosurgery Is Not Always Due to Venous Air Embolism: A Capnograph Artefact. *J. Clin. Monit. Comput.* **2014**, *28*, 217–219. [[CrossRef](#)]
- 57- Fathi, A.-R.; Eshtehardi, P.; Meier, B. Patent Foramen Ovale and Neurosurgery in Sitting Position: A Systematic Review. *Br. J. Anaesth.* **2009**, *102*, 588–596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- 58- Laban, J.T.; Rasul, F.T.; Brecker, S.J.D.; Marsh, H.T.; Martin, A.J. Patent Foramen Ovale Closure Prior to Surgery in the Sitting Position. *Br. J. Neurosurg.* **2014**, *28*, 421–422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 59- Can Posterior Fossa Lesions Be a Place for Preventive Patent Foramen Ovale Transcatheter Closure? Available online: <https://www.hmpglobelearningnetwork.com/site/jic/articles/can-posterior-fossa-lesions-be-place-preventive-patent-foramen-ovale-transcatheter-closure> (acessado em 21 de fevereiro de 2024)
- 60- Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, Msaouel P, Tobis JM. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: A meta-analysis. *Echocardiography.* 2014; *31*:752–8.
- 61- Rodrigues AC, Picard MH, Carbone A, Arruda AL, Flores T, Klohn J, Furtado M, Lira-Filho EB, Cerri GG, Andrade JL. Importance of adequately performed valsalva maneuver to detect patent foramen ovale during transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; *26*:1337–43.
- 62- Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, Habib G, Ringelstein EB, Sicari R, Zamorano JL, Sitges M, Caso P, European Association of Echocardiography. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2010; *11*:461–76.
- 63- Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan K-L, Goncalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde J-L, Gillam LD, Vahanian A, Di Bello V, Buck T. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2011; *32*:2189–214.
- 64- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; *25*:457–507.
- 65- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L. Closure, or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012; *366*:991–9.
- 66- Ho JK, Nakahara S, Shivkumar K, Mahajan A. Live three-dimensional transesophageal echocardiographic imaging of novel multielectrode ablation catheters. *Hear Rhythm.* 2010; *7*:570–1.
- 67- Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, Romero J, Goodman-Meza D, Gevorgyan R, Tobis JM. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: A bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; *7*:236–50.



- 68- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: Incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009; 40:2349–55.
- 69- Germonpre P, Hastir F, Dendale P, Marroni A, Nguyen AF, Balestra C. Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *Am J Cardiol*. 2005; 95:912–5.
- 70- Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM, Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2018; 17:609–17.
- 71- Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour J-C, Zuber M, Favrole P, Pinel J-F, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé J-L, Eicher J-C, Meneveau N, Lusson J-R, Bertrand B, Schleich J-M, Godart F, Thambo J-B, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard J-M, Chatellier G. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1011–21.
- 72- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1022–32
- 73- Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71:2335-2342.
- 74- Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, Jeanrenaud X, Lamy C, Zuber M, Mas JL. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15:441–6
- 75- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001; 345:1740–6.
- 76- Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007; 357:2262–8.
- 77- Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas J, CLOSE Investigators. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights from the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008356.

- 78- Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:231–3.
- 79- Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, de Oliveira EI, Borek PP, Krasuski RA, Rodriguez LL, Kapadia SR. Morphology of the Patent Foramen Ovale in Asymptomatic Versus Symptomatic (Stroke or Transient Ischemic Attack) Patients. *Am J Cardiol.* 2009; 103:124–9.
- 80- Clergeau MR, Hamon M, Morello R, Saloux E, Viader F, Hamon M. Silent Cerebral Infarcts in Patients with Pulmonary Embolism, and a Patent Foramen Ovale a Prospective Diffusion-Weighted MRI Study. *Stroke.* 2009; 40:3758–62.
- 81- Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, Wang A, Bendetowicz D, Offroy MA, Graveleau P, Russel S, Ramdane N, Mellot F, Scherrer A, Bourdain F. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol.* 2015; 74:69–72.
- 82- Ozcan Ozdemir A, Tamayo A, Munoz C, Dias B, David Spence J. Cryptogenic stroke, and patent foramen ovale: Clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008; 275:121–7.
- 83- Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke.* 1993; 24:31–4.
- 84- Liberman AL, Daruwalla VJ, Collins JD, Maas MB, Botelho MPF, Ayache JB, Carr J, Ruff I, Bernstein RA, Alberts MJ, Prabhakaran S. Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke.* 2014; 45:2324–9.
- 85- Ozdemir O, Beletsky V, Hachinski V, Spence JD. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci.* 2008; 268:193–4.
- 86- Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, Coste J, Mas JL. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke.* 2002; 33:706–11.
- 87- Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke.* 2010; 41:2985–90.
- 88- Favaretto E, Sartori M, Conti E, Legnani C, Palareti G. G1691A factor v and G20210A FII mutations, acute ischemic stroke of unknown cause, and patent foramen ovale. *Thromb Res.* 2012; 130:720–4.
- 89- Rajamani K, Chaturvedi S, Jin Z, Homma S, Brey RL, Tilley BC, Sacco RL, Thompson JLP, Mohr JP, Levine SR. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening,

and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: The PICSS-APASS study. *Stroke*. 2009; 40:2337–42.

90- Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS V, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013; 81:619–25.

91- Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, Hinchey JA, Benesch C, Furie KL, Lutsep HL, Kelly E, Longstreth WT. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004; 35:46–50.

92- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, et al; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012; 366:991–999. doi: 10.1056/NEJMoa1009639

93- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, et al; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013; 368:1083–1091. doi: 10.1056/NEJMoa1211716

94- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Bejot Y, Vuillier F, Detante O, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1011–1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915

95- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404

96- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057

97- Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71:2335–2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046

98- Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, Derumeaux G, Furlan AJ, Herrmann HC, Jüni P, et al. Heterogeneity of treatment effects in an analysis of pooled individual patient data from randomized trials of device closure of patent foramen ovale after stroke. *JAMA*. 2021; 326:2277–2286. doi: 10.1001/jama.2021.20956

- 99- Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review. *Stroke*. 2018; 49:1541–1548. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018153
- 100- Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, Berkowitz SD, Arauz A, O'Donnell MJ, Ameriso SF, et al; ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016; 11:526–533. doi: 10.1177/1747493016641967
- 101- Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, Elgendy IY, Grunwald IQ, Gertz ZM, Hijazi ZM, Horlick EM, et al. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale associated stroke. *JAMA Neurol*. 2020; 77:878–886. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0458
- 102- Hakeem A, Cilingiroglu M, Katramados A, Dean Boudoulas K, Iliescu C, Gundogdu B, Marmagkiolis K. Transcatheter closure of patent foramen ovale for secondary prevention of ischemic stroke: Quantitative synthesis of pooled randomized trial data. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018; doi: 10.1002/ccd.27487.
- 103- De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients with Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018; 168:343–50
- 104- Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5:777–89.
- 105- Matsumura K, Gevorgyan R, Mangels D, Masoomi R, Mojadidi MK, Tobis J. Comparison of residual shunt rates in five devices used to treat patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014; 84:455–63.
- 106- Caputi L, Butera G, Anzola GP, Carminati M, Carriero MR, Chessa M, Onorato E, Rigatelli G, Sangiorgi G, Santoro G, Spadoni I, Ussia GP, Vigna C, Zanchetta M, Parati E. Residual shunt after patent foramen ovale closure: Preliminary results from italian patent foramen ovale survey. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22: e219-26.
- 107- Hornung M, Bertog SC, Franke J, Id D, Taaffe M, Wunderlich N, Vaskelyte L, Hofmann I, Sievert H. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2013; 34:3362–9.
- 108- Taaffe M, Fischer E, Baranowski A, Majunke N, Heinisch C, Leetz M, Hein R, Bayard Y, Büscheck F, Reschke M, Hoffmann I, Wunderlich N, Wilson N, Sievert H. Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus CardioSEAL-STARflex versus Helex occluder). *Am J Cardiol*. 2008; 101:1353–8.

- 109- Saguner AM, Wahl A, Praz F, de Marchi SF, Mattle HP, Cook S, Windecker S, Meier B. Figulla PFO occluder versus Amplatzer PFO occluder for percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011; 77:709–14.
- 110- Thaman R, Faganello G, Gimeno JR, Szanthy G V, Nelson M, Curtis S, Martin RP, Turner MS. Efficacy of percutaneous closure of patent foramen ovale: comparison among three commonly used occluders. *Heart.* 2011; 97:394–9.
- 111- Von Bardeleben RS, Richter C, Otto J, Himmrich L, Schnabel R, Kampmann C, Rupprecht H-J, Marx J, Hommel G, Münzel T, Horstick G. Long term follow up after percutaneous closure of PFO in 357 patients with paradoxical embolism: Difference in occlusion systems and influence of atrial septum aneurysm. *Int J Cardiol.* 2009; 134:33–41.
- 112- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368:1092–100.
- 113- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab A a, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. PC trial. *N Engl J Med.* 2013; 368:1083–91.
- 114- Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas J, CLOSE Investigators. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights from the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008356.
- 115- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377:1022–32
- 116- Wahl A, Jüni P, Mono ML, Kalesan B, Praz F, Geister L, Räber L, Nedeltchev K, Mattle HP, Windecker S, Meier B. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation.* 2012; 125:803–12.
- 117- Piccolo R, Franzone A, Siontis GCM, Storteky S, Pilgrim T, Meier B, Windecker S. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for recurrent stroke prevention: Evolution of treatment effect during follow-up. *Int J Cardiol.* 2018; 255:29–35
- 118- Krumsdorf, U.; Ostermayer, S.; Billinger, K.; Trepels, T.; Zadan, E.; Horvath, K.; Sievert, H. Incidence and Clinical Course of Thrombus Formation on Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale Closure Devices in 1,000 Consecutive Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, 43, 302–309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 119- Jarral OA, Saso S, Vecht JA, Harling L, Rao C, Ahmed K, Gatzoulis MA, Malik IS, Athanasiou T. Does patent foramen ovale closure have an anti-arrhythmic effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2011; 153:4–9

- 120- Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Kaya U, Sezenoz B. Short- and long-term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: Meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 82:1123–38.
- 121- Wahl A, Tai T, Praz F, Schwerzmann M, Seiler C, Nedeltchev K, Windecker S, Mattle HP, Meier B. Late Results After Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Prevention of Paradoxical Embolism Using the Amplatzer PFO Occluder Without Intraprocedural Echocardiography. Effect of Device Size. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2:116–23.
- 122- Awadalla, H.; Boccalandro, F.; Majano, R.A.; Moustapha, A.; Salloum, J.G.; Smalling, R.W. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Guided by Intracardiac Echocardiography and Performed through the Transfemoral Approach in the Presence of Previously Placed Inferior Vena Cava Filters: A Case Series. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2004**, 63, 242–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 123- Rigatelli, G.; Dell’Avvocata, F.; Ronco, F.; Giordan, M.; Cardaioli, P. Patent Oval Foramen Transcatheter Closure: Results of a Strategy Based on Tailoring the Device to the Specific Patient’s Anatomy. *Cardiol. Young* **2010**, 20, 144–149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 124- Von Bardeleben, R.S.; Richter, C.; Otto, J.; Himmrich, L.; Schnabel, R.; Kampmann, C.; Rupprecht, H.-J.; Marx, J.; Hommel, G.; Münzel, T.; et al. Long Term Follow up after Percutaneous Closure of PFO in 357 Patients with Paradoxical Embolism: Difference in Occlusion Systems and Influence of Atrial Septum Aneurysm. *Int. J. Cardiol.* **2009**, 134, 33–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 125- Vizzari, G.; Pizzino, F.; Bajwa, T.; Ammar, K.A.; Khandheria, B.K. Amplatzer® Septal Occluder Device Early Embolization to Left Ventricular Outflow Tract in Asymptomatic Patient. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2014**, 15, 925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 126- McMahon, C.J.; El Said, H.G.; Mullins, C.E. Use of the Transseptal Puncture in Transcatheter Closure of Long Tunnel-Type Patent Foramen Ovale. *Heart* **2002**, 88, e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 127- Thompson, A.J.; Hagler, D.J.; Taggart, N.W. Transseptal Puncture to Facilitate Device Closure of “Long-Tunnel” Patent Foramen Ovale. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2015**, 85, 1053–1057. [[CrossRef](#)]
- 128- Trabattoni, D.; Gaspardone, A.; Sgueglia, G.A.; Fabbicchi, F.; Giofrè, G.; Montorsi, P.; Calligaris, G.; Iamele, M.; De Santis, A.; Bartorelli, A.L. AMPLATZER versus Figulla Occluder for Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure. *EuroIntervention* **2017**, 12, 2092–2099. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 129- Medford, B.A.; Taggart, N.W.; Cabalka, A.K.; Cetta, F.; Reeder, G.S.; Hagler, D.J.; Johnson, J.N. Intracardiac Echocardiography during Atrial Septal Defect and

Patent Foramen Ovale Device Closure in Pediatric and Adolescent Patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2014**, *27*, 984–990. [[CrossRef](#)]

130- Alqahtani, F.; Bhirud, A.; Aljohani, S.; Mills, J.; Kawsara, A.; Runkana, A.; Alkhoul, M. Intracardiac versus Transesophageal Echocardiography to Guide Transcatheter Closure of Interatrial Communications: Nationwide Trend and Comparative Analysis. *J. Interv. Cardiol.* **2017**, *30*, 234–241. [[CrossRef](#)]

131- Takafuji H, Hosokawa S, Ogura R, Hasa Y. Percutaneous transcatheter closure of high-risk patent foramen ovale in the elderly. *Heart Vessels* 2019; *34*:1657–62. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01379-0>; PMID: 30868214.

132- Scacciatella P, Meynet I, Presbitero P, et al. Recurrent cerebral ischemia after patent foramen ovale percutaneous closure in older patients: a two-center registry study: PFO Closure in Older Patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; *87*:508–14. <https://doi.org/10.1002/ccd.26053>; PMID: 26106024.

133- Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Toni D, Kyrle P, et al; Evidence Synthesis Team. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 2019; *40*:3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649

134- Scacciatella P, Jorfida M, Biava LM, Meynet I, Zema D, D’Ascenzo F, Pristipino C, Cerrato P, Giustetto C, Gaita F. Insertable cardiac monitor detection of silent atrial fibrillation in candidates for percutaneous patent foramen ovale closure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019; *20*:290–296. doi: 10.2459/JCM.0000000000000790

135- Alperi A, Guedeney P, Horlick E, Nombela-Franco L, Freixa X, Pascual I, Mesnier J, Houde C, Abrahamyan L, Montalescot G, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in older patients with cryptogenic thromboembolic events. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022; *15*: e011652. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011652

136- Guedeney P, Laredo M, Zeitouni M, Hauguel-Moreau M, Wallet T, Elegamandji B, Alamowitch S, Crozier S, Sabben C, Deltour S, et al. Supraventricular arrhythmia following patent foramen ovale percutaneous closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022; *15*:2315–2322. doi: 10.1016/j.jcin.2022.07.044

137- Krishnamurthy Y, Ben-Ami J, Robbins BT, Sommer RJ. Incidence and time course of atrial fibrillation following patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022; *100*:219–224. doi: 10.1002/ccd.30247

138- Sandercock PA, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD000248.

139- Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, Mukherjee D. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke

or transient ischemic attacks but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS One*. 2013;8: e77694.

140- Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014; 124:1968–75.

141- Piters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns JGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093-100.

142- Asad PM. Envelhecimento populacional: demandas e possibilidades na área de saúde, 2015. <http://www.abep.org.br/publicacoes/index.php/series/article/view/71/68>.

143- Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost*. 2007;5:310-7.

144- Wang YL, Wang FZ, Zhang Y, Jiang J, Jia Z, Liu X, Wang J, Xu J. Association of migraine with patent foramen ovale closure: A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart and Vasculature* 2022; 39.



## ANEXO 1 – ARTIGO

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**Cardiovascular  
 SCIENCES**

**OCCLUSÃO PERCUTÂNEA DE FORAME OVAL PATENTE EM  
 PACIENTES ACIMA DE SESENTA ANOS COM HISTÓRICO DE  
 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

Journal:	<i>International Journal of Cardiovascular Sciences</i>
Manuscript ID	IJCS-2024-0160
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Patent foramen ovale and ventricular septal defect closure
Type of Study:	Observacional Single-center Clinical Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists <a href="http://decs.bvs.br/" target="_blank">http://decs.bvs.br/</a> and <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh" target="_blank">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh</a> :	Patent foramen ovale, ischemic stroke, percutaneous closure, elderly, cryptogenic stroke

SCHOLARONE™  
 Manuscripts

**OCCLUSÃO PERCUTÂNEA DE FORAME OVAL PATENTE EM  
 PACIENTES ACIMA DE SESENTA ANOS COM HISTÓRICO DE  
 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

**PERCUTANEOUS CLOSURE OF PATENT FORAMEN OVALE IN PATIENTS  
 OVER SIXTY YEARS OLD WITH A HISTORY OF STROKE**

## OCCLUSÃO DE FOP EM IDOSOS COM AVC

**Palavras- Chave:** Forame oval patente, Acidente vascular cerebral isquêmico, oclusão percutânea, idosos, acidente vascular cerebral criptogênico

**Keywords:** Patent Foramen Ovale, ischemic stroke, percutaneous closure, elderly, cryptogenic stroke.

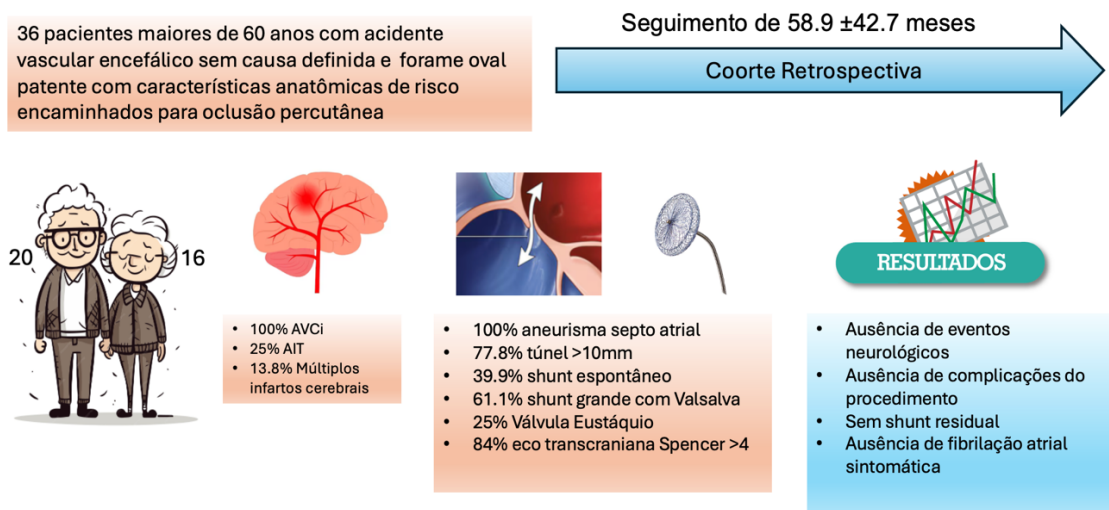
WORLD-COUNT: 5889

### RESUMO:

**Fundamentos:** A prevalência de forame oval patente (FOP) é de cerca de 27%, diminuindo para 20% após os 80 anos. O FOP está relacionado à embolia paradoxal, que pode causar acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). O AVCi sem causa identificável é comum em 25% a 40% dos casos e o FOP é frequentemente encontrado nestes pacientes. A prevalência de FOP é quase três vezes maior em pacientes idosos com AVCi sem identificação etiológica em comparação com pacientes da mesma idade com uma causa conhecida de AVCi, sugerindo que pacientes desta faixa etária também podem se beneficiar do fechamento do FOP.

**Objetivos:** Objetivo primário foi a recorrência de AVCi ou ataque isquêmico transitório (AIT) no seguimento clínico. Objetivos secundários foram a ocorrência de complicações relacionadas ao procedimento, início de FA e redução do uso de anticoagulantes. **Métodos:** Coorte retrospectiva com 36 pacientes com mais de 60 anos e AVCi prévio submetidos a oclusão percutânea de FOP. **Resultados:** Média de idade de  $69.6 \pm 6.5$  anos e 55.5% homens. Nenhuma complicação ocorreu nos procedimentos. Ecocardiograma foi realizado 30 dias após a intervenção, não foi encontrado shunts residuais. No seguimento de  $4.9 \pm 3.6$  anos, não ocorreu AVCi, AIT, nem FA relacionada ao procedimento. O uso de anticoagulantes reduziu de 41.7% para 5.6% ( $p=0.03$ ). **Conclusões:** Oclusão percutânea de FOP para prevenção de eventos cerebrovasculares em indivíduos com mais de 60 anos com AVCi prévio é efetiva, segura e de baixo risco de complicações, podendo reduzir o risco de sangramento pela redução do uso de anticoagulantes.

**Figura Central:** Oclusão percutânea de forame oval patente em pacientes acima de 60 anos com histórico de acidente vascular cerebral



## Introdução:

O forame oval é um importante componente da circulação durante o desenvolvimento fetal, ocluindo espontaneamente na maioria das pessoas após o nascimento<sup>1</sup>. Assim, a prevalência de forame oval patente (FOP), derivada de autópsia, é de aproximadamente 27%, mas diminui com o avançar da idade, sendo que após 80 anos é encontrado em 20% da população.<sup>2</sup> Outro aspecto relevante se refere ao conceito de embolia paradoxal, descrito inicialmente em 1877,<sup>3</sup> confirmado por uma alta incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) em pacientes com FOP.<sup>4</sup> Nesse sentido, o termo acidente vascular isquêmico criptogênico AVCic é caracterizado por um infarto cerebral cuja origem não pode ser atribuída a causas específicas, como trombos intracavitários cardíacos, aterosclerose das grandes artérias, doença de pequenos vasos ou outras etiologias conhecidas. Entretanto, mesmo após uma ampla avaliação clínica, cerca de 25% a 40% dos pacientes com isquemia cerebrovascular não apresentam uma causa específica, sendo o FOP uma condição encontrada frequentemente nesses casos.<sup>5</sup> O interesse atual pelo tema aumentou após um estudo em 1988, conduzido por Lechat et al,<sup>6</sup> que observou a presença de FOP em 40% dos pacientes com AVCic em comparação com apenas 10% nos grupos de controle. Posteriormente, estudos adicionais destacaram a

associação do FOP com pacientes que sofrem AVCi, especialmente em indivíduos com menos de 55 anos.<sup>7</sup> A prevalência de FOP é quase três vezes maior em pacientes idosos com AVCic em comparação com pacientes da mesma idade com uma causa conhecida de AVCi, sugerindo que pacientes idosos podem se beneficiar do fechamento do FOP.<sup>8</sup>

Assim, o objetivo principal do estudo é avaliar a recorrência de acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório no seguimento clínico de pacientes com mais de 60 anos com AVCi prévio submetidos ao fechamento de forame oval patente. Os objetivos secundários são a ocorrência de complicações relacionadas ao procedimento e o surgimento de fibrilação atrial após a intervenção.

### **Métodos:**

Estudo de coorte retrospectiva, realizado no Hospital Unimed Nordeste do Rio Grande do Sul, em pacientes com idade superior a 60 anos, com acidente vascular cerebral isquêmico prévio, submetidos à oclusão percutânea de forame oval patente para prevenção de novos eventos cerebrovasculares entre março de 2019 a janeiro de 2024.

Inicialmente, cabe destacar que a caracterização de AVCi relacionado ao FOP foi definido na ausência de outras possíveis causas de AVCi, como aterosclerose significativa em grandes artérias, pequenas artérias (infartos lacunares), probabilidade importante de embolização cardíaca (fibrilação atrial, trombos cavitários) e causas não frequentes de AVCi (dissecções arteriais, arterites), dessa forma, o diagnóstico de acidente vascular cerebral e a relação com a persistência do forame oval foi realizado pelos neurologistas do hospital.

O forame oval patente foi diagnosticado por ecocardiograma transesofágico, sendo considerados para o trabalho pacientes com anatomia de risco, como aneurisma de septo interatrial, shunt espontâneo ou shunt grande através de manobra de Valsalva (Grau 3 – mais de 20 bolhas através do FOP) e ecografia transcraniana com Spencer igual ou maior que 3.

Além disso, a decisão do procedimento foi realizada em equipe multidisciplinar envolvendo a cardiologia, neurologia, paciente, familiares e com consentimento informado de acordo com os critérios hospitalares.

A oclusão percutânea foi realizada com anestesia geral ou anestesia local com sedação, conforme avaliação anestésica. Em todos os procedimentos foi utilizado ecografia transesofágica 3D e radioscopia, sendo efetuados por equipe envolvendo cardiologista intervencionista, ecocardiografista e anestesista. A escolha do tamanho da prótese foi realizada pela característica anatômica do forame oval, estruturas adjacentes e medidas ecocardiográficas, sendo empregados dois tipos de dispositivos, Memopart PFO™ (Lepu Medical Technology, China) e Cocoon PFO Occluder™ (Sahajanand Medical Technologies, Índia).

A avaliação clínica foi realizada em 30 dias após o procedimento, com ecocardiograma transtorácico de controle. Seguimento com equipe intervencionista foi realizada com contato telefônico por 6 meses, 12 meses e após anualmente.

Antes do procedimento foi feita a infusão protocolar de cefazolina 2g endovenosa, completando 3 doses com intervalo de 8h para todos os pacientes. Além disso, foram suspensos anticoagulantes naqueles que faziam uso, conforme protocolo individual, e iniciada dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico 100mg/dia e clopidogrel 75mg/dia, com recomendação de mantê-los por 6 meses após o procedimento. Naqueles com indicação de anticoagulação ela foi mantida após o procedimento. Destacando que o médico assistente tinha total liberdade de ajuste de antiagregantes e anticoagulantes segundo a indicação clínica dos pacientes.

Para a seção de análise estatística, uma série de procedimentos em R foi empregada. Utilizamos medidas de tendência central como média e mediana, bem como medidas de dispersão como desvio-padrão e intervalo interquartil (IQR) para descrever as variáveis numéricas. Já para as variáveis categóricas, foram calculadas frequências e porcentagens. Ainda, a técnica de bootstrap foi aplicada para estimar o intervalo de confiança da mediana dos tempos de seguimento dos pacientes. Utilizando 2000 replicações, esta abordagem não paramétrica permitiu a obtenção de um intervalo de confiança de 95% para a mediana, uma medida central importante para a avaliação do tempo de seguimento.

Outro aspecto relevante consiste na análise de sobrevida, a qual foi conduzida utilizando o modelo de Kaplan-Meier, um método para estimar a função de sobrevida a partir dos dados de tempo até o evento. Complementamos essa análise com a visualização das curvas de sobrevida através do pacote Survminer, o qual facilita a interpretação ao incluir elementos como a tabela de risco, o intervalo de confiança das estimativas de sobrevida, e a linha da mediana de sobrevida. Realizamos testes de

independência entre variáveis categóricas, empregando o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Essas análises permitiram investigar possíveis associações entre diferentes variáveis categóricas, como estratégias de prevenção de AVC e marcas de próteses utilizadas. Ajustes para múltiplas comparações foram feitos por meio de simulações Monte Carlo, a fim de assegurar a precisão estatística dos resultados.

O nível de significância de 0,05 foi adotado em todas as análises estatísticas. Para evitar erros tipo I decorrentes de múltiplas comparações, utilizamos o método de ajuste de *Bonferroni-Holm*, visto que aumenta a confiabilidade dos resultados, minimizando a chance de falsos positivos e fortalecendo a robustez das nossas conclusões.

Com base na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, este projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul (UCS). Foi solicitado dispensa do termo de consentimento informado porque trabalho foi restrito a consulta de prontuário, não constando o nome do paciente ou qualquer outra característica que individualize o mesmo. Foi assinado termo de compromisso de utilização de dados garantindo o sigilo das informações estudadas pelos pesquisadores. A Comissão de Bioética e Pesquisa do Hospital Unimed Nordeste do Rio Grande do Sul nos forneceu carta de anuência para o trabalho proposto.

Os critérios de inclusão foram pacientes com mais de 60 anos submetidos à oclusão percutânea de forame oval patente por acidente vascular isquêmico de causa desconhecida e anatomia do forame oval de risco para embolia paradoxal, sendo excluídos pacientes com menos de 60 anos, outras causas prováveis de acidente vascular cerebral isquêmico ou que não tinham forame oval com anatomia de risco para embolia paradoxal.

## **Resultados:**

As características dos pacientes estão sumarizadas na tabela 1, destacando que a média de idade foi de  $69.6 \pm 6.5$  anos e 55.5% dos pacientes foram do sexo masculino. A prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia foi de 27%, 22.2% e 41.6% respectivamente e nenhum paciente era tabagista atual no estudo. Além de acidente vascular cerebral isquêmico, 9% dos pacientes tiveram

também ataques isquêmicos transitórios associados e 13.8% múltiplos infartos cerebrais. Além disso, as características anatômicas do forame oval patente estão descritas na tabela 2, sendo que aneurisma do septo interatrial foi encontrado em todos os pacientes, túnel com mais de 10mm de comprimento no FOP em 77.8%, fluxo espontâneo (shunt) direita/esquerda em 38.9% e os outros 61.1% tinham Shunt significativo com manobra de Valsalva. Ainda, características adicionais de risco como Válvula de Eustáquio e Rede de Chiari foram encontrados em 25% e 8.3% respectivamente. Todos os pacientes foram submetidos a doppler transcraniano, sendo que fluxo significativo (Spencer igual ou maior que 4) foi encontrado em 84.5% dos pacientes.

Os detalhes do procedimento estão sintetizados na tabela 3. Foi realizada anestesia geral em 72.2% dos casos, e os demais pacientes foram submetidos a sedação e anestesia local. Foram utilizados dois tipos de dispositivos, Memopart PFO™ (Lepu Medical Technology, China) em 69.5% dos pacientes e Cocoon PFO Occluder™ (Sahajanand Medical Technologies, Índia) nos outros 30.5%. Com relação ao tamanho, 47.3% dos pacientes utilizaram próteses de 24 e 25mm, 49.9% próteses 28 e 30mm e um paciente prótese 34mm. Ressaltando que o sucesso do procedimento foi alcançado em todos os pacientes e não ocorreu nenhuma complicação maior. O tempo de internação de  $22.9 \pm 1.6$  horas.

As características do seguimento clínico estão sumarizadas nas tabelas 4 e 5. Antes do procedimento 41.6% dos pacientes faziam uso de anticoagulantes, todos não cumarínicos, e 58.4% dos pacientes estavam com antiagregantes plaquetários, sendo que 44.5% destes com dupla antiagregação plaquetária. Como protocolo, durante e 6 meses após procedimento, 94.4% dos pacientes permaneceram com dois antiagregantes plaquetários e 5.6% permaneceram com anticoagulação por indicação do médico assistente. Após seis meses, o ajuste de medicação ficou também conforme critério clínico. Destacando que anticoagulantes foram reduzidos em 86.6% ( $p=0.03$ ), sendo utilizados em apenas 5.6% dos pacientes. Com relação as outras medicações 88.8% seguiram com um antiagregante plaquetário (83.2% com AAS e 5.6% com clopidogrel) e 5.6% não utilizam antiagregantes ou anticoagulantes. Ecocardiograma de controle foi realizado em todos os pacientes 30 dias após o procedimento, sendo que em nenhum foi encontrado shunt residual. No período de seguimento nenhum paciente teve acidente vascular isquêmico ou ataque isquêmico transitório. Apenas um paciente teve acidente vascular hemorrágico dois anos após o

procedimento, portanto não relacionado com a intervenção, ele vinha em uso de AAS isolado para prevenção secundária de AVCi. Não ocorreu nenhuma complicação relacionada com a prótese e um paciente desenvolveu fibrilação atrial um ano após procedimento, portanto também não associado com fechamento da FOP. Nenhum paciente foi a óbito durante seguimento do trabalho.

### **Discussão:**

Neste estudo não houve recorrência de eventos neurológicos isquêmicos, início de fibrilação atrial ou complicações relacionadas a prótese durante o seguimento clínico.

Sabe-se que a prevalência de FOP é quase três vezes maior em pacientes idosos com AVC criptogênico em comparação com pacientes da mesma idade com uma causa conhecida de AVC, sugerindo que pacientes idosos podem se beneficiar do fechamento do FOP.<sup>8</sup>

Embora os estudos RESPECT-LT, CLOSE e REDUCE<sup>10-12</sup> tenham estabelecido a superioridade do fechamento do FOP versus terapia médica para prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico recorrente, nenhum deles incluiu pacientes com mais de 60 anos. Apesar de não ter sido realizado um ensaio clínico randomizado comparando pacientes com idade maior que 60 anos com fechamento do FOP versus terapia médica, alguns pequenos estudos recentes sugerem que o fechamento do FOP em idosos é seguro e pode diminuir o risco de acidente vascular cerebral recorrente.<sup>13-15</sup>

Já o ensaio DEFENSE-PFO incluiu pacientes com mais de 55 anos e demonstrou resultados positivos para o fechamento do FOP em comparação com a terapia médica isolada, embora a idade média tenha sido de apenas 51,8 anos e foram 120 pacientes com 2 anos de acompanhamento. Os resultados apoiam o fechamento do FOP em vez da terapia médica em pacientes de meia idade com características anatômicas de alto risco, incluindo tamanho do FOP, hipermobilidade do septo atrial e aneurisma do septo atrial.<sup>13</sup>

Entretanto, não está claro até que ponto os pacientes idosos obtêm benefícios do fechamento do FOP, tendo em vista que pequenos estudos retrospectivos não forneceram respostas definitivas e semelhantes ao DEFENSE-



PFO, pois limitaram a duração do acompanhamento e o número de inscritos com idade maior que 55 anos, com ainda menos inscritos com idade maior que 65 anos. Por exemplo, um estudo de coorte retrospectivo unicêntrico identificou 14 pacientes idosos (idade média de 75,2 anos) com FOP de alto risco e evento cerebrovascular prévio que foram submetidos ao fechamento do FOP, após acompanhamento por  $2,6 \pm 1,8$  anos, nenhum deles apresentou eventos cerebrovasculares recorrentes e as complicações não foram maiores do que o esperado.<sup>14</sup> Embora este tenha sido um resultado positivo nesta faixa etária muito avançada, o pequeno tamanho da amostra e a curta duração do acompanhamento surgem como limitações. Outra série contemporânea com período médio de acompanhamento mais longo (4,5 anos) incluiu 458 pacientes submetidos ao fechamento do FOP por isquemia cerebral criptogênica,<sup>15</sup> e os 151 pacientes com mais de 55 anos apresentaram maior risco de isquemia recorrente, sendo a idade o único preditor independente, a maioria dos eventos ocorreu há mais de 3 anos do procedimento e, portanto, não foi associada a complicações periprocedimento. Nenhum dos grupos apresentou shunt residual significativo, o que explicaria o aumento dos eventos recorrentes devido a mecanismos não relacionados ao FOP. Dessa forma, os autores concluíram que os eventos recorrentes estavam provavelmente associados a condições subjacentes na população idosa.

O desafio nesta faixa etária é selecionar os pacientes com anatomia de risco e com probabilidade de o evento neurológico ser relacionado com o forame oval patente.<sup>16</sup> Em nosso estudo, todos os pacientes tiveram acidentes vasculares isquêmicos (AVCi) não relacionados com carga aterosclerótica importante ou fibrilação atrial diagnosticada, sendo que 25% deles tiveram, além de AVCi, ataques isquêmicos transitórios e 13,8% múltiplos infartos cerebrais.

Nessas condições foi importante avaliar as características anatômicas de risco do forame oval, dentre elas, a mais comum é o aneurisma do septo interatrial (ASA), caracterizado pela mobilidade aumentada de uma parte ou de todo o septo atrial, que pode se projetar em qualquer um dos átrios,<sup>17-18</sup> com uma prevalência de 2,2% a 4% [19,20] conforme estudos de ETE. Quando examinada em pacientes com AVC, a prevalência de aneurisma do septo atrial aumenta significativamente, e em um estudo utilizando ETE, 7,9% dos pacientes com AVC foram diagnosticados com

aneurisma do septo atrial.<sup>19</sup> Todos os pacientes selecionados para o nosso estudo tinham ASA.

Outra estrutura relevante diz respeito à válvula de Eustáquio, presente em 25% dos nossos pacientes, um remanescente da válvula embrionária direita do seio venoso, e mais frequentemente observada em pacientes com suspeita de embolia paradoxal em comparação com pacientes controle.<sup>21</sup> O aumento do risco de embolia paradoxal associado à presença da válvula de Eustáquio em pacientes com FOP pode ser explicado pela capacidade da válvula de direcionar o fluxo sanguíneo da veia cava inferior em direção à fossa oval.

Outra característica anatômica de risco é a rede de Chiari, encontrada em 8.3% da nossa amostra, um remanescente da válvula direita do seio venoso cujo papel ainda não é totalmente compreendido,<sup>22</sup> com origem em uma região das valvas de Eustáquio e de Thebesios e fixação na parede superior do átrio direito ou no septo atrial, apresentando prevalência de 2% a 3% com base em estudos de autópsia.<sup>23</sup> Descobriu-se uma associação frequente entre as redes de Chiari e o FOP, sendo que 83% dos pacientes apresentavam ambos. Shunts significativamente grandes do átrio direito para o esquerdo foram encontrados com maior frequência em pacientes com redes de Chiari do que nos controles (55% vs. 12%,  $p < 0,001$ ), e o estudo também relatou uma associação entre as redes de Chiari e o ASA em 24% dos pacientes. Além disso, a rede de Chiari é mais comum em pacientes com AVCic em comparação com aqueles avaliados por outras indicações (4,6% vs. 0,5%) e pode facilitar a embolia paradoxal.<sup>24</sup>

A magnitude do shunt interatrial direita/esquerda é a quantificação da gravidade fisiológica do forame oval, haja visto que shunt espontâneo foi encontrado em 38.9% dos nossos pacientes, enquanto os outros 61.1% tinham shunt grande com manobra de Valsalva. Considera-se um shunt pequeno quando passam de 3 a 10 bolhas, médio de 10 a 30 bolhas e grande mais de 30 bolhas contados nos primeiros seis batimentos após a injeção.<sup>25</sup>

Ao se abordar as causas de AVCi embólico em pacientes idosos é fundamental mencionar a fibrilação atrial, excluída nos nossos pacientes através de Holter 24 horas, avaliação do volume do átrio esquerdo, presença de trombo no apêndice atrial esquerdo e a velocidade de esvaziamento do mesmo. A sua presença

não detectada ou oculta é associada a um aumento de 2,5 vezes no risco de AVC, embora com impacto temporal limitado.<sup>26</sup>

Alguns estudos também examinaram a relação entre taquiarritmias atriais detectadas em dispositivos implantáveis e o risco de eventos tromboembólicos.<sup>27,28</sup> Essas pesquisas mostraram que identificar frequências cardíacas atriais elevadas estava associado a um aumento no risco de desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) e eventos como AVCi. A presença de episódios prolongados de alta frequência atrial foi relacionada a um maior risco de AVCi e embolia sistêmica, comparável ao risco apresentado por indivíduos com FA clinicamente diagnosticada. Embora a relação entre taquiarritmias e eventos embólicos seja evidente, a causa e a temporalidade precisam ser mais bem compreendidas, pois nem todos os pacientes com eventos tromboembólicos apresentaram taquiarritmias detectadas nos dias anteriores.

Esse cenário sugere que a FA pode ser um marcador de risco para eventos tromboembólicos, mas sua ligação direta com esses eventos pode ser mais complexa do que se pensava anteriormente.<sup>27</sup> Ainda, importante mencionar que o fechamento do FOP está associado a um risco cinco vezes maior de FA em comparação com o tratamento médico.<sup>28</sup> Em nossa série, somente um paciente desenvolveu FA um ano após procedimento, portanto não havendo relação com a prótese. Dados de ensaios clínicos indicam que até 6,6% dos pacientes com AVCi submetidos ao fechamento do FOP desenvolvem FA nas semanas seguintes, sendo que 83% dos casos são detectados dentro de 45 dias após o procedimento. O risco de FA pós-fechamento do FOP costuma ser transitório, com 59% dos casos resolvidos dentro de 2 semanas após o início<sup>11</sup> e a incidência aumenta com a idade.<sup>29,30</sup> Por exemplo, em uma coorte de 1.221 pacientes com AVCi submetidos ao fechamento do FOP, a incidência de nova FA entre aqueles com mais de 60 anos foi de 2,66 por 100 pacientes-ano, em comparação com 0,49 por 100 pacientes-ano no grupo com menos de 60 anos.<sup>30</sup> Ademais, assim como ocorre com outros pacientes com AVCi, o diagnóstico de FA pós-fechamento do FOP aumenta com a duração do monitoramento cardíaco.<sup>31</sup>

Um estudo com 225 pacientes submetidos ao fechamento do FOP, monitorados com gravadores de loop por 28 dias após o procedimento, revelou que 47 (20,9%) tiveram taquicardia supraventricular com duração superior a 30 segundos. Neste estudo, a idade, o sexo masculino e um dispositivo com disco >25 mm estavam independentemente associados ao aumento do risco de arritmias

supraventriculares.<sup>31</sup> Em outra pesquisa observacional retrospectiva unicêntrica, 35 dos 761 pacientes que realizaram o fechamento do FOP foram monitorados por uma média de 12 meses (54,6 semanas) com gravadores de loop implantáveis.<sup>32</sup> Destes, 13 pacientes (37%) desenvolveram FA durante o acompanhamento, com a maioria dos casos sendo diagnosticados nas primeiras 4 semanas de monitoramento, resolvendo-se em 3 meses e não recorrentes durante o seguimento.

Nesse sentido, é importante investigar o papel do monitoramento cardíaco prolongado após o fechamento do FOP e as implicações clínicas da ocorrência de FA no risco de AVCi recorrente.

Ainda, uma variedade de tratamentos médicos tem sido utilizada, com base em dados de estudos de prevenção secundária, para AVCi em geral e de estudos sobre AVCi criptogênico em particular, porém não existe nenhum ensaio clínico randomizado (ECR) publicado que avaliou a eficácia de medicamentos individuais especificamente em acidentes cerebrovasculares associados ao FOP.

O embasamento de tratamento exclusivamente clínico de pacientes com FOP também não possui uma evidência científica robusta, considerando que os ensaios foram quase exclusivamente observacionais, com apenas um ECR comparando anticoagulantes orais (ACO) e agentes antiplaquetários. Uma metanálise de ECRs mostrou uma taxa de AVC recorrente de 1,27 eventos por 100 pacientes-ano apenas com medicamentos,<sup>33</sup> já em outra metanálise de ECRs, a incidência de AVC recorrente com terapia médica foi de 4,6% sendo uma média de 3,8 anos de acompanhamento.<sup>34</sup>

Apesar de uma grave heterogeneidade de resultados, a metanálise mais recente é consistente que agentes antiplaquetários são úteis na prevenção de acidente vascular cerebral. Embora a qualidade global da evidência seja muito baixa, a superioridade dos ACO versus agentes antiplaquetários também foi evidente quando se consideraram estudos apenas com ajuste multivariado.

Os relatórios sobre segurança têm sido frequentemente incompletos ou produziram resultados inconsistentes. Numa metanálise de estudos observacionais, 1,1% dos pacientes que receberam terapia médica apresentaram complicações hemorrágicas.<sup>34</sup> Tal proporção surpreendentemente baixa de episódios hemorrágicos pode ser explicada pela idade jovem dos pacientes e pelo curto seguimento, devendo ser interpretada com cautela porque a maioria destes pacientes será submetida a uma

terapia médica ao longo da vida com um risco incremental de sangramento com idade. De fato, em pacientes com FOP, foi encontrada uma razão de chances (OR) de 4,57 para sangramento maior com ACO em relação a medicamentos antiplaquetários. Uma metanálise anterior que considerou a prevenção secundária do AVC em geral revelou que o benefício potencial dos ACO pode ser suplantado pelo risco de hemorragia intracraniana (OR 2,54) e de hemorragia extracraniana grave (OR 3,43).<sup>35</sup>

Destaca-se que os pacientes idosos representam um risco de complicações hemorrágicas maior do que na população geral, em nossa amostra 75% dos pacientes tem escore HAS-BLED<sup>9</sup> de 2 ou 3, significando um risco de sangramento de 1.88-3.74% ao ano (Tabela 1). O uso de anticoagulantes antes do procedimento foi de 41.6%, caindo para 5.6% após a oclusão do FOP, uma redução de 86.6% (p=0.03), implicando em menor exposição a complicações hemorrágicas nestes pacientes. Aqueles que necessitam uso anticoagulantes orais, os não cumarínicos (NOAC) podem alterar a relação risco-benefício,<sup>36,37</sup> porém não existam dados na literatura relacionados a estes pacientes.

Embora os ensaios clínicos randomizados em idosos com FOP sejam limitados, acredita-se que a oclusão seja indicada em casos de anatomia de risco e histórico de acidente vascular isquêmico, seguindo a mesma lógica de tratamento aplicada a pacientes mais jovens. É essencial considerar cuidadosamente o risco do procedimento, a expectativa de vida e a exclusão de outras possíveis causas de eventos cerebrovasculares isquêmicos nessa faixa etária.

### **Limitações do Estudo:**

Nosso estudo apresenta importantes limitações, sendo a principal o número reduzido de pacientes e o fato de ser um estudo retrospectivo de um único centro e com uma equipe experiente nestes procedimentos. Além disso, a fibrilação atrial não foi totalmente excluída como causa de AVCi, levamos em conta a história, o Holter 24 horas e as características do átrio esquerdo, mas nenhum paciente utilizou monitor de eventos por 6 meses, também a sua ocorrência após procedimento pode estar subestimada, pois foi utilizado somente critério clínico e não monitorização eletrocardiográfica nos primeiros trinta dias. Um seguimento clínico mais longo também poderia estratificar melhor o risco de recorrência de eventos neurológicos

isquêmicos nestes pacientes e o impacto na redução de eventos hemorrágicos com menor uso de anticoagulação após a oclusão do FOP.

### Conclusão:

A oclusão percutânea de forame oval patente para prevenção de eventos cerebrovasculares em indivíduos com mais de 60 anos com acidente vascular encefálico prévio é efetiva e de baixo risco de complicações, incluído o risco de fibrilação atrial pós-procedimento. Ainda podemos reduzir a chance de sangramento nestes pacientes pela redução de uso de anticoagulantes após oclusão do FOP. É fundamental a correta seleção dos pacientes com anatomia de risco e excluir as causas mais comuns de AVCi nessa faixa etária.

**Tabela 1 – Características dos pacientes**

n=36	
<b>Características Clínicas</b>	
Idade (anos)	69.6 ±6.5
60-69 anos (%)	15 (41.6%)
70-79 anos (%)	18 (50%)
80-89 anos (%)	3 (8.4%)
Sexo Masculino (%)	20 (55.5%)
<b>Segmento Clínico</b>	4.9 ±3.6 anos
Hipertensão Arterial (%)	10 (27%)
Diabete Melitus (%)	8 (22.2%)
Dislipidemia (%)	15 (41.6%)
Tabagismo atual (%)	0
<b>Evento Cerebrovascular</b>	
AVCi (%)	36 (100%)
AIT (%)	9 (25%)
Múltiplos infartos cerebrais (%)	5 (13.8%)
<b>Escore Sangramento</b>	
HAS-BLED 1(risco sangramento anual 1.02%) *	9 (25%)
HAS-BLED 2 (risco sangramento anual 1.88%)	20 (55.5%)
HAS-BLED 3(risco sangramento anual 3.74%)	7 (19.5%)

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico AIT: Ataque isquêmico transitório \*Piters et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138(5):1093-100.

**Tabela2 – Características do forame oval patente**

	n=36
Aneurisma de septo interatrial (%)	36 (100%)
Túnel ≥10mm (%)	28 (77.8%)
Shunt espontâneo direita/esquerda (%)	14 (38.9%)
Shunt Grau 3 com Valsalva (%)	22 (61.1%)
Válvula de Eustáquio (%)	9 (25%)
Rede Chiari (%)	3 (8.3%)
Ecografia transcraniana Spencer ≥4	34 (84.5%)

**Tabela 3 – Características do procedimento**

	n=36
Anestesia Geral (%)	26 (72.2)
Anestesia local + Sedação (%)	10 (27.8)
Ecografia transesofágica 3D (%)	36 (100)
<b>Tipo de Dispositivo</b>	
Lepu (%)	25 (69.5)
Cocoon (%)	11 (30.5)
<b>Tamanho do Dispositivo</b>	
24 (%)	13 (36.1)
25 (%)	4 (11.2)
28 (%)	11 (30.5)
30 (%)	7 (19.4)
34 (%)	1 (2.8)
Sucesso do procedimento (%)	36 (100)
Complicações maiores (%)	0 (0)
Tempo de permanência Hospitalar (horas)	22.9 ±1.6

**Tabela 4 – Medicações antes a após procedimento:**

	Antes	6m	Após 6m
<b>Anticoagulantes (%)</b>	15 (41.6)	2 (5.6)	2 (5.6)*
Rivaroxabana (%)	5 (13.9)	1(2.8)	0
Apixabana (%)	3 (8.4)	1 (2.8)	1 (2.8)
Dabigatana (%)	7 (19.3)	0	1 (2.8)
<b>Antiagregantes plaquetários (%)</b>	21(58.4)	34 (94.4)	32 (88.8)
AAS (%)	5 (13.9)	0	30 (83.4)
Clopidogrel (%)	0	0	2 (5.6)
AAS + Clopidogrel (%)	16 (44.5)	34 (94.4)	0
Nenhum (%)	0	0	2 (5.6)

AAS: Acido acetil salicílico m: meses \*Redução de 86.6% (p=0.03)

**Tabela 5 – Resultados clínicos após oclusão do forame oval patente**

	n=36
Ecocardiograma de controle 30 dias (%)	36 (100%)
Shunt residual (%)	0
Tempo de Seguimento Clínico (anos):	4.9 ±3.6
Acidente Vascular Isquêmico (%)	0
Ataque Isquêmico Transitório (%)	0
Acidente Vascular Hemorrágico (%)	1 (2.8%)
Complicações relacionadas com a prótese (%)	0
Deteção de Fibrilação Atrial (%)	1 (2.8%)
Sobrevida (%)	36 (100%)

## REFERÊNCIAS

1. Moore KL. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 6th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 1998.
2. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17–20.
3. Cohnheim J. *Pathologie der Circulation, IV: Thrombose und Embolie*. In: *Vorlesungen Über Allgemeine Pathologie—ein Handbuch für Aerzt und Studirende, Erste Ausgabe*. Hirschwald; 1877;144–145.
4. Shah P, Jimenez-Ruiz A, Gibson A, Vargas-González JC, Bres-Bullrich M, Bagur R, Sposato LA. Association between acute myocardial infarction and death in 386 patients with a thrombus straddling a patent foramen ovale. *Int J Cardiol*. 2021; 342:1–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.007
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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
6. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988; 318:1148– 1152. doi: 10.1056/NEJM198805053181802
7. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial Septal Abnormalities and Stroke: A Meta- Analysis of Case-Control Studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9. doi: 10.1212/wnl.55.8.1172.
8. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007; 357:2262–8.
9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns JGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial



fibrillation in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093-100.

10. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Bejot Y, Vuillier F, Detante O, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1011–1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915

11. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404

12. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377:1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057

13. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71:2335-2342.

14. Takafuji H, Hosokawa S, Ogura R, Hasa Y. Percutaneous transcatheter closure of high-risk patent foramen ovale in the elderly. *Heart Vessels* 2019; 34:1657–62. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01379-0>; PMID: 30868214.

15. Scacciatella P, Meynet I, Presbitero P, et al. Recurrent cerebral ischemia after patent foramen ovale percutaneous closure in older patients: a two-center registry study: PFO Closure in Older Patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87:508–14. <https://doi.org/10.1002/ccd.26053>; PMID: 26106024.

16. Landzberg, M.J.; Sloss, L.J.; Faherty, C.E.; Morrison, B.J.; Bittl, J.A.; Bridges, N.D.; Casale, P.N.; Keane, J.F.; Lock, J.E. Orthodeoxia- Platypnea Due to Intracardiac Shunting--Relief with Transcatheter Double Umbrella Closure. *Catheter. Cardiovasc. Diagn.* **1995**, 36, 247–250. [[CrossRef](#)]

17. Marazanof M, Roudaut R, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm. Morphological characteristics in a large population: pathological associations. A French multicenter study on 259 patients investigated by transoesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 1995; 52:59 – 65.

18. 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; 6:1370–82.

19. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99:1942– 4.

20. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1223–9.
21. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17:231–3.
22. Werner JA, Cheitlin MD, Gross BW, Speck SM, Ivey TD. Echocardiographic appearance of the Chiari network: differentiation from right-heart pathology. *Circulation* 1981; 63:1104–9.
23. Chiari H. About network development in the right side of the heart. *Beitr Pathol Anat* 1897; 22:1–10.
24. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojard S, Titus J, Reisman M, Gray W, Nakamura M, Mooney M, Poulouse A, Schwartz R. Patent foramen ovale: Current pathology, pathophysiology, and clinical status. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46:1768-76.
25. 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; 6:1370–82.
26. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
27. Henz BD, Leite LR. Fibrilação Atrial e Eventos Tromboembólicos Criptogênicos. Short Editorial. *Arq.Bras. Cardiol*. 111(2) Aug 2018. doi 10.5935/abc.20180141
28. Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Toni D, Kyrle P, et al; Evidence Synthesis Team. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019; 40:3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649
29. Scacciatella P, Jorfida M, Biava LM, Meynet I, Zema D, D’Ascenzo F, Pristipino C, Cerrato P, Giustetto C, Gaita F. Insertable cardiac monitor detection of silent atrial fibrillation in candidates for percutaneous patent foramen ovale closure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019; 20:290–296. doi: 10.2459/JCM.0000000000000790
30. Alperi A, Guedeney P, Horlick E, Nombela-Franco L, Freixa X, Pascual I, Mesnier J, Houde C, Abrahamyan L, Montalescot G, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in older patients with cryptogenic thromboembolic events. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15: e011652. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011652
31. Guedeney P, Laredo M, Zeitouni M, Hauguel-Moreau M, Wallet T, Elegamandji B, Alamowitch S, Crozier S, Sabben C, Deltour S, et al. Supraventricular arrhythmia

following patent foramen ovale percutaneous closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022; 15:2315–2322. doi: 10.1016/j.jcin.2022.07.044

32. Krishnamurthy Y, Ben-Ami J, Robbins BT, Sommer RJ. Incidence and time course of atrial fibrillation following patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022; 100:219–224. doi: 10.1002/ccd.30247

33. Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas J, CLOSE Investigators. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights from the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7: e008356.

34. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5:777–89.

35. Sandercock PA, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD000248.

36. Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, Mukherjee D. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS One.* 2013;8: e77694.

37. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014; 124:1968–75.