



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Rute Carlos Vieira de Carvalho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco

Covilhã, Maio 2012

...À minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador científico, Professor Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa, pelo rigor, exemplo de profissionalismo e serenidade, transmitidos desde o início desta nova etapa.

Aos profissionais da Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira, por toda a ajuda e disponibilidade.

A todos os professores, técnicos e funcionários que se cruzaram comigo ao longo destes seis anos e me ensinaram sempre algo de novo.

...Aos meus pais e à minha irmã, por tudo.

RESUMO

Introdução: O Foramen Oval Patente é uma anomalia congénita com elevada prevalência na população geral ($\approx 25\%$). Na maioria dos casos é um achado incidental sem necessidade de tratamento. Porém, esta patologia foi associada a inúmeras condições patológicas *major*, nomeadamente, embolia paradoxal, enxaqueca, síndrome de descompressão em mergulhadores e síndrome de platipneia-ortodoxa. Esta anomalia é mais prevalente em pacientes com história de acidente vascular cerebral de idade inferior a 50 anos e parece não haver influências da raça ou sexo. Apesar de numerosos estudos terem sugerido uma forte associação entre foramen oval patente e a incidência de acidente vascular cerebral criptogénico, uma correlação clara ainda não foi estabelecida. As técnicas ecocardiográficas continuam a ser o exame *gold-standard* para fazer o diagnóstico. Apesar de ter sido proposto que a presença de foramen oval patente predispõe à ocorrência de eventos vasculares cerebrais, as terapias de prevenção para eventos isquémicos nestes pacientes ainda não foram testadas adequadamente, tornando difíceis eventuais comparações com o tratamento invasivo. A eleição de terapia farmacológica ou encerramento percutâneo tem sido objeto de intenso debate ao longo dos últimos anos.

Objetivo: Avaliar se o encerramento percutâneo deve ser considerado como modalidade terapêutica na abordagem do foramen oval patente.

Métodos: Na elaboração desta revisão, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica baseada em documentos da base de dados eletrónica: *PubMed, B-on, OvidSP e Science Direct*.

Resultados: O tratamento permanece controverso e pode ser realizado com terapia farmacológica (antiagregantes plaquetares ou anticoagulantes), encerramento percutâneo ou encerramento cirúrgico.

Conclusões: O encerramento percutâneo do foramen oval tem sido proposto como uma opção terapêutica vantajosa para pacientes sintomáticos. Todavia, as evidências atuais não são suficientemente robustas para indicar que a oclusão percutânea do foramen oval patente é um tratamento mais seguro e eficaz do que o uso de anticoagulantes ou antiagregantes, na prevenção de eventos recorrentes.

PALAVRAS-CHAVE

Foramen oval patente, antiagregação plaquetar, anticoagulação oral, encerramento cirúrgico, encerramento percutâneo.

ABSTRACT

Introduction: Patent foramen ovale is a common congenital cardiac anomaly with a high prevalence in general population (~25%). In most patients is an isolated finding with no need for special treatment. However, this entity has been associated to a number of major pathologic conditions, such as: systemic paradoxical embolism, migraine, decompression illness in divers and orthodeoxia-platypnea syndrome. It is more prevalent among patients with stroke under 50 years old and appears to have no difference between race or sex. Although numerous observational studies have suggested a strong association between patent foramen ovale and cryptogenic stroke, a clear relationship has not yet been proven. Echocardiographic techniques remain the principle mean for diagnosis. Even if patent foramen ovale is shown to predispose to stroke, medical therapies for stroke prevention in these patients have not been adequately tested, making comparisons with invasive treatment difficult. The preference between medical therapy and percutaneous device closure has been the subject of intense debate over the past several years.

Objective: The aim of this review is to evaluate if percutaneous closure can be considered as a therapeutic approach to patent foramen ovale.

Methods: For this literature review, a bibliographic search in *PubMed*, *B-on*, *OvidSP* and *Science Direct* databases was carried out.

Results: Treatment choices remain controversial and may include medical therapy with antiplatelet agents or anticoagulants, percutaneous device closure or open surgical repair.

Conclusion: Percutaneous closure of patent foramen ovale has been proposed as a therapeutic option for symptomatic patients. However, current evidence is not robust enough to evaluate if percutaneous closure of patent foramen ovale is safer and more effective than the use of anticoagulants and antiplatelet agents, in recurrent events prevention.

KEYWORDS

Patent foramen ovale, antiplatelet treatment, anticoagulants, surgical repair, percutaneous closure.

ÍNDICE

DEDICATÓRIA	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO	iv
PALAVRAS-CHAVE	iv
ABSTRACT.....	v
KEYWORDS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE GRÁFICOS	x
LISTA DE ACRÓNIMOS	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 ASSOCIAÇÕES PATOLÓGICAS	3
1.1.1 Foramen Oval Patente e AVC criptogénico	3
1.1.2 Foramen Oval Patente e Aneurisma do Septo Auricular	6
1.1.3 Foramen Oval Patente e Válvula de Eustáquio	7
1.1.4 Foramen Oval Patente e Persistência da Rede de Chiari.....	8
1.1.5 Foramen Oval Patente e Enxaqueca	9
1.1.6 Foramen Oval Patente e Síndrome de Descompressão em Mergulhadores	10
1.1.7 Foramen Oval Patente e Síndrome de Platipneia-Ortodoxa	11
1.2 DIAGNÓSTICO DE FORAMEN OVAL PATENTE.....	11
2. MATERIAIS E MÉTODOS	16
3. DISCUSSÃO.....	17
3.1 TRATAMENTO MÉDICO	17
3.2 ENCERRAMENTO DO FORAMEN OVAL PATENTE	18
3.2.1 Encerramento Percutâneo do Foramen Oval Patente	18
3.2.2 Encerramento Cirúrgico do Foramen Oval Patente	25
3.2.3 Achados incidentais durante a cirurgia cardíaca	25
3.3 EFICÁCIA DO ENCERRAMENTO DO FOP NOUTRAS PATOLOGIAS.....	26
3.3.1 Foramen Oval Patente e Aneurisma do Septo Auricular	26
3.3.2 Foramen Oval Patente e Enxaqueca	26
3.3.3 Foramen Oval Patente e Síndrome de Descompressão em Mergulhadores	27
3.3.4 Foramen Oval Patente e Síndrome de Platipneia-Ortodoxa	27
3.4 INVESTIGAÇÕES EM CURSO.....	28
3.5 A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO	28

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

4.	CONCLUSÃO	32
5.	REFERÊNCIAS.....	34
6.	ANEXOS.....	41
	ANEXO I - <i>GUIDELINES</i> DE SOCIEDADES INTERNACIONAIS	41
	ANEXO II - DISPOSITIVOS USADOS NO ENCERRAMENTO DO FOP.....	43
	ANEXO III - SCORE MIDAS (THE MIGRAINE DISABILITY ASSESSMENT SCORE)	45
	ANEXO IV – ESTUDOS RANDOMIZADOS EM CURSO.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formação embriológica do Foramen Oval.	2
Figura 2 - Indício de embolia paradoxal.	6
Figura 3 - Ecocardiograma transesofágico (A).	7
Figura 4 - Ecocardiograma transesofágico (B).	8
Figura 5 - Rede de Chiari (A).....	8
Figura 6 - Rede de Chiari (B).....	9
Figura 7 - Morfologia e abertura do Foramen Oval durante a manobra de Valsalva.	12
Figura 8 - Teste de Bolhas	13
Figura 9 - Teste de Bolhas falso-negativo.	13
Figura 10 - Ecocardiograma intracardíaco.....	15
Figura 11 - Ecocardiograma transtorácico com abaulamento do septo intra-auricular.	29
Figura 12 - Ecocardiograma transesofágico (C).....	29
Figura 13 - RMN: ponderação T1 e T2.	30
Figura 14 - RMN: FLAIR e contraste com gadolínio.....	30
Figura 15 - Ecocardiograma transtorácico evidenciando regurgitação ligeira.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Probabilidade de eventos recorrentes em 4 anos, consoante o tipo de tratamento.
..... 21

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Sumário dos principais estudos positivos e negativos referentes à relação entre FOP e AVC.	5
---	---

LISTA DE ACRÓNIMOS

ACM	Artéria cerebral média
AD	Aurícula direita
AE	Aurícula esquerda
AIT	Acidente isquémico transitório
ASA	Aneurisma do septo auricular
AVC	Acidente vascular cerebral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CIA	Comunicação intra-auricular
DSA	Defeito do septo auricular
DTC	Doppler transcraniano
ECG	Eletrocardiograma
EIC	Ecocardiograma intracardiaco
EIN	Eventos isquémicos neurológicos
EP	Embolia paradoxal
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
ETT-SH	Ecocardiograma transtorácico com uso da segunda harmónica
FA	Fibrilhação auricular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FO	Foramen oval
FOP	Foramen oval patente
GC	Grupo controlo

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

RCP	Reflexos cutâneo plantares
RMN	Ressonância magnética nuclear
SDM	Síndrome de descompressão em mergulhadores
Shunt D-E	Shunt direita-esquerda
TVP	Trombose venosa profunda
VCI	Veia cava inferior
VCS	Veia cava superior

1. INTRODUÇÃO

O Foramen Oval Patente (FOP) é conhecido desde a era de Galeno. Foi descrito pela primeira vez em 1564, pelo cirurgião italiano Leonardi Botali, permanecendo pouco estudado durante décadas¹. Na maioria dos casos é um achado ocasional sem repercussões clínicas², porém esta anomalia cardíaca foi envolvida em várias entidades bem conhecidas, nomeadamente hipóxia e embolia paradoxal^{3,4,5}. O FOP é o tipo mais comum de defeito do septo interauricular⁶.

O Foramen Oval (FO) consiste numa comunicação interauricular indispensável durante a vida fetal, localizada entre o *septum primum* (SP) e *septum secundum* (SS)⁵. Esta junção permite a passagem de sangue oxigenado, desde a placenta até à circulação sistémica fetal².

A divisão auricular inicia-se no final da quarta semana de gestação com o SP a formar-se a partir da parede dorsocefálica, em direção ao coxim endocárdico auriculoventricular (A). Deste desenvolvimento resulta um orifício, na porção caudal: o *ostium primum* (OP), que desaparece quando o SP se funde com os coxins endocárdicos⁷ (B). Antes do encerramento total do OP surgem pequenas perfurações no SP provocadas por fenómenos de apoptose, que originam o *ostium secundum* (OS). Esta estrutura é responsável pela passagem de um fluxo contínuo de sangue proveniente do ducto venoso, do coração direito para o esquerdo. O SS forma-se mais lentamente e à direita do SP, na parede ventrocefálica auricular (C). Este septo cresce caudalmente e vai migrando à medida que se dá o encerramento do OP, recobrando o OS e formando o bordo superior da fossa oval⁷. A fenda formada entre o SP e SS atua como uma espécie de válvula responsável pelo shunt direita-esquerda necessário durante a vida fetal, uma vez que os pulmões se encontram colapsados nesta fase.

Durante os dois primeiros anos de vida da criança os dois septos fundem-se, encerrando o FO com uma membrana de tecido constituída unicamente pelo *Septum Primum* (SP)².

Deste modo, o Foramen Oval Patente (FOP) consiste numa comunicação residual interauricular, causada por ausência de fusão do SP com o SS, ao nível da fossa oval.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

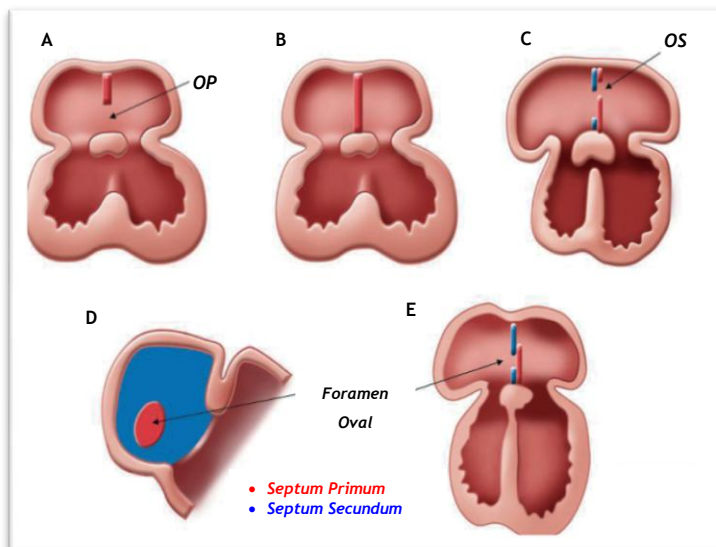


Figura 1 - Formação embriológica do Foramen Oval.

(A) O *Septum Primum* (SP) inicia a sua formação na direção dos coxins endocárdicos e o *Ostium Primum* (OP) mantém-se entre estas estruturas. (B) Fusão do SP com os coxins endocárdicos. (C) Um segundo septo, à direita do SP, inicia a sua formação: *Septum Secundum* (SS). Forma-se um segundo orifício na região superior do SP: *Ostium Secundum* (OS). Finalmente, o SS cobre o SP. (D) Vista lateral da parede interauricular e a presença do FO. (E) Vista frontal da parede interauricular².

Atualmente permanece um consenso entre vários estudos de que o FOP está presente em 25% a 35% da população geral, com potencial para provocar shunt D-E^{1,2,8-11}. A prevalência desta anomalia em pacientes menores de 55 anos associada a AVC criptogénico, pode ser subir para o dobro¹².

Estudos de autópsias realizadas por Hagen et al¹³ em diferentes faixas etárias, demonstraram que a prevalência de Foramen Oval se atenua com a idade, sendo que ao longo das três primeiras décadas de vida é de 34.3%, 25.4% durante a quarta e oitava décadas, continuando a decrescer entre os 90 e os 100 anos para os 20.2%.

De acordo com os mesmos autores, a incidência e o tamanho do foramen oval não diferem significativamente entre sexos¹³. Segundo Rodriguez e colaboradores¹⁴ a incidência de FOP é equivalente em negros e caucasianos hispânicos, porém o grau de shunt é superior no último grupo.

O tamanho da irregularidade tende a aumentar com a idade, apresentando uma variação de diâmetro de 1 a 19 mm, sendo a média de 4,9 mm^{13,15}. Nos primeiros 10 anos de vida apresenta-se com um diâmetro de 3,4 mm, podendo chegar aos 5,8 mm em pacientes com idade superior a 90 anos¹³.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Não se sabe ao certo o motivo do seu aparecimento, contudo pensa-se que a genética possa desempenhar um papel importante a este nível. Schuchlenz e colaboradores¹⁶ sugeriram que a persistência da válvula de Eustáquio diminuía a percentagem de fecho do FOP.

A diminuição da resistência vascular pulmonar em conjunto com a diminuição da pressão nas cavidades direitas do coração, o aumento da pressão na aurícula esquerda e aumento do retorno venoso, favorecem a oclusão do FO em cerca de 75% da população^{2,5,7}. Normalmente existe um gradiente de pressão ligeiramente mais elevado na AE do que na AD. Em condições que aumentam a pressão pulmonar (tosse, manobra de valsalva) este gradiente é revertido, permitindo que a pressão na AD seja superior à AE. Quando um FOP está presente pode existir refluxo sanguíneo através do foramen resultando um shunt D-E¹.

Comummente assintomática, esta comunicação pode ser diagnosticada no seguimento de: AVC criptogénico (45% de relação com FOP)^{5,7,8,17}, enxaqueca com aura (75 % dos pacientes com FOP)⁷, enxaqueca sem aura (33% dos casos de FOP)⁷, síndrome de descompressão em mergulhadores^{5,7,8}, síndrome de platipneia - ortodoxa^{7,8}, doença aterosclerótica dos grandes vasos (23% de relação com FOP)¹⁷ e isquémia dos membros¹⁷.

1.1 Associações Patológicas

A patência do foramen oval pode associar-se a outras patologias, nomeadamente AVC criptogénico, aneurisma de septo auricular (ASA), válvula de Eustáquio proeminente e persistência da rede de Chiari.

1.1.1 Foramen Oval Patente e AVC criptogénico

O acidente vascular cerebral é a segunda principal causa de morte mundial, sendo unicamente precedido pelas doenças cardíacas. Dados da OMS estimam que no ano de 2001, o número de eventos fatais decorridos após AVC, superou os 5,5 milhões, (10% de todas as mortes)¹⁸. Um estudo realizado em 2004¹⁹, evidenciou que Portugal apresentava as taxas de mortalidade mais elevadas da Europa Ocidental, sendo o AVC a causa de morte principal.

Cerca de 75% a 85% de todos os eventos são de origem isquémica e desses, aproximadamente 40% são criptogénicos, isto é, sem fator de risco significativo ou sem causa aparente²⁰.

*Julius Friederich Cohnheim*²¹ foi o primeiro, em 1877, a descrever a associação entre FOP e AVC, com base num caso de embolia paradoxal para a artéria meníngea média. Desde então que esta relação não é bem estabelecida, uma vez que existem diversos estudos contraditórios.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Ao longo dos anos, vários trabalhos têm demonstrado que a prevalência de FOP em pacientes com AVC criptogénico pode ser o dobro da prevalência na população geral.

Dos primeiros estudos realizados nesta área, em 1988, *Lechat et al*²² observaram 60 pacientes com idades inferiores a 55 anos e história de AVC criptogénico. A prevalência de FOP e AVC criptogénico foi de 54%, 21% dos AVC's apresentava causa estabelecida e o grupo controlo ostentava uma prevalência de FOP de 10%.

*Steiner et al*²³ estudaram 95 indivíduos, concluindo que a prevalência de FOP e AVC criptogénico era de 45%, decaindo para os 23% em pacientes com fatores de risco.

Em 1992, *Di Tullio*²⁴ analisou 146 pacientes, dos quais 26 eram portadores de FOP. Indivíduos com história de AVC criptogénico apresentaram uma prevalência significativamente elevada de FOP (69%). Esta conclusão era viável tanto para pacientes menores de 55 anos (48% vs 4%), quanto para pacientes mais velhos (38% vs 8%). A presença de FOP foi considerada fator de risco para AVC criptogénico independentemente da idade.

Porém, estes estudos compreendiam um pequeno número de indivíduos. Em 2002 o estudo PICSS²⁵, envolveu 42 centros num estudo randomizado. Nesta análise foram incluídos 630 pacientes. Destes, foi diagnosticado FOP em 39,2% dos indivíduos com AVC criptogénico comparativamente com 29,9% com AVC de causa estabelecida. Após dois anos de *follow-up*, os investigadores concluíram que a presença de foramen oval patente, principalmente FOP's de grandes dimensões, está associada a maior incidência de AVC criptogénico, contudo esta associação não foi consistentemente provada em todas as faixas etárias.

Um trabalho realizado por *Handke et al*²⁶ em 2007, veio corroborar os dados acima descritos (a incidência de AVC criptogénico e FOP em pacientes menores de 55 anos foi de 43.9% vs. 14.3% AVC de causa estabelecida), acrescentando a ideia de que esta relação estaria também presente em pacientes maiores de 55 anos (28.3% vs. 11.9%). Os autores concluíram ainda que embolia paradoxal foi a causa dos AVC's em ambos os grupos.

Alguns trabalhos apontaram dados contraditórios aos anteriores.

Em 1994, *Jones et al*²⁷ defenderam que, apesar da idade, a presença de FOP não era um fator de risco para isquémia cerebral. A prevalência desta anomalia em indivíduos menores de 50 anos (27% vs 11% GC), 50 a 69 anos (17% vs 15% GC) e com 70 anos ou mais (12% vs 17% GC) era equivalente e não existia discrepância em pacientes com AVC criptogénico (20%) ou pacientes com AVC e fatores de risco identificáveis (14%), comparativamente com o grupo controlo (15%).

*Petty et al*²⁸, num estudo retrospectivo caso-controlo em 2006, defenderam a mesma ideia dos investigadores anteriores: 16,5% dos pacientes estudados com FOP de grandes dimensões

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

sofreram AVC criptogénico, 10,8% AVC com causa conhecida e 20,8% faziam parte do grupo controlo.

Um estudo prospetivo mais recente de *Meissner et al*²⁹ demonstrou que a presença de FOP não se mostrou um fator de risco independente para eventos cerebrovasculares, mesmo após ajuste para idade, sexo e múltiplos fatores de risco, inclusive ocorrência prévia de tromboembolismo venoso.

Em 2007, *Di Tullio e colaboradores*³⁰ que antes haviam defendido a associação entre FOP e AVC, concluíram que o risco de eventos isquémicos em pacientes com foramen oval patente era baixo, sendo este um dado de extrema importância uma vez que sugeria que medidas preventivas não seriam necessárias. Os autores assinalaram uma maior incidência de AVC em portadores de foramen oval patente, porém não significativa do ponto de vista estatístico. Contudo, consideraram que seria possível que condições específicas associadas ao foramen oval fossem responsáveis pelo maior risco de eventos isquémicos cerebrais, nomeadamente, hipercoagulabilidade, presença de TVP e anomalias auriculares.

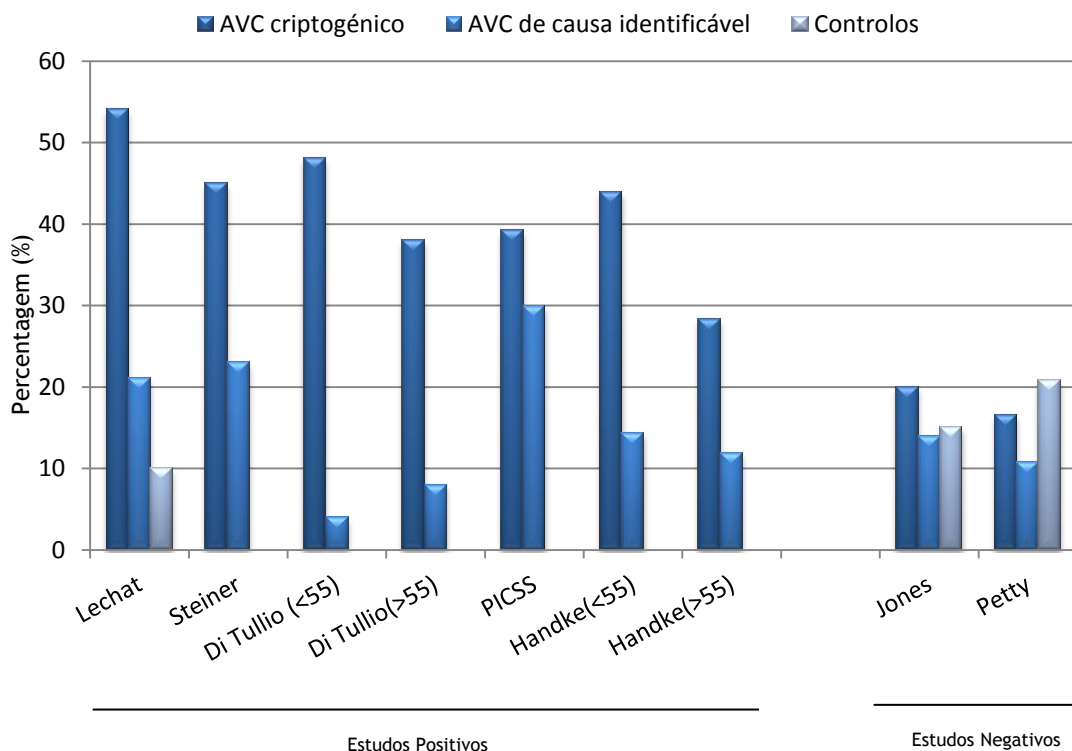


Gráfico 1 - Sumário dos principais estudos positivos e negativos referentes à relação entre FOP e AVC. O gráfico mostra a prevalência de FOP em pacientes com história de AVC criptogénico, AVC com causa identificável e AVC no grupo de controlo.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

O mecanismo fisiopatológico através do qual o FOP causa AVC não está bem estabelecido, porém diversos mecanismos foram sugeridos. A embolia paradoxal com passagem de trombos oriundos da circulação venosa para a circulação arterial através do FOP, continua a ser o mecanismo mais aceito, apesar de não comprovado^{2,7,26}. Um maior diâmetro do FOP³¹, a presença concomitante de aneurisma do septo interauricular (ASA)³², maior mobilidade da membrana da fossa oval³², bem como maiores shunts D-E³³, são responsáveis por um maior risco de embolia paradoxal.

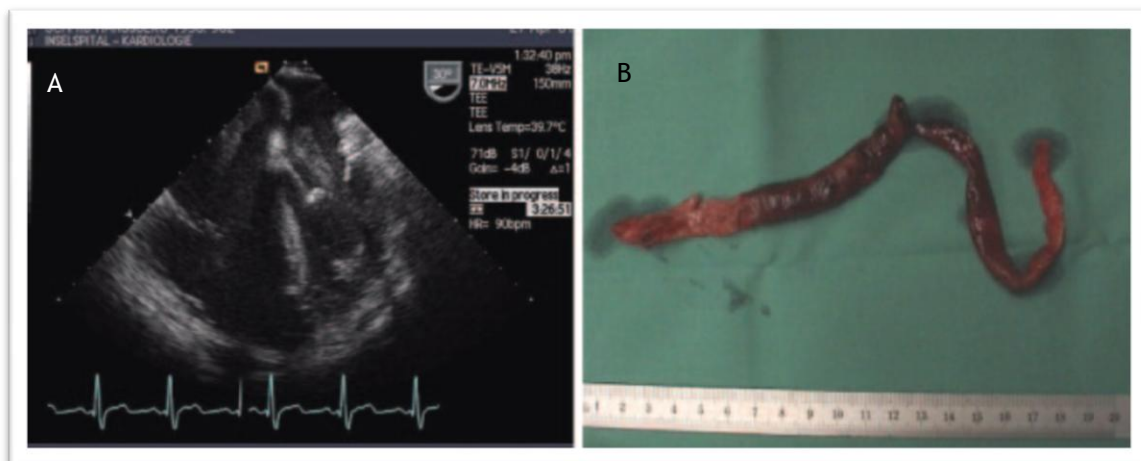


Figura 2 - Indício de embolia paradoxal.

(A) Ecocardiograma transesofágico evidenciando um trombo encaixado no foramen oval patente, com fragmentos flutuantes dentro da AE e da AD³⁴.

(B) Trombo após remoção cirúrgica³⁴.

Origens distintas de EP incluem: a formação de trombos *'in situ'* no canal do FOP como consequência da estase local por diferenças de pressão, arritmias auriculares ou supraventriculares com formação de trombos, estados de hipercoagulabilidade^{33,35-37} e prolapsos da válvula mitral em pacientes com ASA^{15,25,37}.

Foram observados eventos recorrentes em pacientes submetidos a encerramento cirúrgico, o que põe a descoberto outros mecanismos causais³⁷.

1.1.2 Foramen Oval Patente e Aneurisma do Septo Auricular

O ASA define-se por uma protusão do septo interauricular durante o ciclo cardiorrespiratório de pelo menos 15 mm³⁹. Esta anomalia pode existir na presença ou ausência de FOP.

A presença concomitante de FOP e ASA foi relacionada com aumento de lesões na substância branca em pacientes com AVC isquêmico, aumentando o risco de eventos recorrentes^{37,38}.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

A incidência de ASA é 1% em autópsias, 0,22% a 1,9% usando ETT e 2,2% a 4% quando avaliado por ETE³⁹.

A sua origem ainda não está bem estabelecida, todavia acredita-se que a presença de tecido conjuntivo anormal seja a justificação para a sua formação³⁵.

A prevalência de FOP em pacientes portadores de ASA é de 50% a 80%, cerca de 4,6 vezes maior do que a presença de FOP isolado¹⁵. Geralmente a sua dimensão é superior nestes indivíduos².

A presença de aneurisma relaciona-se com shunt de maior tamanho, válvula de Eustáquio proeminente e persistência da rede de Chiari¹⁵. Estas patologias podem levar à formação local de trombos ou hiper mobilidade da fossa oval, desenvolvendo uma corrente entre a veia cava inferior e o FOP.

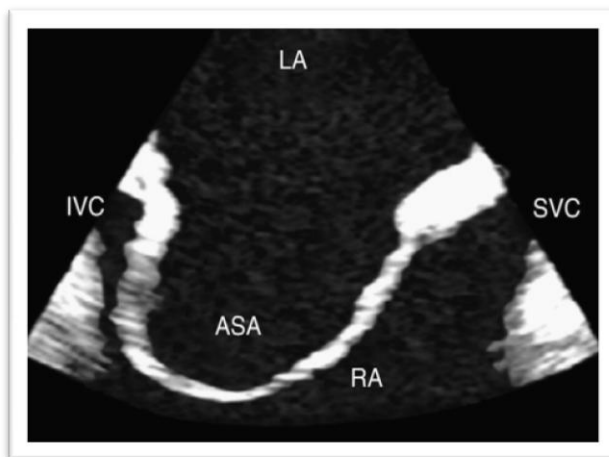


Figura 3 - Ecocardiograma transesofágico (A).
Vista do septo interauricular evidenciando um aneurisma (ASA) envolvendo o septo na sua totalidade, abaulando-o para dentro da aurícula direita (RA)¹.

1.1.3 Foramen Oval Patente e Válvula de Eustáquio

A *válvula de Eustáquio* é uma estrutura essencial na manutenção da circulação fetal, sendo responsável por permitir a passagem do sangue, através do foramen oval, da veia cava inferior (VCI) para a circulação sistémica. Com o fecho do FOP, esta estrutura regride dando origem a uma organização denominada *rede de Chiari*⁴⁰.

A presença de uma *válvula de Eustáquio* proeminente pode facilitar o risco de embolia paradoxal quando relacionado com FOP, facultando a presença de shunt D-E, desimpedindo a passagem de trombos oriundos da circulação venosa⁴⁰.

Em 2004, *Schuchlenz e colaboradores*¹⁶, sugeriram que a persistência da válvula de Eustáquio diminuía a percentagem de fecho do FOP.

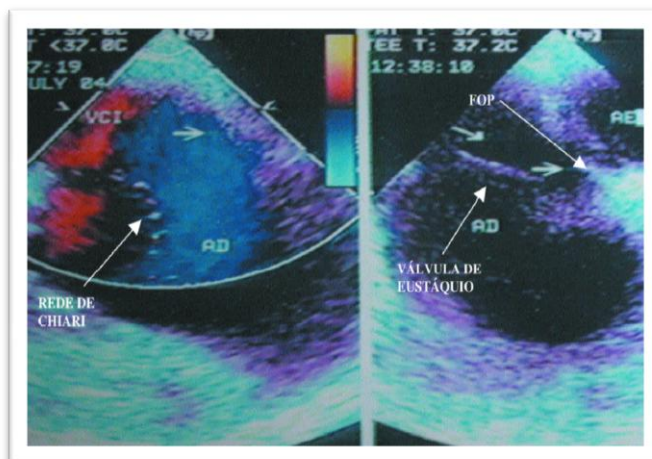


Figura 4 - Ecocardiograma transesofágico (B).
O ETT mostra rede de Chiari e válvula de Eustáquio direcionando fluxo para o FOP⁴⁰.

1.1.4 Foramen Oval Patente e Persistência da Rede de Chiari

A rede de Chiari é composta por remanescentes embrionários que não são reabsorvidos por completo, persistindo sob a forma de fibras na AD, desde a válvula de Eustáquio até ao septo ou parede auricular¹⁵. A sua função ainda não é bem compreendida, contudo o autor do primeiro trabalho publicado, considerou esta estrutura facilitadora da formação de êmbolos pulmonares⁴¹. A sua prevalência é de 1-4% em estudos de autópsias⁴².

*Schneider et al*⁴² concluíram que 29 (2%) dos 1436 pacientes estudados apresentavam rede de Chiari e desses, 24 possuíam FOP (83%) *versus* 44 (28%) dos 160 pacientes controlo.

A rede de Chiari pode favorecer a persistência do FOP e a formação de ASA, assim como facilitar a ocorrência de embolia paradoxal⁴².

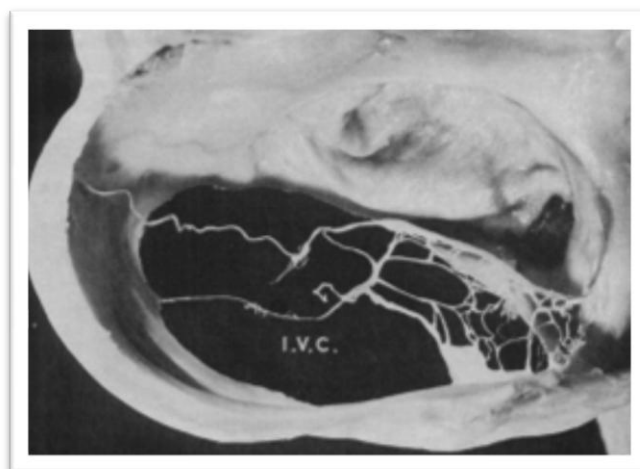


Figura 5 - Rede de Chiari (A).
Evidência de fibras provenientes do nódulo SA (à esquerda) para a região do AV (à direita)⁴¹.

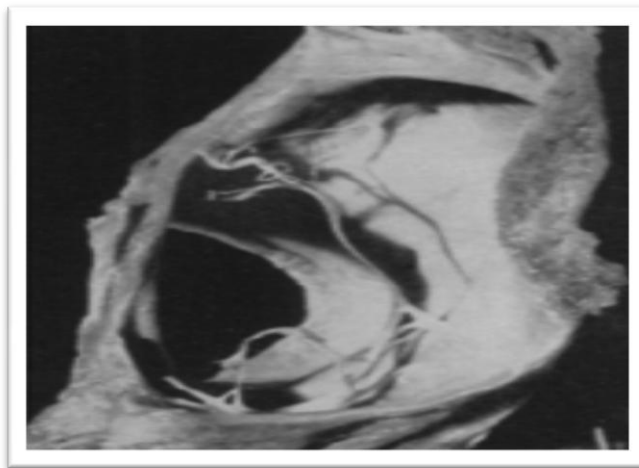


Figura 6 - Rede de Chiari (B).
Fibras estendendo-se, dentro da aurícula, a partir da abertura da veia cava inferior⁴¹.

1.1.5 Foramen Oval Patente e Enxaqueca

A *International Headache Society*⁸⁶ afirma que, a enxaqueca sem aura ou enxaqueca comum é o subtipo mais frequente e mais incapacitante de enxaqueca, superando a enxaqueca com aura ou clássica.

*Chang e colaboradores*⁴³ defenderam que a presença de enxaqueca é um fator independente para a ocorrência de AVC isquêmico, mas não hemorrágico, principalmente em mulheres com idade inferior a 45 anos que sofrem de enxaqueca com aura. O uso de anticoncepcionais orais associado a enxaqueca, aumenta o risco de AVC isquêmico⁴³.

Para *Azarbal et al*⁴⁴, a prevalência de enxaqueca com aura na população geral é de 12%, elevando-se 3,5 vezes em pacientes com comunicações interauriculares.

Um trabalho apresentado por *Anzola e colaboradores*⁴⁵ estabeleceu que a enxaqueca com aura estava presente em 50% dos pacientes com FOP. Estes indivíduos tendiam a ter shunts D-E mais intensos. Paradoxalmente, indivíduos que apresentavam shunt D-E tinham sofrido menos episódios de enxaqueca com aura, nos últimos 12 meses. Os autores sugeriram que a presença de shunt poderia reduzir a probabilidade de apresentar episódios de enxaqueca em indivíduos suscetíveis, porém quando presentes, era mais frequente que se manifestassem com aura.

Segundo *Tobis et al*⁴⁶, a presença de FOP nos indivíduos que sofrem de enxaqueca, é fator de risco para a ocorrência de AVC e AIT.

O mecanismo fisiopatológico responsável pela enxaqueca ainda não está bem estabelecido. Porém acredita-se que a passagem para a circulação cerebral de pequenos êmbolos venosos através do FOP ou formados na própria comunicação interauricular, assim como a presença de pequenos agregados de plaquetas, sejam responsáveis por uma onda de despolarização cerebral responsável pela enxaqueca⁴⁷. Outro mecanismo proposto por *Tobis et al*⁴⁶ baseia-se no facto de existirem indivíduos neurofisiologicamente suscetíveis, sendo que os sintomas são iniciados por substâncias químicas e não por embolia. Os autores propõem a existência de substâncias 'gatilho' que numa primeira passagem são removidas pelos pulmões. No entanto em pacientes portadores de shunt direita-esquerda, estas substâncias passariam diretamente através do FOP, o que desencadearia sintomas em indivíduos suscetíveis.

É necessário ressaltar que a presença de enxaqueca por si só aumenta o risco de lesões cerebrais. Ressonâncias magnéticas realizadas em doentes com história de enxaqueca com aura sugeriram 13,7 vezes maior incidência de lesões isquémicas cerebelares do que nos controlos⁴⁸. Estas lesões aumentam com a frequência de episódios e o risco é superior no caso de existir um ou mais casos de enxaqueca com aura por mês.

1.1.6 Foramen Oval Patente e Síndrome de Descompressão em Mergulhadores

A primeira descrição da relação entre FOP e Síndrome de Descompressão em Mergulhadores (SDM) foi feita em 1989, por *Richard Moon*.

Segundo *Wilmshurst et al*⁴⁹, esta síndrome resulta da libertação de bolhas de azoto por redução da pressão, ao longo da subida à superfície, durante a prática de mergulho em profundidade. Após todos os episódios de submersão são formadas bolhas de azoto no sistema venoso, que são retidas nos capilares pulmonares sem produzirem qualquer sintoma. No entanto, em pacientes com comunicações auriculares, o aumento da pressão arterial pulmonar e aumento retrógrado de pressão no coração direito, secundárias à embolia pulmonar por bolhas de azoto, poderia ser responsável pelo shunt D-E através do FOP. Hipoteticamente, êmbolos gasosos migrariam para o cérebro causando sintomas medulares superiores, cerebelares, vestibulares ou cocleares. A paraplegia é um sinal típico desta síndrome e os sintomas desenvolvem-se normalmente num curto espaço de tempo, contudo podem levar horas⁴⁹.

*Schwerzmann et al*⁵⁰, em 2001, usaram RMN e ETE numa análise que incluía 52 mergulhadores e 52 indivíduos não mergulhadores no GC. Os investigadores concluíram que o simples ato de mergulhar era já responsável por um aumento na incidência de lesões isquémicas cerebrais. Mergulhadores portadores FOP possuíam um risco 4,5 vezes maior de desenvolver síndrome de descompressão e 2 vezes maior risco de desenvolver lesões cerebrais. Segundo os mesmos autores, a presença de lesões cerebrais isquémicas não parece estar relacionada com as

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

manifestações neurológicas de eventos de descompressão, mas sim com o número de mergulhos efetuados.

*Torti et al*⁵¹, no ano de 2004, utilizando ecocardiograma transesofágico com contraste, concluíram que 27% dos 230 mergulhadores apresentavam FOP e que a sua presença estava relacionada com o risco absoluto de sofrer 5 eventos *major* de descompressão a cada 10⁴ mergulhos. Este risco foi 5 vezes superior ao dos mergulhadores sem FOP. A presença de um foramen oval de pequenas dimensões foi equivalente à sua ausência, porém em FOP's de maior tamanho o risco foi superior ao estimado.

Estes resultados têm sugerido que a presença de FOP parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de SDM, assim como para o desenvolvimento de lesões isquémicas cerebrais.

1.1.7 Foramen Oval Patente e Síndrome de Platipneia-Ortodoxa

A síndrome de Platipneia-Ortodoxa (SPO) é rara e mais frequente em idosos. Foi descrita pela primeira vez em 1949, por *Burchell* e desde então só 50 casos foram relatados.

A SPO caracteriza-se por dispneia e hipóxia quando se adota a posição supina, melhorando em decúbito^{1,2,7,39}.

Duas condições são necessárias para a ocorrência de SPO: uma componente anatômica que deve incluir um shunt intra-auricular, nomeadamente FOP, defeito do septo auricular (DSA), aneurisma do septo (ASA) ou shunt intrapulmonar e uma componente funcional que induz uma deformação auricular que pode surgir durante a passagem do decúbito para a posição supina⁵².

A fisiopatologia desta doença ainda não foi bem estabelecida, porém a presença de shunt D-E é um pré-requisito necessário⁷. Pacientes que apresentam shunts D-E sintomáticos são dispneicos, independentemente da posição adotada. A desoxigenação só trará sintomas se uma quantidade significativa de sangue passar do coração direito para o esquerdo.

O diagnóstico de FOP e SPO é feito com o “tilt-test”, que consiste na medição da saturação arterial nas diferentes posições, em conjunto com ETT com contraste e ETE, que evidenciará shunt direita-esquerda².

1.2 Diagnóstico de Foramen Oval Patente

Várias técnicas têm sido usadas no diagnóstico desta patologia, contudo o método de excelência é o ecocardiograma transesofágico (ETE) com contraste⁵³. Outros métodos

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

passíveis de uso são o ecocardiograma transtorácico (ETT), doppler transcraniano (DTC) e o ecocardiograma intracardíaco (EIC).

O ETE é o exame *gold-standard* para diagnóstico do FOP, facultando a visualização detalhada das diferentes estruturas do foramen oval, seu diâmetro e comprimento, assim como o número e localização de outros possíveis defeitos cardíacos associados, oferecendo uma resolução de imagem marcadamente superior². Este método é também usado no procedimento de encerramento percutâneo, permitindo a determinação do tamanho do implante guiando a sua colocação e evitando a interferência com outras estruturas.

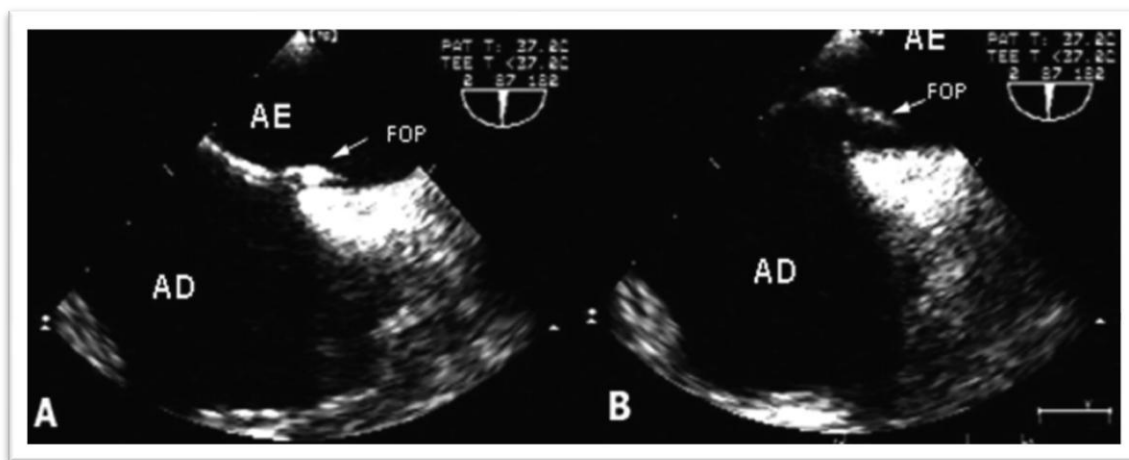


Figura 7 - Morfologia e abertura do Foramen Oval durante a manobra de Valsalva.

Em A, observa-se a morfologia do Foramen oval (comprimento x abertura)⁷.

Em B, observa-se a abertura da extremidade cefálica do foramen oval, durante a manobra de Valsalva⁷.

A forte limitação deste exame, consiste na necessidade de sedação ou anestesia, tornando a manobra de Valsalva mais difícil e a necessidade de profissionais especializados em ecocardiografia para realizar a ETE, enquanto outro profissional realiza a cateterização e encerramento do FOP⁵⁴. Para aperfeiçoar a acuidade deste exame, exerce-se pressão sobre o abdômen, o que faz aumentar a pressão no coração direito, todavia a sensibilidade deste procedimento diminui².

O ETE com contraste ou o exame com doppler devem ser pedidos quando existe forte suspeita de FOP, mas o estudo transtorácico foi negativo ou duvidoso². O mais usual é a injeção de solução salina com presença de microbolhas, efetuada em repouso e em situações de aumento de pressão na aurícula direita (manobra de Valsalva, acesso de tosse), o que amplifica a sensibilidade diagnóstica. A presença de uma a cinco microbolhas na aurícula esquerda nos primeiros três ciclos cardíacos, após a opacificação da cavidade direita, é considerada diagnóstico de FOP^{1,31}. Na maior parte dos pacientes, o aparecimento de microbolhas depois do terceiro batimento cardíaco corresponde a shunt intrapulmonar.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Apesar da quantidade de microbolhas presente no foramen oval poder quantificar o tamanho do shunt, não existe ainda consenso relativamente à classificação dos graus de severidade do mesmo. Segundo *González-Alujas et al*⁵⁵, a severidade do shunt é considerada leve se <10 microbolhas, moderada se 10-20 microbolhas e severa se > 20 microbolhas. Conforme os mesmos autores, o shunt direita-esquerda é determinado pela presença de microbolhas na artéria cerebral média (ACM), usando DTC. O diagnóstico definitivo de FOP é estabelecido na presença de alterações em duas técnicas diferentes: ETT ou ETE e DTC.

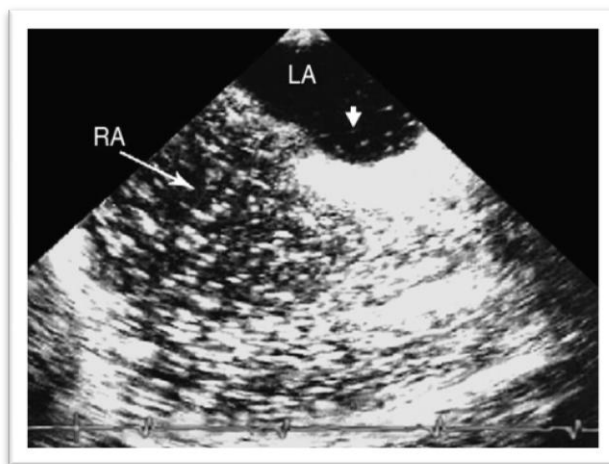


Figura 8 - Teste de Bolhas .

Ecocardiograma transefágico evidenciando forte ecogenicidade no interior da AD, revelando um FOP de pequenas dimensões, com mais de 5 bolhas na AE¹.

Normalmente, o fluxo da VCI é dirigido para o foramen oval devido à presença de uma estrutura presente na aurícula direita, a *crista dividens*. Existem falsos-negativos quando o sangue proveniente da VCI colide com o da VCS, afastando-o da entrada do foramen oval. Esta situação é mais comum quando se administra o contraste no braço⁷.



Figura 9 - Teste de Bolhas falso-negativo.

A injeção administrada numa veia do braço. Observa-se a imagem negativa provocada pelo sangue da VCI colidindo com o da VCS, afastando-o do foramen oval⁷

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Outras explicações consistem em: visualização inadequada dentro do esófago, pressões elevadas na AE impedindo o shunt D-E do contraste ou uma manobra de valsalva mal executada¹.

Falsos positivos podem emergir se existirem fístulas arteriovenosas ou outras comunicações interauriculares próximas da veia cava inferior (VCI) difíceis de diagnosticar com o uso de ETE, mas visíveis no EIC⁷.

O ETT possui definição e sensibilidade inferiores ao ETE e EIC, especialmente em adultos⁷. Este exame tem a vantagem de permitir a visualização de múltiplos planos do septo auricular, porém não permite a perfeita visualização da margem tecidual do septo acima da VCI, após colocação da prótese⁵⁴. Para além disso, como a sonda fica relativamente longe do alvo de estudo (relativamente à ETE e EIC), este estudo não é suficiente. Deve realizar-se um ETT com contraste previamente ao ETE⁵⁶.

Porém, um avanço proposto por *Daniëls et al*⁵³ mostrou que a utilização da ETT com uso da segunda harmónica (SH), em combinação com solução salina, obteve uma sensibilidade de 90,5% e uma especificidade de 96,5%, com um valor preditivo negativo bastante alto (98%). Os autores constataram que se não existisse shunt na ETT-SH também não existiria shunt significativo na ETE. De outro modo, foram detetados mais shunts com a ETT-SH do que com a ETE, justificados com a dificuldade em realizar a manobra de Valsalva, na presença do endoscópio. Como conclusão, os investigadores defenderam que, se a única indicação para o ETE é a deteção de FOP, em jovens com AVC criptogénico, sem doença cardíaca de base ou em mergulhadores saudáveis com SDM, a ETE pode ser substituída pela ETT-SH, que é mais barata, mais rápida e menos invasiva. Porém, a ETE seria necessária, em pacientes com fontes de eventos embólicos de alto risco e em todos os pacientes em que a janela acústica com ETT-SH não fosse adequada.

Recentemente, o DTC tem sido usado para estabelecer diagnóstico de FOP em ambulatório. Porém, a sua especificidade mostrou-se inferior à do ETE e EIC, apesar de ser um método bastante sensível⁷. Este método utiliza preferencialmente, a artéria cerebral média (ACM) detetando microbolhas na circulação cerebral, após serem injetadas no sistema venoso. No caso de não serem detetadas microbolhas, o exame deverá ser repetido usando a manobra de valsalva, sendo que o contraste deve ser inserido 5 segundos antes desta manobra⁵⁷. O diagnóstico estabelece-se após 40 segundos da injeção de microbolhas, sendo que a escala utilizada é: 0 microbolhas (resultado negativo), 1-10 microbolhas, mais de 10 microbolhas sem opacificação e mais de 10 microbolhas com total opacificação, que corresponde a um agregado de microbolhas onde não se consegue identificar uma bolha única⁵⁷. A principal limitação apontada a este método é a incapacidade de distinguir entre shunt D-E intra e extracardíaco, para além de não fornecer informação anatómica sobre o FOP⁵⁷. Durante a

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

realização deste exame não é necessária sedação contrariamente à ETE, o que faz com que os pacientes sejam mais cooperativos durante a manobra de Valsalva.

A EIC é uma técnica que aborda a veia femoral e não necessita de anestesia geral. Segundo *Ponnthurai et al*⁵⁸, o encerramento percutâneo do FOP é seguro recorrendo-se a esta abordagem. Durante este procedimento, a EIC mostrou proporcionar maior conforto para o paciente, estudo de imagem semelhante ou superior, tempos menores de procedimento e um custo idêntico à ETE⁵⁴.

O diagnóstico de imagem intracardiaco pode ser considerado uma alternativa em pacientes com contraindicações absolutas para a realização de ETE, por exemplo esofagectomia⁵⁴.

Os possíveis riscos⁵⁴ desta intervenção compreendem risco vascular (hemorragia, trauma no local de cateterização, hematoma, perfuração de estruturas venosas), perfuração cardíaca, arritmias ou tromboembolismo.

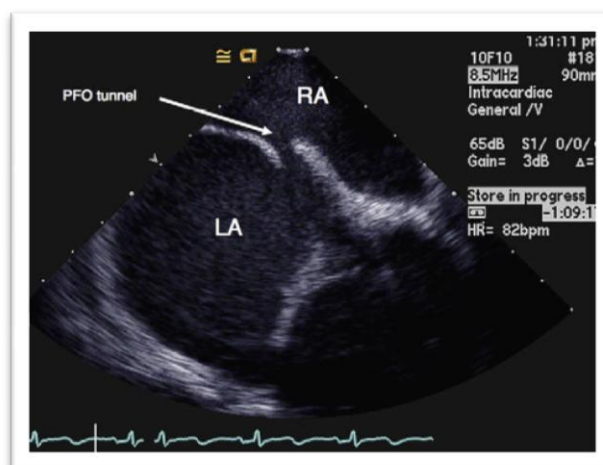


Figura 10 - Ecocardiograma intracardiaco. Abaulamento do SP, mostrando a presença de um FOP (seta)⁵⁴. RA - Aurícula direita. LA - Aurícula esquerda.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A análise bibliográfica referente à incidência, prevalência, etiologia, diagnóstico, avaliação e principalmente tratamento do Foramen Oval Patente, foi baseada em documentos das bases de dados eletrónicas *PubMed*, *B-on*, *OvidSP*, *Science Direct*: *Revista Elsevier*, *International Journal of Cardiology*, *American College of Cardiology Foundation*, *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vasular*, *Revista de Neurociências*, *Revista Espanhola de Cardiologia*, entre outros. As palavras-chave pesquisadas foram: *foramen oval patente*, *antiagregação plaquetar*, *anticoagulação oral*, *encerramento cirúrgico*, *encerramento percutâneo*, *AVC criptogénico*, *embolia paradoxal*, *ecocardiograma transesofágico*, *ecocardiograma transtorácico*, *enxaqueca com aura*, *enxaqueca sem aura*, *aneurisma do septo auricular*, *Rede de Chiari*, *shunt direita-esquerda* e *Válvula de Eustáquio*. Estes termos foram também pesquisados em Inglês.

Os dados referentes ao caso clínico apresentado foram disponibilizados pela Unidade de AVC's do Centro Hospitalar Cova da Beira, em Abril de 2012.

3. DISCUSSÃO

O tratamento do FOP é um problema que permanece sob discussão. As terapias disponíveis consistem no tratamento médico (com anticoagulantes e antiagregantes plaquetares) e encerramento da comunicação (percutâneo ou cirúrgico)⁷.

Deste modo, a tomada de decisão terapêutica fica a cargo do médico assistente e do paciente, sendo por isso necessário o conhecimento das várias opções⁷.

3.1 Tratamento Médico

O tratamento médico tem sido o mais utilizado e inclui os antiagregantes plaquetares (ex. aspirina) e os anticoagulantes, (ex. varfarina sódica). O uso de tienopiridínicos (ex. ticlopidina) não é frequente, uma vez que não existem dados suficientes sobre este tratamento, sendo reservados para o caso de alergia ou intolerância à aspirina^{1,7}. A taxa de recorrência anual de AIT ou AVC em uso deste tratamento é de 3% a 12%^{10,59,60}.

O estudo *Lausanne*⁶¹ analisou 340 pacientes com idades inferiores a 60 anos que haviam sofrido AVC (84%) ou AIT (16%), deparando-se com 140 (41%) casos com FOP ou ASA. Os pacientes receberam uma das três modalidades de tratamento: varfarina - INR: 3,5 (26%), aspirina - 250mg/dia (66%) e encerramento percutâneo (8%). A taxa de incidência anual de eventos isquémicos com estas terapias foi de 1,9%. Esta análise revelou que a taxa de AVC ou morte durante o uso de terapias convencionais foi de 2,4% e não foi encontrada diferença significativa entre o uso dos dois componentes.

Mais tarde, *Mas et al*³⁷ publicaram um estudo onde foram observados um total de 581 pacientes com história de AVC, nos 3 meses precedentes (18 aos 55 anos). Todos receberam aspirina (300mg/dia) como estratégia de prevenção secundária. Após *follow-up* de quatro anos, o risco de recorrência foi de 2,3% em pacientes com FOP, 0% em pacientes com ASA, 15,2% em pacientes com FOP+ASA e 4,2% em pacientes sem nenhuma destas anomalias. Deste modo, pacientes que apresentavam as duas patologias manifestaram maior risco necessitando de estratégias preventivas adicionais.

Em 2001, o estudo *WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study)*⁶⁰ (multicêntrico, duplamente cego e randomizado) analisou 2206 pacientes que haviam sofrido AVC prévio independentemente de serem portadores de FOP e comparou o efeito da varfarina (objetivo INR 1,4 - 2,8) com a aspirina (325 mg/dia). Após dois anos, os investigadores concluíram que não existia diferença significativa entre os dois métodos de tratamento na prevenção de AVC isquémico, hemorragia *major* ou morte. Um ano depois, no estudo *PICCS (PFO In Cryptogenic*

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Stroke Study)²⁵, sub-análise do estudo WARSS, 33,8% dos 630 pacientes apresentaram FOP no ETE sendo randomizados para aspirina (50,5%) e varfarina (49,5%, objetivo INR 1,4 - 2,8), num *follow-up* de dois anos. Os autores concluíram que não houve diferença significativa entre o tratamento com varfarina ou aspirina relativamente à recorrência de eventos isquêmicos (16,5% vs 13,2%). A taxa de hemorragias *minor* foi superior com varfarina, porém não houve diferença significativa relativamente ao risco de hemorragia *major*. A terapia com varfarina necessita de ser monitorizada, sendo um fator importante na prescrição desta terapêutica.

Este estudo demonstrou ainda que a presença de FOP, principalmente de grandes dimensões, está associada a AVC criptogénico. Porém, esta comunicação não aumenta o risco de eventos recorrentes, se o paciente se encontrar em uso de terapia farmacológica.

Segundo a *AHA/American Stroke Association*¹⁰ e o *American College of Chest Physicians*¹¹, o tratamento de primeira escolha para pacientes com FOP e eventos isquémicos é antiplaquetar (aspirina 50 - 325mg; aspirina 25 mg + dipyridamol 200mg; clopidogrel 75mg) (Nível de Evidência B), reservando-se os anticoagulantes para situações de trombose venosa profunda ou hipercoagulabilidade (Nível de Evidência C). Contudo, a *American Academy of Neurology*⁵⁹ considera que não existem evidências suficientes para optar por um dos tratamentos, estimando o risco de hemorragia *minor* superior com varfarina. Os mesmos autores referem que o risco de recorrência em indivíduos com FOP e AVC prévio não difere dos que não têm FOP, desde que estejam medicados com antiagregantes ou anticoagulantes. A presença desta anomalia por si só, não altera a probabilidade de recorrência de eventos isquémicos ou morte. Contudo, é possível que a associação entre FOP e ASA confira maior risco de AVC criptogénico, mas não óbito, em pacientes com menos de cinquenta e cinco anos, em uso de terapia farmacológica.

Deste modo, não existe consenso relativamente a qual o método mais indicado na prevenção de eventos recorrentes (Anexo I).

3.2 Encerramento do Foramen Oval Patente

3.2.1 Encerramento Percutâneo do Foramen Oval Patente

A primeira tentativa de encerramento percutâneo do FOP foi executada em 1976 por *Mills e King*⁶², usando um dispositivo de duplo disco com fixação por parafuso. Esta prótese não teve êxito, surgindo posteriormente nos anos 80, a *Clamshell Occluder*, apresentada por Rashkind. O *Clamshell Occluder* foi substituído, devido a quebras dos braços do dispositivo, pelo *CardioSEAL* e posteriormente pelo *StarFLEX*, ambos constituídos por metal não ferroso⁷.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Na década de 90, a evolução dos dispositivos permitiu uma melhor abordagem ao encerramento percutâneo do FOP, iniciando-se com o uso da *Amplatzer PFO Occluder*, criada e implantada pela primeira vez em 1997 pelo seu inventor, Dr Kurt Amplatz. Posteriormente surgiu o *PFO Star* e mais recentemente, o *Helex Septal Occluder*. Estes dispositivos foram desenvolvidos para permitir o encerramento de CIA, podendo ser usados na oclusão do foramen oval, no entanto apenas a *Amplatzer PFO Occluder*⁷ e a *Intrasept*⁷⁶ são específicas para esta anomalia. (Anexo II).

Segundo *guidelines* da FDA, o foramen oval pode ser encerrado com os dispositivos *CardioSEAL* e *Amplatzer PFO Occluder*⁴. Os restantes carecem de investigação mais detalhada.

O primeiro encerramento percutâneo remonta a 1992 por *Bridges*⁶³, utilizando a prótese *Clamshell Occluder* em 36 pacientes com suspeita de embolia paradoxal. O implante foi executado sem complicações periproceduais. Não foram relatadas recorrências de eventos isquémicos durante um *follow-up* de 8,4 meses. A oclusão foi completa em 28 pacientes (78%).

Vários autores^{64,65} consideraram seguro e eficaz encerrar o foramen oval, estabelecendo uma taxa de oclusão efetiva, definida como ausência ou presença de shunt trivial, por volta dos 86%-100%^{7,64}.

O encerramento incompleto do foramen oval com shunt residual revelou-se superior durante o primeiro ano de *follow-up* com tendência a diminuir, sendo considerado fator preditivo para recorrência de eventos⁶⁵. Durante este período, a probabilidade de recorrências é maior levantando-se a questão se se deve recorrer a outro regime preventivo além dos 100mg de aspirina preconizados^{7,65}.

Estes trabalhos referem que a taxa de recorrência anual de eventos neurológicos ou EP pós encerramento percutâneo é baixa (0% a 4%)^{2,11,66} e a ocorrência de complicações *major* e *minor* estabelece-se em torno dos 1,5% e 7,9% respetivamente, sendo geralmente infrequentes. As complicações *major*³⁶ inerentes a este processo incluem: tamponamento, hemorragia maciça, morte ou EP fatal. As complicações *minor*³⁶ abrangem arritmias auriculares, fraturas dos braços, embolização e trombose do dispositivo, alterações eletrocardiográficas, hematomas e fístulas.

A embolia do dispositivo é descrita como a complicação mais comum, podendo no limite levar à necessidade de remoção do mesmo⁷. As taxas de incidência de deslocamento, embolização ou má aplicação variam de 1,4% a 20%⁷.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Durante o procedimento podem surgir complicações no acesso venoso, embolia gasosa, embolização de prótese, perfuração da parede auricular e posterior formação de derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. Após a colocação do dispositivo as dificuldades encontradas são embolia de prótese, endocardite bacteriana, fratura ou deformação dos braços do implante e a formação de trombos na superfície da prótese⁷.

A fibrilhação auricular tem sido descrita em 8% dos pacientes que se submetem a encerramento percutâneo do foramen oval, porém tem tendência a regredir no primeiro mês⁶⁷. Estas arritmias podem causar eventos recorrentes apesar do encerramento do FOP.

Vários estudos foram realizados ao longo dos anos, com o intuito de testar a eficácia do encerramento percutâneo como tratamento *gold-standard*.

Numa meta-análise de *Khairy e colaboradores*⁶⁶ foram incluídos 10 estudos de encerramento percutâneo (1355 pacientes) e 6 de terapia farmacológica (895 pacientes). A taxa de eventos isquémicos recorrentes com a primeira intervenção foi de 0% a 4,9% e a incidência de complicações *major* e *minor* 1,5% e 7,9%, respetivamente. O tratamento médico foi associado a uma taxa de recorrência de eventos de 3,8% a 12,0%. Os autores comprovaram que durante um ano de *follow-up*, a incidência de eventos isquémicos recorrentes em pacientes que efetuaram encerramento percutâneo foi inferior à dos pacientes sob terapia farmacológica, evidenciando um provável benefício a primeira intervenção. Porém, limitações resultantes de dados não controlados, definições não-standartizadas, erros nas vigilâncias de *follow-up*, entre outros, impediram conclusões definitivas sobre qual a melhor abordagem. Diferenças nos estudos incluíram ainda discrepâncias de idade, maior percentagem de homens e alta prevalência de diabetes e tabagismo entre os pacientes tratados.

Em 2004, *Windecker et al*⁶⁸ propuseram estudar a eficácia do tratamento médico sobre o encerramento cirúrgico. Para isso avaliaram um grupo de 308 pacientes portadores de FOP, que haviam sofrido AVC. Destes, 158 receberam tratamento médico e 150 efetuaram encerramento percutâneo. Indivíduos que experimentaram esta última modalidade, possuíam um shunt direita-esquerda de maiores dimensões e apresentavam maior probabilidade de ter sofrido mais do que um evento cerebrovascular, não existindo outras diferenças a nível de idade ou outros fatores de risco cardiovascular *major*. O encerramento percutâneo foi realizado com sucesso em 99% dos pacientes e associado a 6% de complicações periproceduais: embolia do dispositivo, embolia gasosa e problemas no acesso venoso vascular. Durante um seguimento de quatro anos, o encerramento percutâneo não mostrou superioridade significativa relativamente ao tratamento médico quanto a eventos isquémicos recorrentes ou morte, porém estes foram menos incidentes com a oclusão do FOP, comparativamente ao uso de terapia médica (8.5% vs. 28.3% terapia antiplaquetar/13,3% terapia anticoagulante). Pacientes que sofreram mais do que um evento cerebrovascular ou que alcançaram encerramento completo do FOP pós intervenção, apresentaram um risco

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

relativamente inferior de desenvolver eventos recorrentes após encerramento percutâneo. A maior eficácia de encerramento nos pacientes com mais do que um evento cerebrovascular indica que este grupo representa uma população de risco aumentado. De facto, a ocorrência destes casos independentemente do uso de terapia médica, sugere uma proteção inadequada deste tipo de tratamento isolado. A presença de eventos recorrentes neste grupo de pacientes e a existência de um FOP de maiores dimensões, favorece os resultados do encerramento percutâneo.

Tabela 1 - Probabilidade de eventos recorrentes em 4 anos, consoante o tipo de tratamento⁶⁸.

	Probabilidade de eventos recorrentes aos 4 anos:		
	Encerramento FOP	Anticoagulantes orais	Antiagregantes plaquetares
AVC ou AIT recorrente, morte	8,5%	13,3%	28,3%
Morte	0,7%	0%	3,9%
AVC recorrente ou AIT	7,8%	19,3%	25,4%
AVC recorrente	2,1%	1,8%	10,2%
AIT recorrente	5,9%	17,8%	16,9%
Pacientes com mais de um evento cerebrovascular			
AVC recorrente ou AIT	6,5%	17,9%	42,6%

(Adaptado de Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. J Am Coll Cardiol 2004;44:750-8)

Os autores concluíram que o encerramento percutâneo se mostrou tão eficaz quanto o tratamento médico, porém revelou-se significativamente melhor do que este último na presença de oclusão completa e prevenção de eventos isquémicos cerebrovasculares recorrentes em pacientes com história prévia. Este estudo apresentou algumas limitações, especialmente ser um estudo não randomizado, facto que pode desviar resultados e admitir bias.

Numa compilação de 20 estudos efetuada em 2006 por *Wöhrl*⁶⁹, foram estudados 998 pacientes em uso de terapia farmacológica num total de 8 ensaios e 2016 pacientes após realização de encerramento percutâneo, num total de 12 ensaios. A taxa de recorrência de AVC ou AIT em pacientes sob terapia farmacológica foi de 4% no primeiro ano e 8,6% aos 2 anos. Em oposição, a taxa de recorrência de AVC ou AIT após encerramento percutâneo foi de 1,7% no primeiro ano, independentemente da presença de ASA. Os autores concluíram que a incidência anual de eventos isquémicos após encerramento percutâneo foi de 1,3%, manifestando-se claramente inferior aos 5,2% relativos à terapia médica. Pacientes com FOP

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

e ASA, sob terapia farmacológica, apresentaram maior risco de eventos recorrentes (5,3 - 11,7%).

Segundo *Kiblawi e colaboradores*⁷⁰, 456 indivíduos com história de AVC/AIT efetuaram encerramento percutâneo com a prótese *CardioSEAL Septal Occluder*, em cinco hospitais distintos. Destes, 184 (40,4%) tinham mais de 55 anos de idade, formando um grupo de pessoas mais idosas. Os restantes 272 compreendiam o grupo de controlo (jovens). A incidência de complicações *minor* durante o procedimento não foi significativamente diferente nos dois grupos (3.8% idosos vs 4.4% jovens). Durante o período de *follow-up* de 45 meses, também não se verificaram diferenças na recorrência de AVC/AIT, cefaleias ou morte. A incidência de novos casos de FA foi superior no grupo de idade mais avançada (14 novos casos nos indivíduos com idade superior a 55 anos vs 2 nos controlos). Deste modo, os investigadores concluíram que os pacientes mais velhos não devem ser excluídos do encerramento percutâneo, contudo estes indivíduos apresentam maior taxa de incidência de FA. Um estudo realizado por *Praz et al*⁷¹ extrapola estes resultados para pacientes com idade superior a 70 anos, concluindo que é seguro e eficaz efetuar o encerramento percutâneo em todos os pacientes com suspeita de embolia paradoxal, inclusive idosos, porém nestes indivíduos o risco de eventos recorrentes é superior.

Em 2009, uma revisão realizada por *Ford e colaboradores*⁷² de todos os casos de encerramento percutâneo entre Dezembro de 2001 e Junho de 2006 reportou uma taxa de complicações de 3,4% e uma taxa de recorrência de AVC de 0,6% e 2,1%, 0,3% e 0,7% de AIT, aos 1 e 4 anos, respetivamente. Segundo os autores, shunt residual e ASA não foram associados a recorrências, ao contrário da presença de pressões intracardíacas elevadas e trombofilias (mutação do fator V de Leiden e deficiência de proteína S). Os investigadores concluíram que o encerramento percutâneo é seguro e eficaz com baixas taxas de complicações, sem incapacidade a longo prazo.

Em 2011, *Yoon et al*⁷³ analisaram 16 pacientes com história de AVC criptogénico, AIT ou enxaqueca que realizaram encerramento percutâneo com a prótese *Amplatzer Occluder*. Os dispositivos foram implantados sem qualquer complicação em todos os pacientes e os FOP foram efetivamente encerrados. Durante o período de *follow-up* (54 meses) nenhum paciente sofreu eventos tromboembólicos recorrentes. Os sintomas de enxaqueca permaneceram apenas numa paciente. Os autores concluíram que o encerramento transcater é um método seguro e efetivo na prevenção de eventos tromboembólicos podendo também ter efeito nos indivíduos com enxaqueca. Porém este estudo envolveu um número muito reduzido de pacientes e o tempo de *follow-up* foi demasiado curto.

No mesmo ano, um estudo efetuado por *Zhang et al*⁷⁴ em 192 indivíduos que se submeteram a encerramento percutâneo com as próteses *Spider* e *Amplatzer*, obteve os mesmos resultados dos investigadores anteriores. Os autores sugeriram que o encerramento percutâneo é uma

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

técnica minimamente invasiva, com altas taxas de sucesso e baixa incidência de complicações, podendo emergir como uma proposta de prevenção secundária de eventos embólicos recorrentes em pacientes sintomáticos.

Vários estudos^{74-76,89} consideraram seguro e eficaz efetuar o encerramento do foramen oval com diferentes dispositivos, nomeadamente o *Amplatzer PFO occluder*, *PFO-Star*, *CardioSeal*, *StarFlex*, *Spider PFO occluder* e *Intrasept*.

Vários trabalhos tentaram demonstrar a superioridade do encerramento percutâneo face à terapia farmacológica, na prevenção secundária de eventos isquémicos cerebrais, contudo a maioria destas análises apresentou falhas metodológicas que fragilizaram as evidências. As principais limitações apresentadas incluíam: estudos não randomizados, cohorts com baixo número de pacientes, períodos de *follow-up* curtos e/ou o uso de vários dispositivos sem análises detalhadas entre eles.

O estudo prospetivo, randomizado, controlado mais recente e efusivamente esperado, o *CLOSURE I*, foi apresentado em 2010 por *Furlan e colaboradores*^{77,78}. O objetivo principal deste trabalho era determinar se o encerramento percutâneo com o dispositivo *STARFlex* em combinação com terapia médica (6 meses de uso de aspirina e clopidogrel, sucedidos de 18 meses de aspirina) era superior ao tratamento médico isolado (aspirina ou varfarina ou uma combinação dos dois) na prevenção de AIT, AVC recorrente ou morte, em pacientes com eventos isquémicos prévios. O *follow-up* foi efetuado ao fim de 1, 6, 12 e 24 meses. Apesar deste dispositivo ter demonstrado baixa incidência de eventos adversos, o encerramento percutâneo com a prótese *STARFlex* não provou ter benefício significativo comparativamente ao tratamento médico. As taxas de oclusão rondaram os 86,5%, tal como foi proposto em estudos anteriores e outros dispositivos. Assim, as expectativas falharam em provar um maior benefício do encerramento percutâneo do foramen oval face à terapia médica, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com FOP e AVC ou AIT. Porém, vários estudos estão em curso (*AnexoIV*) e os seus resultados são aguardados para breve.

A principal justificação para o fracasso do encerramento percutâneo consiste, principalmente, na ausência de oclusão imediata do defeito, ocorrendo em 0% a 7% dos casos⁶⁷. Assim, alguns autores recomendam o uso de terapia antiplaquetar (aspirina e/ou clopidogrel)² por 3 a 6 meses ou aspirina e clopidogrel por 1 mês, continuando a aspirina durante 6 meses⁷, ou clopidogrel por 6 meses e aspirina indefinidamente⁷⁹. A *American Heart Association*⁸⁰ acrescenta a estas recomendações a profilaxia de endocardite por 6 meses, após o procedimento.

As taxas de incidência de eventos recorrentes entre tratamento médico e percutâneo parecem divergir apenas após dois anos de *follow-up*, uma vez que o implante só se torna completamente protetor após endotelização⁶⁸. Por este motivo, o shunt residual existente nos

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

primeiros meses após encerramento pode predispor a eventos recorrentes, apesar do uso da terapia antitrombótica. Outra explicação para esta separação mais acentuada, pode ser a descontinuação da medicação no grupo tratado com antiagregantes e anticoagulantes, o que introduz erros importantes na investigação⁶⁸.

O *follow-up* é efetuado ao primeiro e terceiro meses recorrendo-se ao uso de ETT. No sexto mês realiza-se ETE⁷.

Um conjunto de recomendações gerais para o encerramento percutâneo em pacientes jovens com AVC criptogénico incluem: ASA associado³³, AVC isquémico inexplicável³³, AVC recorrente³³, AIT durante tratamento farmacológico³³, TVP pré AVC³³, FOP com shunt intenso³³, estados de hipercoagulabilidade com risco aumentado de TVP ou EP apesar do uso de terapia com varfarina² e risco pró-coagulante persistente apesar de terapia farmacológica².

Atualmente, novas hipóteses promissoras de encerramento estão a ser testadas especificamente o *PFX Closure System*, que consiste na utilização de radiofrequência monopolar para soldar o SP com o SS, não sendo necessário o uso de qualquer prótese. Esta técnica foi inicialmente experimentada em animais e o primeiro estudo abrangendo este procedimento em seres humanos - *Paradigm I study*⁸¹ - reporta a Abril de 2005. A amostra compreendia 30 pacientes entre os 18 e 65 anos, com história de AVC criptogénico ou AIT presumíveis devido a EP. Os critérios de exclusão incluíam: infeção ativa, gravidez, trombos próximos ou no próprio foramen oval, história de AVC ou AIT nos 15 dias prévios e FOP de diâmetro superior a 10 mm. O sucesso da técnica (aplicação bem sucedida das ondas de radiofrequência) foi atingido em 27 pacientes, sendo que 3 indivíduos necessitaram de implantação de dispositivo de encerramento uma vez que o foramen oval media mais de 14 mm, o que excluía este procedimento. Não foram relatados casos de perfurações ou morte decorrentes desta intervenção e as taxas de oclusão no final de 30 dias atingiram os 44%. Durante o tempo médio de *follow-up* de 6 meses, 13 dos 30 pacientes (43%) obtiveram oclusão completa do foramen oval na primeira intervenção. 9 pacientes permaneceram com o foramen oval permeável, tendo recebido um segundo tratamento com radiofrequência. Destes 9 indivíduos, 6 alcançaram encerramento completo à segunda tentativa, o que resultou numa taxa de oclusão secundária de 63%. Apesar de necessitarem de novo tratamento, o tamanho do FOP após a primeira intervenção com radiofrequência diminuiu de 8.9 ± 2.2 para 5.4 ± 1.8 mm (38%). Todos os pacientes apresentaram diminuição do foramen oval de 15% a 68%. Em 2 dos 9 pacientes foram implantados dispositivos de encerramento, durante esta segunda fase de tratamento, devido a encerramento imediato incompleto evidenciado pelo teste de bolhas. O tratamento com um dispositivo de encerramento, após tratamento com radiofrequência, foi bem tolerado. Este estudo mostrou que o encerramento do foramen oval sem a colocação de implante é possível, necessitando ainda de alguns aperfeiçoamentos de modo a atingir taxas de oclusão mais elevadas.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Num novo estudo publicado em 2009⁸², 144 pacientes com história de AVC criptogénico, AIT, cefaleia ou síndrome de descompressão, foram submetidos a esta técnica. A taxa de encerramento foi de 89% em FOP de diâmetro inferior a 4 mm, baixando para 44% para FOP's entre 12 e 14 mm. Pacientes que obtiveram encerramento completo avaliado aos 30 dias, mantiveram o encerramento durante os períodos de *follow-up* subsequentes. Os autores consideraram que este é um método atrativo e seguro, que pode vir a substituir o encerramento com prótese, evitando os seus efeitos adversos.

Outras opções terapêuticas estão em desenvolvimento, nomeadamente o HeartStitch PFO I, baseado num sistema de suturas automáticas e o BioTREK, que utiliza um dispositivo totalmente bioabsorvível².

3.2.2 Encerramento Cirúrgico do Foramen Oval Patente

O encerramento cirúrgico por meio de toracotomia foi a abordagem inicialmente empregue para encerramento do FOP⁷. Contudo, o uso de técnicas menos invasivas como o encerramento percutâneo tornaram esta técnica reservada para casos específicos. Os resultados obtidos com o encerramento cirúrgico são semelhantes aos obtidos com o encerramento transcater, contudo a presença de eventos recorrentes e complicações durante o procedimento superiores². O risco de AVC pós intervenção foi de aproximadamente 4%^{7,11}, apresentando uma taxa de mortalidade de 1,5%^{2,7}.

Esta técnica está praticamente abandonada por apresentar maior morbimortalidade.

3.2.3 Achados incidentais durante a cirurgia cardíaca

Ainda não existe consenso relativamente à conduta a adotar quando se depara com um FOP incidental durante uma cirurgia cardíaca, não havendo oportunidade de questionar a família ou o médico assistente. Os dados atuais são insuficientes para estabelecer qual o procedimento indicado nestas situações⁸³. Porém, é unânime que o defeito deve ser encerrado em duas situações específicas: se for altamente provável que o shunt direita-esquerda persista após a cirurgia e em caso de transplante cardíaco. Neste último caso, o coração enfrenta uma resistência vascular pulmonar elevada que pode provocar shunt direita-esquerda⁸³. Deste modo, é necessário realizar uma inspeção meticulosa do coração do dador em busca desta anomalia e se encontrada, proceder ao seu encerramento.

Também parece ser prudente encerrar o foramen oval em casos em que esta intervenção praticamente não altere o plano cirúrgico primário, por exemplo, substituição valvular mitral ou tricúspide⁸³.

3.3 Eficácia do encerramento do FOP noutras patologias

3.3.1 Foramen Oval Patente e Aneurisma do Septo Auricular

De acordo com *Mas et al*³⁷ pacientes com ambas as patologias constituem um subgrupo de risco substancial de recorrência, por isso outras estratégias preventivas, além da aspirina, devem ser consideradas. Segundo os autores, esta associação foi a única anomalia septal associada a aumento do risco de eventos recorrentes.

Segundo a *Academy of Neurology*⁸⁴ esta associação confere um risco aumentado de AVC, em pacientes jovens (idade inferior a 55 anos) em tratamento. Deste modo, nestes indivíduos esta associação pode ser considerada como indicador de prognóstico.

3.3.2 Foramen Oval Patente e Enxaqueca

Apesar de a patofisiologia da enxaqueca não ser totalmente compreendida, a presença de foramen oval patente é tida como fator de risco para a sua manifestação. Alguns trabalhos mostraram uma maior associação entre pacientes portadores de FOP e enxaqueca com aura. Embora estudos anteriores não randomizados, envolvendo pacientes não homogeneizados tenham sugerido benefício marcante no encerramento do FOP e diminuição da enxaqueca, este tema permanece controverso.

Em 2010, *Rigatelli e colaboradores*⁸⁵, publicaram um estudo composto por 86 pacientes portadores de FOP e enxaqueca, seguidos por 48 meses. Neste trabalho a presença de enxaqueca foi diagnosticada de acordo com os critérios da *International Headache Society (IHS)*⁸⁶ e o *Score MIDAS (The Migrain Disability Assessment Score)*⁸⁷ (Anexo III) foi aplicado, com o objetivo de avaliar a incidência e severidade dos sintomas. Apenas 40 pacientes preencheram os critérios de inclusão e os restantes continuaram em uso de terapia farmacológica. Após um período de *follow-up*, a taxa de encerramento completo foi de 95% e foi registada melhora sintomática com *scores MIDAS* médios de $8,3 \pm 7,8$. 100% dos pacientes referiram melhora dos sintomas de aura após o procedimento, enquanto que os *scores* dos pacientes em uso de terapêutica farmacológica, permaneceram praticamente inalterados ($19,1 \pm 8,2$). Este estudo evidenciou que o encerramento percutâneo do foramen oval resulta numa diminuição significativa da enxaqueca nos pacientes com características anatómicas e clínicas de elevado risco de EP. Contudo, os autores defenderam que o encerramento percutâneo deveria ser reservado para casos de sintomas refratários à terapêutica médica. Esta investigação apresentou algumas limitações, nomeadamente o facto de ser um estudo não randomizado, apresentar um número reduzido de pacientes (todavia os critérios de inclusão foram rigorosos de modo a limitar a ocorrência de erros) e ser um estudo realizado num único centro.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Todas as outras análises da relação entre encerramento percutâneo do FOP e enxaqueca foram realizadas em indivíduos com co-morbidades adicionais: AVC, AIT ou síndrome de descompressão.

O estudo *MIST (Migraine Intervention with Starflex Technology)*⁸⁸ é o único estudo prospetivo, randomizado e duplamente-cego da atualidade. Nesta análise, 432 participantes foram recrutados pela internet ou pela participação em centros especializados no tratamento de enxaqueca. Os critérios de inclusão abrangiam indivíduos com enxaqueca com aura com idade inferior a 50 anos, 5 ou mais episódios diários, com 7 ou mais dias livres de enxaqueca por mês e 2 ou mais falhas de regime farmacológico profilático. Do total de pacientes, 143 foram randomizados para encerramento percutâneo do FOP com o dispositivo *STARFlex*. Os autores concluíram que existe elevada prevalência de shunt D-E em pacientes com enxaqueca com aura, porém não encontraram benefício significativo no encerramento percutâneo do FOP sobre a eliminação da enxaqueca. Este trabalho veio pôr em causa a aplicabilidade deste método nesta patologia, alertando para a necessidade de estudos mais pormenorizados.

3.3.3 Foramen Oval Patente e Síndrome de Descompressão em Mergulhadores

Normalmente, mais de 50% dos mergulhadores que sofrem eventos isquémicos neurológicos (EIN) são assintomáticos e não existem riscos reconhecidos preditivos de eventos sintomáticos futuros⁴. Mesmo assim, mergulhadores anteriormente assintomáticos ou mergulhadores frequentes que apresentem EIN, que desejem continuar a mergulhar, devem encerrar a comunicação auricular em centros especializados ou assegurar a sua participação em estudos.

O encerramento do FOP em mergulhadores esporádicos sem EIN ou sintomas de SDM permanece desconhecido no presente⁴.

3.3.4 Foramen Oval Patente e Síndrome de Platipneia-Ortodoxa

O tratamento definitivo para esta síndrome é o encerramento cirúrgico ou percutâneo do FOP^{2,52}. O tratamento percutâneo é considerado o método de escolha, com taxas de sucesso próximas dos 100% e baixa incidência de complicações².

Segundo *Cruz-González et al*², o encerramento percutâneo do foramen oval, resolveu os sintomas em 100% dos pacientes, alcançando-se uma subida estatisticamente significativa na taxa saturação de oxigénio (82,6% vs 96,1%).

3.4 Investigações em curso

Segundo a *US Food and Drug Administration (FDA)*⁹⁰ são necessários ensaios clínicos randomizados que comparem o tratamento médico com o tratamento cirúrgico percutâneo, de maneira a ser possível esclarecer que tipo de pacientes mais beneficiaria com o encerramento do foramen oval, qual a abordagem mais indicada e avaliar o custo-benefício do procedimento nos pacientes com história de AVC. A maior parte dos estudos são séries de casos com falhas metodológicas, que comprometem os resultados e limitam a sua aplicabilidade clínica.

Atualmente existem cinco estudos randomizados em curso: 2 nos EUA, RESPECT⁹¹ e REDUCE⁹², os seus resultados não são esperados antes de Agosto de 2012 e 2015, respetivamente; outro ensaio está a ser desenvolvido em França, o Assistance Publique - Hôpitaux de Paris: CLOSE⁹³ e os seus resultados são esperados em Dezembro de 2012; o quarto estudo, o PC⁹⁴, está a ser realizado na Europa e Austrália, estando os resultados programados para Maio de 2011, contudo este estudo ainda está em curso e o quinto estudo, o Device Closure versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke Patients With High-Risk Patent Foramen Ovale⁹⁵ está a ser realizado na Coreia e os seus resultados são esperados em Fevereiro de 2017 (Anexo IV).

Estes trabalhos pretendem comparar a eficácia e segurança do encerramento do FOP face à terapia médica. Portanto, conclusões mais sólidas sobre o encerramento do FOP em pacientes com eventos isquémicos só poderão ser tiradas após o resultado de vários estudos randomizados e livres de viés.

3.5 A propósito de um caso clínico

I.S.C., sexo feminino, 31 anos de idade, antecedentes de tabagismo e uso de anticonceção oral. Foi admitida em Dezembro de 2010, durante a manhã, no serviço de urgência do CHCB, apresentando um quadro de disartria e défice de força muscular no membro superior direito. Relatou que durante a noite usou anti-inflamatório não-esteróide, para controlo de cefaleia intensa.

Ao exame objetivo, encontrava-se consciente, orientada e colaborante, com pupilas simétricas e reativas, ligeiro nistagmo horizontal, sem sinais focais, com ligeira diminuição de força muscular (grau 4), dismetria à direita, RCP em flexão bilateral; pele e mucosas coradas e hidratadas, pressão arterial 100/65 mmHg, frequência cardíaca de 102 batimentos por minuto e auscultação cardiopulmonar normal.

No mesmo dia, fez tomografia crânio-encefálica que revelou hipodensidade córtico-subcortical frontal posterior/temporal esquerda, com configuração grosseiramente triangular de base cortical, com discreto apagamento dos sulcos.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

No dia seguinte, realizou ETT que revelou abaulamento do septo interauricular, com pequeno shunt esquerdo-direito, sem ASA associado.



Figura 11 - Ecocardiograma transtorácico com abaulamento do septo intra-auricular, sem ASA associado.

Na mesma altura, realizou ETE que mostrou a presença de FOP de diâmetro máximo de 5mm e shunt bidirecional, confirmado por administração de soro agitado e manobra de Valsalva.

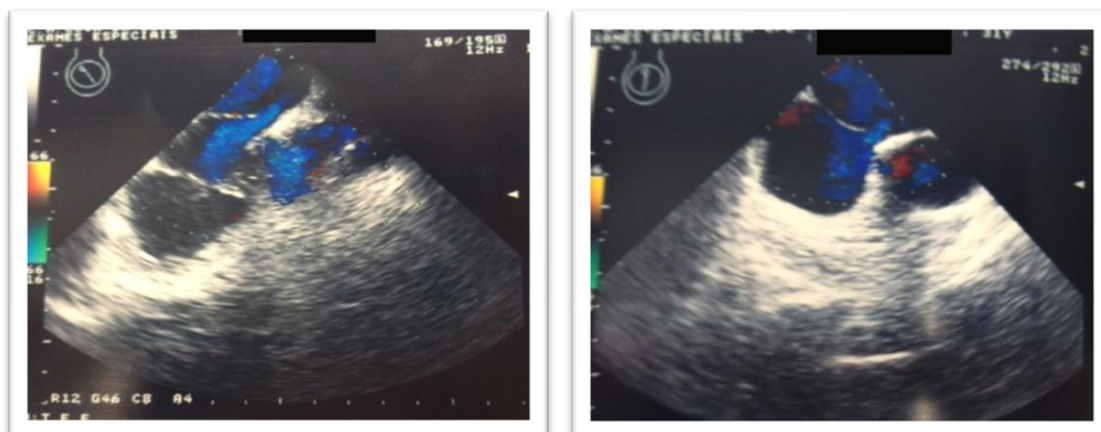


Figura 12 - Ecocardiograma transesofágico.
O ETT revela FOP de dimensões consideráveis (5mm diâmetro) e shunt bidirecional.

Os ecocardiogramas com doppler carotídeo/vertebral e transcraniano não revelaram alterações.

A paciente teve alta após 3 dias de internamento sob antiagregação plaquetar (clopidogrel) associado a uma estatina (rosuvastatina 5mg), com indicações para seguimento com terapia

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

ocupacional e referência para consulta de Cardiologia no Hospital Santa Marta, para encerramento do FOP.

O estudo efetuado por RMN, em Janeiro de 2011, confirmou a presença de pequena imagem sequelar de natureza vascular isquémica aparentemente aguda, localizada na região parieto-insular esquerda, em situação cortico-subcortical, caracterizada por leve hipersinal na ponderação T1, hipersinal levemente heterogéneo em T2 e leve hipersinal em FLAIR. Após injeção iv com gadolínio, adquiria realce ligeiramente serpiginoso, facto que atesta o componente agudo da lesão.

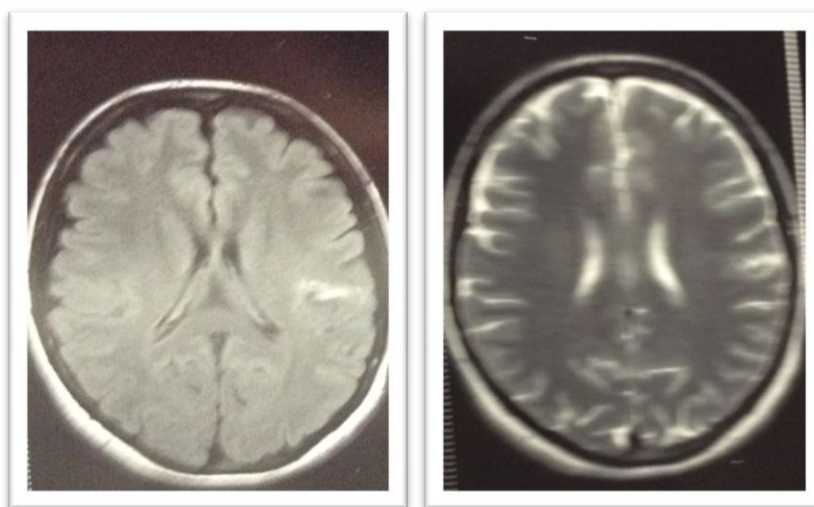


Figura 13 - RMN: ponderação T1 e T2.
Lesão caracterizada por leve hipersinal em T1, sendo levemente heterogéneo em T2

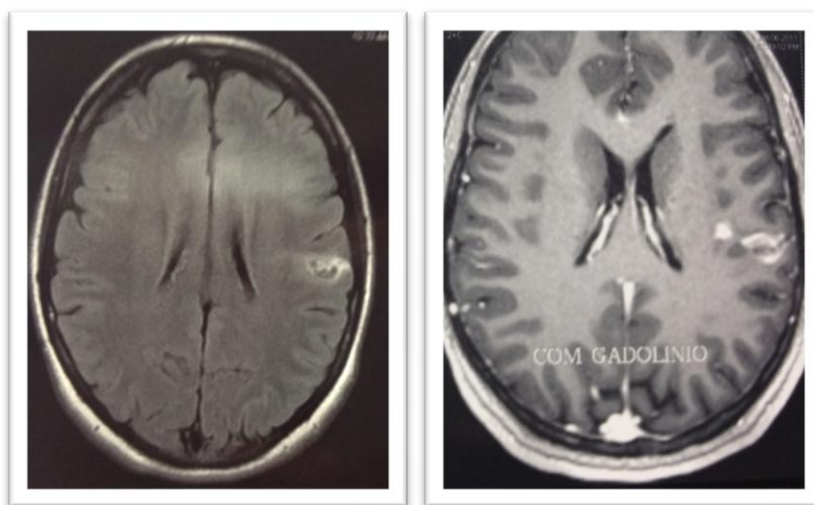


Figura 14 - RMN: FLAIR e contraste com gadolínio.
Lesão caracterizada por hipersinal em FLAIR. Realce serpiginoso após contraste com gadolínio.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Em Fevereiro de 2011, a doente realizou encerramento percutâneo com a prótese *Amplatzer PFO 25mm*, sem complicações e com bom resultado angiográfico (imediate e às 24h). Fez ECG que revelou prolongamento do tempo de condução auriculoventricular e ETT que mostrou dispositivo *Amplatzer* de 25 mm, bem posicionado no septo interauricular, sem shunt residual aparente. Observou-se regurgitação mitral e tricúspide muito ligeiras, com pressão sistólica da artéria pulmonar normal, com boa função ventricular esquerda global e segmentar.



Figura 15 - Ecocardiograma transtorácico evidenciando regurgitação ligeira.

Teve alta no dia seguinte para o domicílio, sob antiagregação plaquetar (Aspirina 100mg, 1 comprimido/dia indefinidamente e Clopidogrel 75mg/dia, por 3 meses), profilaxia para endocardite infecciosa (Cipamox 3g, 1h antes de tratamento invasivo, durante um ano), com indicação de abstenção de exercícios físicos extenuantes durante 30 dias e indicação para recorrer ao seu cardiologista assistente. Durante o *follow-up* foi orientada a efetuar ETT aos 1, 6 e 12 meses e ETE no 1º ano, para excluir shunt residual.

4. CONCLUSÃO

O FOP é um achado incidental presente em 25% a 35% da população geral, com potencial para provocar shunt direita-esquerda. Ocorre com igual frequência em homens e mulheres e a prevalência tende a diminuir com a idade. Esta comunicação foi associada a diversas patologias, sobretudo: AVC criptogénico, AIT, SDM, SPO, enxaquecas, e vários estudos confirmaram que é significativamente mais prevalente nestas condições. A maioria dos pacientes é assintomático e não manifesta complicações, não tendo por isso indicação para encerramento percutâneo (prevenção primária).

Deste modo, esta questão permanece um desafio na prática médica, devido à elevada prevalência e ambiguidade de opiniões face às suas consequências, diagnóstico e tratamento.

Atualmente, a relação entre FOP e embolia paradoxal (principalmente AVC em pacientes jovens) permanece controversa. Provavelmente, tal condição deve-se ao facto de o fenómeno embólico não ser diretamente visualizado e o diagnóstico necessitar de ser retrospectivo de exclusão. Outra explicação pode recair sobre o facto de o fenómeno tromboembólico não ter etiologia isolada, podendo coexistir a patência do foramen oval com alterações da coagulação associadas. É essencial que não exista outra origem para o evento tromboembólico, que o diagnóstico de FOP seja exato e que a possibilidade de embolia paradoxal seja considerada.

Os antiagregantes plaquetares parecem conferir proteção suficiente contra eventos isquémicos recorrentes, elegendo-se a anticoagulação sistémica para pacientes com TVP ou condições pró-trombóticas. Para além destas, estão disponíveis outras opções de tratamento, nomeadamente o encerramento percutâneo com implantação de prótese ou o encerramento cirúrgico, sendo este último uma prática já ultrapassada por apresentar maior taxa de morbimortalidade. A recorrência de eventos tromboembólicos, apesar do tratamento farmacológico, parece justificar o encerramento percutâneo.

Como referido nesta revisão bibliográfica, vários autores mesmo na ausência de estudos randomizados e *guidelines* específicas, consideram que o encerramento percutâneo do FOP é uma técnica de baixo risco e portadora de benefícios inquestionáveis para os pacientes, comparativamente aos antiagregantes e anticoagulantes. Todavia, as evidências atuais não são suficientemente robustas para indicar que a oclusão percutânea do foramen oval patente é um tratamento mais seguro e eficaz do que a terapia farmacológica, na prevenção de eventos recorrentes. Neste momento, o único ensaio randomizado da atualidade não garantiu maior sucesso deste tipo de intervenção, face ao tratamento médico.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Assim, nenhum tratamento se estabeleceu como superior, sendo que a sua escolha deve ser individualizada consoante o grau de certeza do diagnóstico, o médico e o paciente.

O facto de o FOP ser uma patologia responsável por taxas de morbilidade consideráveis em pacientes jovens e ser um defeito potencialmente restaurável, torna a prevenção secundária um marco essencial a atingir.

Vários estudos estão a decorrer no sentido de poder esclarecer algumas incertezas relativas à segurança e eficácia deste método terapêutico, de modo a amplificar as taxas de sucesso de implantação e a diminuir as complicações relacionadas com esta intervenção. Deste modo, são cruciais os resultados dos estudos randomizados em curso, que permitam a elaboração de *guidelines* de intervenção.

5. REFERÊNCIAS

- 1- Drighil A, Mosalami H, Elbadaoui N, Chraibi S, Bennis A. Patent foramen ovale: a new disease? *Int J Cardiol* 2007;122:1-9.
- 2- Cruz-González I, Solis J, Inglessis-Azuaje I, Palacios I. Patent foramen ovale: current state of art. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(7):738-51.
- 3- Kronzon I. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke. *IMAJ* 2006;8:793-7.
- 4- Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of Patent Foramen Ovale. *Heart* 2004;90:219-24.
- 5- Subramaniam K, Salazar M. Septal pouch in the left atrium: a new anatomical entity with potential for embolic complications. *JACC* 2010;3(1):98-106.
- 6- Zeller J. Atrial septal defects. *JAMA* 2006 Dez 27;296(24):3036.
- 7- Chamié F, Chamié D, Ramos S, Tress J, Victor R. Fechamento percutâneo do foramen oval patente. *Rev Bras Cardiol Invas* 2005;13(3):185-97.
- 8- Bronzetti G, D'Angelo C, Donti A, Salomone L, Giardini A, Picchio F et al. Role of atrial fibrillation after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with or without cryptogenic stroke. *Int J Cardiol* 2011;146:17-21.
- 9- Ministro A, Evangelista A, Damião A, Gama D. Embolismo paradoxal sistémico recorrente: a propósito de um caso clínico. *SPCCTV* 2008 Jun;XV(2):111-7.
- 10- Sacco R, Adams R, Albers G, Alberts M, Benavente O, Furie K. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
- 11- Albers G, Amarenco P, Easton J, Sacco R, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke - American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST* 2008 Jun;133(6):630-69.
- 12- Kent D, Thaler D. Is patent foramen oval a modifiable risk for stroke recurrence? *Stroke* 2010;41:26-30.
- 13- 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 Jan;59(1):17-20.
- 14- Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio M, Sciacca RR, Mohr JP. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke* 2003 Sep;34:2097-2102

- 15- Martínez C, Nadal R, Lacambra I. <http://www.cardioaragon.com/doc.php?op=revista3&id=96>Foramen ovale permeable. Rev Soc Aragon Card. 2006 May;9(1).
- 16- Schuchlenz HW, Saurer G, Weiths W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. J Am Soc Echoc 2004;17:231-3.
- 17- Fukujima M, Tatani S, Prado G. Foramen oval patente e acidente vascular cerebral - tendências atuais. Rev Neuro 2004;12(4).
- 18- WHO STEPS Stroke Manual: The WHO STEPwise approach to stroke surveillance. (2006).
- 19- Correia M, Silva M, Matos I, Magalhães R, Lopes C, Ferro J *et al.* Prospective community-based study of stroke in northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. STROKE 2004;35:2048-52.
- 20- Cramer SC. Patent foramen ovale and its relationship to stroke. Cardiol Clin 2005;23:7-11.
- 21- Cohnheim J. Thrombose und embolie: vorlesung uber allgemeine pathologie.1877:134.
- 22- N Engl J Med. 1988 May 5;318(18):1148-52. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y.
- 23- Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. Stroke 1998;29:944-8.
- 24- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. Ann Intern Med 1992;117:461-5.
- 25- Homma S, Sacco R, Di Tullio M, Sciacca R, Mohr J. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. Circulation 2002 Jun 4;105:2625-31.
- 26- Handke M, Harloff , Olszewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. N Eng J Med 2007;357:2262-8.
- 27- Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. AM J Cardiol 1994;74:596-9.
- 28- Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Christianson TJ *et al.* Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. Mayo Clin Proc 2006;81(5):602-8.
- 29- Meissner I, Khandheria BK, Heit JÁ, Petty GW, Sheps SG, Swartz GL, *et al.* Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. J Am Coll Cardiol 2006;47(2):440-5.
- 30- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. J Am Coll Cardiol 2007;49(7):797-802.
- 31- Homma S, Di Tullio M, Sacco R, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr J. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. Stroke 1994;24:582-6.

- 32- De Castro S, Cartoni D, Fiorelle M. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic complications. *Stroke* 2000;31:2407-13.
- 33- Santos F, Azevedo I, Saito R, Mauro V. Ischemic stroke in patient carrier of patent foramen ovale: case report. *Rev Bras Clin Med* 2009;7:50-2.
- 34- Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: To close or not to close? Closure: what else! *Circulation Out* 2008, 118:1989-1997
- 35- Velho FM, Velho FM, Velho FJP. Alterações do septo interatrial e eventos isquêmicos encefálicos. *Rev Soc Cardiol do Rio Grande do Sul* 2004;XIII:1-4.
- 36- Homma S, Sacco R. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circulation* 2005 Aug 16;112:1063-72.
- 37- Mas JL, Arquizan C, Lamy C. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.
- 38- Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, Braggion G, Giordan M, Mazza A et al. Long-term results of the amplatzer cribriform occlude for patent foramen ovale with associated atrial septal aneurysm: impact on occlusion rate and left atrial functional remodeling. *Am J Cardiovasc Dis* 2012;2(1):68-74.
- 39- Hara H, Virmani R, Ladish E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M et al. Patent foramen ovale: pathology, pathophysiology, and clinical status. *JACC* 2005 Nov 1;46(9):1768-76.
- 40- Magalhães E, Torreão J, Costa N, Freitas N, Melo A. Papel do forame oval patente e da válvula de eustáquio nos eventos tromboembólicos. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(2-A):245-8.
- 41- Gresham G. Networks in the right side of the heart. Department of Pathology, University of Cambridge 1956.
- 42- Schneider B, Hofmann T, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995;26:203-10.
- 43- Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. 1999 Jan 2;318(7175):13-8.
- 44- 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; 45:489-92.
- 45- Anzola GP, Meneghetti G, Zanferrari C, Adami A, Dinia L, Del Sette M. Is migraine associated with right-to-left shunt a separate disease? Results of the SAM study. *Cephalalgia* 2008;28:360-366.
- 46- Tobis J, Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J* 2005;32(3):362-5.
- 47- Cuadrado M, Pareja J. Foramen oval permeable y migraña: dónde está la conexión? *Neurología* 2008;23(8):475-83.
- 48- Kruit MC, Van Buchen MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004 Jan 28;291(4):427-34.

- 49- Wilmshurst P, Ellis B, Jenkins B. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *British Med J* 1986 Aug 13;293.
- 50- Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, Guzman R, Lövblad K, Kraus M et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Annals Int Med* 2001 Jan 2;134(1):21-4.
- 51- Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25:1014-20.
- 52- Cheng T. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia syndrome: what causes water to flow uphill? *Circulation* 2002;105:47.
- 53- Daniëls C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Van Camp G, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echo* 2004;5:449-52.
- 54- Silvestry F, Kerber R, Brook M, Carrol J, Eberman K, Goldstein S et al. Echocardiography-guided interventions. *J Am Soc Echo* 2009 Mar;22(3):213-31.
- 55- González-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, Rubiera M, Gómez-Bosh Z, Palomares J, et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? *Rev Esp Cardiol* 2010;64(2):133-9.
- 56- Hubail Z, Lemler M, Ramaciotti C, Moore J, Ikemba C. Diagnosing a patent foramen ovale in children: is transesophageal echocardiography necessary? *Stroke* 2011 Jan;42(1):98-101.
- 57- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(6):490-6.
- 58- Ponnthurai F, Van Gaal W, Burchell A, Mitchell A, Wilson N, Ormerod O. Safety and feasibility of day case patent foramen ovale (PFO) closure facilitated by intracardiac echocardiography. *Int J Cardiol* 2009 131(3):438-40.
- 59- Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G et al. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology: practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1042-50.
- 60- Mohr J, Thompson J, Lazar D, Levin M, Sacco R, Furie K et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
- 61- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology* 1996;46:1301-5.
- 62- Mills N, King T. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:371-8.
- 63- Bridges N, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger J, Lock J. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992;86:1902-8.

- 64- Martín F, Sánchez P, Doherty E, Colon-Hernandez P, Delgado G, Inglessis I et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002;106:1121-6.
- 65- Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli F, Seiler C et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism : long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000;101:893-8.
- 66- Khairy P, O'Donnel C, Landzberg M. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003 Nov 4;139:753-60.
- 67- Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really "shut the door?" A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke* 2004;35:2140-4.
- 68- Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J AmColl Cardiol* 2004;44:750-8.
- 69- Wöhrle J. Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Lancet* 2006;368:350-2.
- 70- Kiblawi FM, Sommer RJ, Levchuck SG. Transcatheter closure of patent foramen ovale in older adults. *Cath Cardiovasc Int* 2006;68:136-42.
- 71- Praz F, Beney S, Wahl A, Windecker S, Meier B. Long-term follow-up after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism in elderly patients (≥ 70 years). *Eur Geriatric Med* 2012;23-17.
- 72- Ford M, Reeder G, Lennon R, Brown R, Petty G, Cabalka A et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with presumed cryptogenic stroke or transient ischemic attack: the Mayo Clinic experience. *JACC* 2009;2(5):404-411
- 73- Yoon J, Kim J, Lee D, Shim E, Lee S, Min K et al. Intermediate and long-term Results of transcatheter closure of patent foramen ovale using the amplatzer patent foramen ovale occluder: one case of pulmonary embolism irrespective of patent foramen ovale closure. *The Korean Society of Cardiology* 2010 Oct 27;356-362
- 74- Zhang C, Huang Y, Huang X, Huang T, Huang W, Shen J. Transcatheter closure of patent foramen ovale in Chinese patients with paradoxical embolism - immediate results and long-term follow-up. *J Circ* 2011 Aug;75:1868-1871.
- 75- Braun M, Gliach V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism: periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J* 2004;25:424-30.
- 76- Spies C, Reissman U, Timmermanns I, Schröder R. Comparison of contemporary devices used for transcatheter patent foramen ovale closure. *J Invasive Cardiol* 2008;20:442-447.
- 77- Furlan A, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers G et al. Study design of the CLOSURE I trial. A prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the

safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010;41:2872-883.

- 78- Wood S. CLOSURE I: no overall benefit, no reduction in stroke or TIA with PFO closure. [Online]. 2010 Nov 15. Available from, URL:<http://www.theheart.org/article/1149945.do>
- 79- Furlan A. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: yes. *Stroke* 2004;35:803-4.
- 80- Wilson W, Taubert K, Gewitz M, Lockhart P, Levison M. AHA guideline: prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease committee, council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
- 81- Sievert H, Fischer E, Heinisch C, Majunke N, Roemer A, Wunderlich N. Transcatheter closure of patent foramen ovale without an implant: initial clinical experience. *Circulation* 2007;116:1701-6.
- 82- Sievert H, Ruygrok P, Salkeld M, Baumgartner H, Meier B, Windecker S, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale with radiofrequency: acute and intermediate term results in 144 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009 Feb 15;73(3):368-73.
- 83- Sukernik M, Bennett-Guerrero E. The incidental finding of a patent foramen ovale during cardiac surgery: should it always be repaired? A core review. *Anesth Analg* 2007;105:602-10.
- 84- Recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm - AAN guideline summary for clinicians. AAN [serial online]. [2 screens] Available from, URL:http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/Clinician_Stroke_D3.pdf
- 85- Rigatelli G, Dell' Avvocata F, Ronco F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G et al. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC* 2010 Mar;3(3):282-7.
- 86- IHS Classification ICHD II [Online]. Available from, URL: http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/01_inhalt/
- 87- Stewart WF, Lipton RB. An international study to assess reliability of the migraine disability assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53: 988-94.
- 88- Dowson A, Mullen M, Peatfield R, Muir K, Khan A, Wells C et al. Migraine Intervention with STARFlex technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008;117:1397-404.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

- 89- Zhang C, Huang Y, Huang X, Huang T, Huang W, Shen J et al. Transcatheter closure of a patent foramen ovale with the Spider patent foramen ovale occluder: a prospective, single-center trial. *Chin Med* 2010;123(7):834-837.
- 90- Slottow T, Steinberg D, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration circulatory system devices panel meeting on patent foramen ovale closure devices. *New drugs and technologies. Circulation* 2007;116:677-82.
- 91- RESPECT: randomized evaluation of recurrent stroke comparing PFO closure to established current standard of care treatment [Online]. Available from, URL: <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/respect-pfo-clinical-trial>
- 92- REDUCE: GORE HELEX Septal Occluder for patent foramen ovale (PFO) closure in stroke patients [Online]. Available from, URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00738894>
- 93- CLOSE: Patent foramen ovale closure or anticoagulants versus antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence [Online]. Available from, URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00562289>
- 94- PC-Trial: Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism [Online]. Available from, URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00166257>
- 95- Device Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke Patients With High-Risk Patent Foramen Ovale [Online]. Available from, URL: <http://www.webcitation.org/query.php?url=http://ClinicalTrials.gov&refdoi=10.1186/1745-6215-12-185>

6. ANEXOS

Anexo I - *Guidelines* de Sociedades Internacionais

	AHA/American Stroke Association ¹⁰	American College of Chest Physicians ¹¹	American Academy of Neurology ⁸⁴
FOP + ASA			Considera que esta associação pode conferir um risco aumentado de AVC em pacientes jovens (<55 anos) em tratamento. Pode ser considerada como indicador de prognóstico (Nível C).
FOP+TVP FOP+EP	A varfarina é recomendada nestes pacientes.	A varfarina é recomendada nestes pacientes.	A varfarina é recomendada nestes pacientes.
FOP+AIT FOP+AVC	Terapia antiplaquetar é suficiente para prevenir um evento recorrente (Nível B). Não existem dados suficientes que recomendem o encerramento percutâneo após o 1º evento isquémico. Este pode ser considerado quando existem eventos recorrentes apesar do uso de terapia farmacológica.	Terapia antiplaquetar é preferível à ausência de terapia; Terapia antiplaquetar é preferível ao uso de varfarina.	Nos pacientes tratados com terapia farmacológica, o risco de AVC recorrente ou morte não difere dos indivíduos que não possuem FOP (Nível A).
AVC criptogénico + ASA			As evidências são insuficientes para determinar a superioridade da aspirina ou varfarina, na prevenção de AVC recorrente ou morte (Nível U), porém os riscos de hemorragia ligeira são superiores com o uso de varfarina (Nível C).

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

			As evidências são insuficientes relativamente à efetividade do encerramento, cirúrgico ou percutâneo do FOP (Nível U).
--	--	--	--

Níveis de Evidência⁵⁹: referem-se à robustez das recomendações práticas, com base na revisão da literatura:

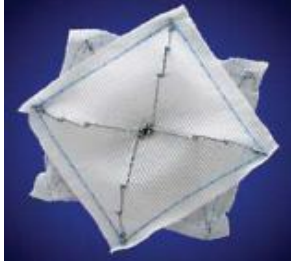
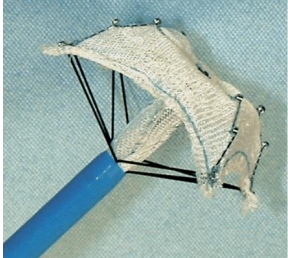
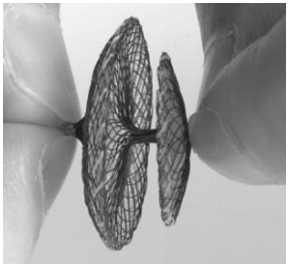

Nível A: considerado como ‘Efetivo’, ‘Não efetivo’, ‘Prejudicial’.

Nível B: considerado como provavelmente ‘Efetivo’, ‘Não efetivo’, ‘Prejudicial’.

Nível C: considerado como possivelmente ‘Efetivo’, ‘Não efetivo’, ‘Prejudicial’.

Nível U: dados inadequados ou conflito de interesses; não existem dados atuais suficientes que comprovem os testes ou o tratamento.

Anexo II - Dispositivos usados no encerramento do FOP

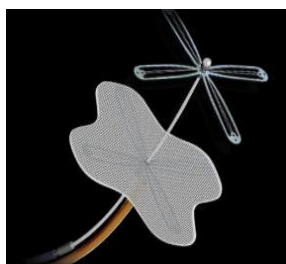
Prótese	Comentários
<p data-bbox="376 443 715 477"><i>CardioSEAL Septal Occluder</i></p>  A white, umbrella-shaped septal occluder with four metal arms and a central disc, shown against a blue background.	<p data-bbox="847 353 1402 837">Redesenhada a partir do <i>Clamshell Occluder</i> para prevenir fratura dos braços, melhorar as taxas de oclusão completa e facilidade de uso. Consiste em dois discos retangulares, cada um composto por quatro braços de metal, fornecendo suporte ao duplo <i>umbrella</i>. Cada braço tem duas articulações para melhorar a flexibilidade e impedir o desgaste do metal. Os discos são recobertos com poliéster e os centros dos <i>umbrellas</i> estão conectados. Disponível em tamanhos até 38 mm. Recebeu a aprovação da FDA para tratamento do FOP em 2000.</p>
<p data-bbox="392 898 699 931"><i>StarFLEX Septal Occluder</i></p>  A white, umbrella-shaped septal occluder with six metal arms and a central disc, shown against a light blue background.	<p data-bbox="847 853 1402 1218">Nova versão da <i>CardioSEAL</i>, sendo estruturalmente idêntica, tem um sistema adicional de microeixos de nitinol, que conectam a ponta distal de cada braço com o seu oposto. Este sistema permite a autocentralização da prótese após implante. Os microeixos fornecem maior fixação dos discos ao septo, sendo útil em defeitos complexos. Existe também uma versão com 6 braços, com diâmetros de 38 a 43 mm.</p>
<p data-bbox="395 1308 695 1341"><i>Amplatzer PFO Occluder</i></p>  A white, umbrella-shaped septal occluder with two metal arms and a central disc, shown against a white background.	<p data-bbox="847 1263 1402 1628">É similar ao <i>Amplatzer ASD</i>, mas o disco da AD é maior do que o da AE (exceto na prótese de 18 mm) e o mecanismo de centralização é diferente, não necessitando de corpo central. Tem um diâmetro menor, permitindo movimentação livre de cada disco. Disponível em três tamanhos: 18, 25 e 35 mm. Foi desenvolvida especificamente para encerramento do FOP. Recebeu aprovação da FDA para encerramento do foramen oval.</p>
<p data-bbox="432 1644 659 1677"><i>PFO Star Occluder</i></p>  A white, star-shaped septal occluder with a central disc and a blue handle, shown against a purple background.	<p data-bbox="847 1644 1402 1919">A armação é constituída por nitinol e recoberta por uma membrana de polivinil (Ivalon). A sua principal característica é possuir os discos conectados ao eixo central por um mecanismo que permite a sua angulação, podendo adaptar-se com maior facilidade à anatomia do foramen oval. Está disponível em 3 tamanhos: 25, 30 e 35 mm.</p>

GoreHELEX Septal Occluder



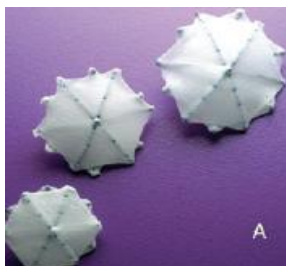
É um dispositivo em forma de espiral e consiste num fio helicoidal de nitinol com retalho de politetrafluoretileno que forma 2 discos conectados no centro. Disponível nos tamanhos 15, 20, 25, 30 e 35 mm. O sistema de libertação possui uma corda de segurança fixa ao dispositivo, que permite a recuperação da prótese em qualquer etapa do procedimento, mesmo após retirada do cateter de colocação.

Premere PFO Closure System



É um dispositivo de braço duplo com forma de âncora autoexpansível composta por nitinol. As âncoras do lado direito são envolvidas por duas camadas de poliéster e uma corda central flexível do mesmo material, passa pelo seu centro, mantendo-as unidas. Após a colocação do dispositivo as âncoras são travadas juntas e a corda central cortada. Estas podem ser recuperadas ou reposicionadas e a distância entre ambas é variável dependendo do comprimento do túnel do FOP, sendo uma ótima opção para túneis longos. Está disponível em tamanhos: 15, 20 e 25 mm.

Intrasept



Pertence à quarta geração da família *Cardio Occluder*. Foi desenvolvida especificamente para o encerramento do foramen oval patente. A principal diferença entre este dispositivos e as gerações anteriores, é a sua articulação com o suporte central. Esta modificação permite um melhor alinhamento dos *umbrellas* centrais em ambos os lados do septo.

(Adaptado de Chamié F, Chamié D, Ramos S, Tress J, Victor R. Fechamento percutâneo do foramen oval patente. Rev Bras Cardiol Invas 2005;13(3):185-97)

Anexo III - Score MIDAS (The Migraine Disability Assessment Score)

O score *Midas*⁸⁷ é uma ferramenta simples usada para avaliar o impacto da cefaleia no dia-a-dia do indivíduo, sobretudo em situações sociais, em casa ou no local de trabalho. É um questionário composto por 5 questões, atribuindo aos sintomas o número de dias em que as suas atividades foram limitadas pelos mesmos, nos últimos 3 meses. Pode ser calculado ao longo do tempo, de modo a avaliar a reposta do paciente ao avanço da doença ou intervenções clínicas. O resultado é expresso numa pontuação que consta no final do questionário. A sua precisão é maior em indivíduos que mantêm cefaleias diárias.

MIDAS QUESTIONNAIRE		
INSTRUCTIONS: Please answer the following questions about ALL your headaches you have had over the last 3 months. Write your answer in the box next to each question. Write zero if you did not do the activity in the last 3 months.		
1	On how many days in the last 3 months did you miss work or school because of your headaches?	<input type="text"/> <input type="text"/> days
2	How many days in the last 3 months was your productivity at work or school reduced by half or more because of your headaches? (Do not include days you counted in question 1 where you missed work or school)	<input type="text"/> <input type="text"/> days
3	On how many days in the last 3 months did you not do household work because of your headaches?	<input type="text"/> <input type="text"/> days
4	How many days in the last 3 months was your productivity in household work reduced by half or more because of your headaches? (Do not include days you counted in question 3 where you did not do household work)	<input type="text"/> <input type="text"/> days
5	On how many days in the last 3 months did you miss family, social or leisure activities because of your headaches?	<input type="text"/> <input type="text"/> days
TOTAL		<input type="text"/> <input type="text"/> days
A	On how many days in the last 3 months did you have a headache? (If a headache lasted more than 1 day, count each day)	<input type="text"/> <input type="text"/> days
B	On a scale of 0–10, on average how painful were these headaches? (Where 0 = no pain at all, and 10 = pain as bad as it can be)	<input type="text"/>

©Innovative Medical Research 1997

Once you have filled in the questionnaire, add up the total number of days from questions 1–5 (ignore A and B).

Grading system for the MIDAS Questionnaire:		
Grade	Definition	Score
I	Minimal or infrequent disability	0–5
II	Mild or infrequent disability	6–10
III	Moderate disability	11–20
IV	Severe disability	21+

ANEXO IV - Estudos Randomizados em Curso

	RESPECT ⁹¹	REDUCE ⁹²	CLOSE ⁹³	PC ⁹⁴	Device Closure vs Medical Therapy ⁹⁵
Objetivo do estudo	Investigar se o encerramento percutâneo do FOP, usando o dispositivo <i>AMPLATZER PFO Occluder</i> , é superior ao tratamento standard atual (médico), na prevenção de eventos embólicos recorrentes.	Determinar se o encerramento do FOP usando o dispositivo Gore HELEX Septal Occluder associado a tratamento antiplaquetar, é seguro e eficaz na redução dos riscos de AVC recorrente ou AIT, confirmado por métodos de imagem, quando comparado com a terapia antiplaquetária isolada, em pacientes com FOP e história prévia de AVC ou AIT.	Investigar se a anticoagulação crónica e o encerramento transcater são superiores à terapia antiplaquetar, na prevenção de eventos isquémicos recorrentes.	Comparar as duas estratégias de tratamento de modo a prevenir eventos isquémicos recorrentes em pacientes com história de AVC criptogénico ou oclusão de artéria principal sem razão óbvia, para além da presença de FOP.	Verificar se o encerramento percutâneo do FOP é superior ao tratamento antitrombótico convencional, na prevenção de AVC criptogénico.
Status	Em curso, mas está terminada a fase de recruta de participantes (atualizado em 4 Janeiro de 2012)	Recruta de participantes (atualizado em Setembro 2011)	Recruta de participantes (atualizado em 16 Janeiro de 2008)	Em curso, mas está terminada a fase de recruta de participantes (atualizado em 26 Maio de 2009)	Recruta de participantes (atualizado em Março 2012)
Fase*	II	III	III	IV	IV

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Tipo de estudo	Intervencionista	Intervencionista	Intervencionista	Intervencionista	Intervencionista
Desenho de estudo	Randomizado Objetivo: Prevenção	Randomizado Objetivo: Tratamento	Randomizado Objetivo: Prevenção	Randomizado Objetivo: Prevenção	Randomizado Objetivo: Prevenção
Data de início	Agosto 2003	Agosto 2008	Dezembro 2007	Fevereiro 2000	Fevereiro 2012
Data de fim	Agosto 2012	Agosto 2015	Dezembro 2012	Mai de 2011	Fevereiro 2017
Outras características:	Amostra: 900 Género: Ambos Idade: >18 anos Não aceita voluntários saudáveis Realiza-se no Canadá e EUA.	Amostra: 664 Género: Ambos Idades: 18 a 60 anos Não aceita voluntários saudáveis. Realiza-se nos EUA e Dinamarca.	Amostra: 900 Género: Ambos Idades: 16 a 60 anos Não aceita voluntários saudáveis. Realiza-se na França.	Amostra: 414 Género: Ambos Idades: 18 a 60 anos Não aceita voluntários saudáveis. Realiza-se na Áustria, Bélgica, Suíça e Austrália.	Amostra: 210 Género: Ambos Idades: 18 a 80 anos Não aceita voluntários saudáveis. Realiza-se na Coreia.

Encerramento do Foramen Oval Patente: risco ou mais-valia?

Investigadores	Jeffrey Saver (Univ. of California, LA)	Scott Kasner (Univ. of Pennsylvania)	Jean- Louis, MD. (Centre hospitalier Sainte Anne)	Bernhard Meier, MD (Dept. Cardiology, University Hospital Insel, Berne, Switzerland)	Jae-Kwan Song (University of Ulsan College of Medicine)
	Richard Smalling	John F. Rhodes (Duke University)			
	John D Carroll (Univ. of Colorado, Denver)	Lars Søndergaard (Rigshospitalet - Copenhagen)			
		Lars Thomassen (Haukeland University Hospital - Bergen, Norway)			

*Segundo a *Food and Drug Administration*, os estudos são classificados por fases, consoante o tipo de questões a responder:

Fase I: os investigadores testam, pela primeira vez, novo tratamento ou droga num pequeno grupo de indivíduos (20-80), de modo a avaliar a sua segurança, determinar o intervalo de segurança da dose e registar efeitos secundários.

Fase II: o tratamento a ser estudado é fornecido a um grupo maior de participantes (100-300), de modo a verificar a sua efetividade e avaliar novas manifestações de eventos secundários.

Fase III: o tratamento é fornecido a um grupo ainda maior de participantes (1000-3000) a fim de confirmar a sua efetividade, monitorizar efeitos secundários, comparar com tratamentos usados frequentemente e colher informação que permitirá o seu uso seguro, posteriormente.

Fase IV: os investigadores delinham informação adicional, nomeadamente os riscos, benefícios e as circunstâncias de uso do novo tratamento.