



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Importância do *Foramen Ovale* Permeável, no Adulto**

**Natacha Batista Mourão**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Luís Bronze

**Covilhã, abril de 2018**

## Agradecimentos

Quero agradecer, ao meu orientador, Professor Dr. Luís Bronze, pela oportunidade de beneficiar da sua competência científica, assim como, pela dedicação e disponibilidade demonstradas durante a elaboração da presente dissertação.

Aos meus pais e irmã pela motivação e o apoio incondicionais ao longo de todo o meu percurso académico.

Ao Mário pelo apoio e incentivo constantes.

## Resumo

O *Foramen Ovale* Permeável é a cardiopatia congênita mais frequente, estando presente em aproximadamente 25% da população adulta em todo o mundo.

Relativamente à influência do sexo e da idade no *Foramen Ovale* Permeável, conclui-se que a sua frequência e tamanho são semelhantes em ambos os sexos, mas que a sua prevalência vai diminuindo progressivamente com a idade, enquanto, as suas dimensões aumentam. Quanto à prevalência de *Foramen Ovale* Permeável em pacientes com acidente vascular cerebral criptogénico, esta é superior comparativamente a pacientes sem este antecedente, em particular, naqueles com idade inferior a 50 anos.

Tem sido demonstrada uma associação entre o tamanho do *Foramen ovale permeável* e um risco superior de um primeiro acidente vascular cerebral. Para além da sua dimensão, a associação a outras alterações anatómicas, podem também aumentar o risco de ocorrência de um acidente vascular cerebral, nomeadamente o aneurisma do septo interauricular, a válvula de Eustáquio e a rede de Chiari.

A maioria dos indivíduos com *Foramen Ovale* Permeável, não apresentará qualquer manifestação clínica ao longo da vida, contudo, pode apresentar uma relação causa-efeito com diversas patologias, nomeadamente com o acidente vascular cerebral criptogénico, a doença da descompressão, a enxaqueca com aura e a síndrome da platipenia-ortodeoxia.

O *Foramen Ovale* Permeável é diagnosticado através da visualização da sua abertura e o consequente shunt direita-esquerda, sendo diagnosticado através do ecocardiograma transtorácico, o doppler transcriano e o ecocardiograma transesofágico, com injeção intravenosa de contraste, que é o exame *gold-standard* para o diagnóstico do *Foramen Ovale* Permeável.

O tratamento do *Foramen Ovale* Permeável consiste na prevenção secundária da sintomatologia, sendo que as terapias disponíveis são o tratamento médico (com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes) e o encerramento da comunicação (percutâneo ou cirúrgico).

Concluindo, o *Foramen Ovale* Permeável é assim uma cardiopatia congénita com grande relevância clínica.

## Palavras-chave

Foramen Ovale Permeável; Acidente Vascular Cerebral; Comunicação interauricular; Cardiopatia congénita; Terapêutica.

## Abstract

Patent Foramen Ovale is the most common congenital heart abnormality and is present in approximately 25% of the worldwide adult population.

There is no sex predominance of Patent Foramen Ovale. The prevalence of detected Patent Foramen Ovale is lower in older adult patients, however, the average size is larger in older individuals. Patent Foramen Ovale is more frequent in patients with cryptogenic stroke, particularly those under age 55 years.

Larger sized Patent Foramen Ovale have been shown to be associated with an increased risk of first stroke. Its association with other cardiac disorders, such as, atrial septal aneurysm, Eustachian valve and Chiari network, may also increase the risk of a stroke.

Most patients with Patent Foramen Ovale remain asymptomatic throughout their lives, however, it has been linked to several conditions including cryptogenic stroke, decompression syndrome, migraine with aura and the platypnea-orthodeoxia syndrome.

The direct visualization of the Patent Foramen Ovale opening and the resulting right-to-left shunting of blood are used as targets for diagnosis. The diagnostic imaging techniques most commonly used for its detection are transthoracic echocardiography, transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler. Contrast transoesophageal echocardiography, is considered the gold standard for diagnosis.

Patent Foramen Ovale treatment consists of secondary prevention of symptoms, and the available therapies are medical treatment (with antiplatelet drugs and anticoagulants) and closure of the communication (percutaneous or surgical).

In conclusion, Patent Foramen Ovale is a congenital heart disease with great clinical relevance.

## Key-words

Patent Foramen Ovale; Stroke; Atrial septal communication; Congenital heart disease; Therapy.

# Índice

Agradecimentos	II
Resumo	III
Palavras-chave	III
Abstract	IV
Key-words	IV
Lista de Figuras	VI
Lista de Tabelas	VII
Lista de Acrónimos	VIII
Capítulo 1: Introdução	1
Capítulo 2: Materiais e Métodos	4
Capítulo 3: Epidemiologia	5
Capítulo 4: Mecanismos e Patofisiologia	7
4.1 Embriologia do FOP	7
4.2 Anatomia do FOP	9
Capítulo 5: Manifestações clínicas	11
5.1. AVC Criptogénico	11
5.2. Enxaqueca	12
5.3. Síndrome da Platipenia-Ortodeoxia	14
5.4. Síndrome de Descompressão	14
Capítulo 6: Meios complementares de diagnóstico	16
6.1. Ecocardiograma Transtorácico	16
6.2. Doppler Transcraniano	18
6.3. Ecocardiograma Transesofágico	19
Capítulo 7: Tratamento	21
7.1. FOP e AVC Criptogénico	21
7.1.1. Tratamento Médico	21
7.1.2. Encerramento Percutâneo	22
7.1.3. Encerramento Cirúrgico	24
7.2. FOP e Enxaqueca	25
7.3. FOP e Síndrome de Descompressão	26
7.4. FOP e Síndrome de platipneia-ortodeoxia	27
Capítulo 8: Conclusão	28
Bibliografia	29

## Lista de Figuras

Figura 1: Corte através da aurícula e ventrículo esquerdos com a válvula mitral removida	2
Figura 2: Desenvolvimento do SIA <i>in utero</i>	7
Figura 3: Identificação do FOP através do ETT com injeção de contraste	17
Figura 4: Identificação de um FOP através do DTC (com injeção de constraste)	18
Figura 5: ETE com doppler colorido	19
Figura 6: ETE com injeção de contraste salino agitado	20

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Prevalência estimada de FOP e das cardiopatias congênitas do adulto	5
Tabela 2: Guidelines da AHA juntamente com a ASA para o tratamento de AVC em pacientes com FOP	21

## Lista de Acrónimos

AD	Aurícula direita
AE	Aurícula esquerda
AIT	Acidente Isquémico Transitório
ASI	Aneurisma do septo interauricular
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DTC	Doppler Transcraniano
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FO	<i>Foramen ovale</i>
FOP	<i>Foramen ovale</i> permeável
OP	<i>Ostium primum</i>
OS	<i>Ostium secundum</i>
SIA	Septo interauricular
SP	<i>Septum primum</i>
SS	<i>Septum secundum</i>

# Capítulo 1: Introdução

As cardiopatias congênitas consistem num vasto e importante grupo de doenças presentes ao nascimento, caracterizadas por alterações anatómicas e fisiológicas no coração (1). Estas são as malformações congénitas mais comuns, correspondendo a cerca de um terço das anomalias congénitas major (2).

Neste grupo de patologias, cerca de 50% dos pacientes apresentam defeitos simples que não requerem tratamento imediato e que podem ter resolução espontânea na infância. Os restantes 50% necessitam de tratamento precoce, logo após o nascimento (2-4).

Desde a introdução da cirurgia cardíaca em meados dos anos 50, verificou-se um progresso considerável no diagnóstico, no tratamento cirúrgico e nos cuidados peri-operatórios das cardiopatias congénitas. Esta evolução levou a que a prevalência de cardiopatia congénita no adulto aumentasse significativamente, tendo já o número de adultos com esta patologia ultrapassado o número de crianças (2,4,5). Assim, atualmente, a esperança média de vida nestes pacientes é consideravelmente mais elevada (2,6).

A presente monografia tem como objetivo destacar, de entre as patologias congénitas, a importância clínica do *Foramen Ovale* Permeável (FOP), o qual corresponde à cardiopatia congénita mais comum na população adulta de todo o mundo. O *foramen ovale* (FO) é uma estrutura crucial no útero para a circulação sanguínea do feto, este consiste em um túnel entre o *septum secundum* (SS) e o *septum primum* (SP) que permite que o sangue passe diretamente da aurícula direita (AD) para a aurícula esquerda (AE). Antes do nascimento o feto depende da circulação sanguínea materna para a oxigenação, sendo essencial que o sangue fetal ultrapasse a circulação pulmonar, isto é possível através do FO, assim como, do canal arterial. Após o nascimento, quando o recém-nascido começa a respirar de forma independente, a resistência do leito vascular pulmonar diminui drasticamente, resultando na reversão do fluxo, tanto através do FO, como do canal arterial (7). O canal arterial encerra funcionalmente 24-48 horas após o nascimento, sendo completado entre as 2 e as 3 semanas de vida quando o desenvolvimento é normal (8). Ao invés, o FO em 75% dos indivíduos fecha alguns anos após o nascimento, como representado na figura 1, nos restantes 25% dos indivíduos, ocorre a persistência do FO na vida adulta (9).

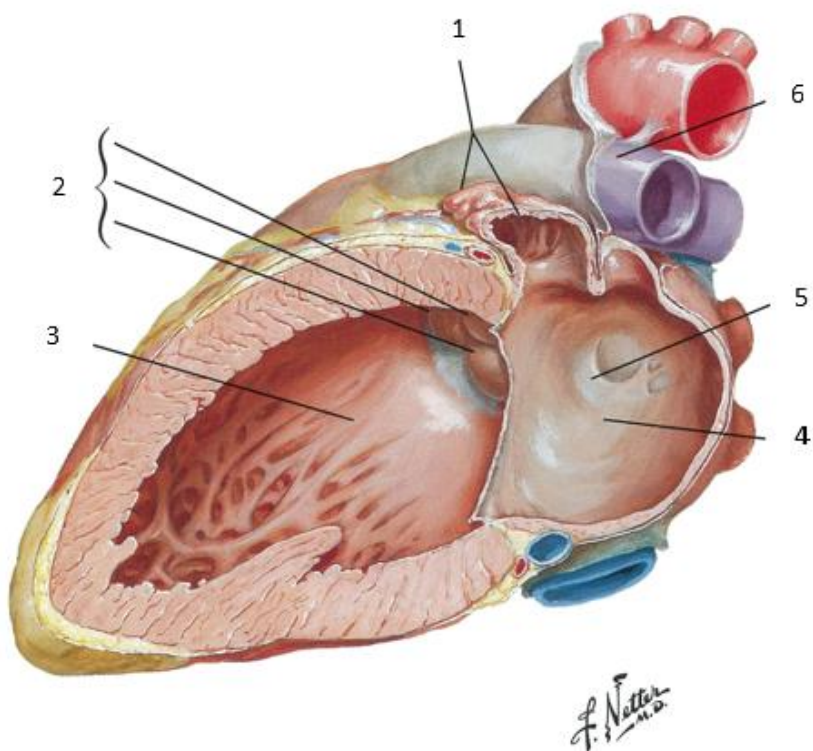


Figura 1: Corte através da aurícula e ventrículo esquerdos com a válvula mitral removida. 1: aurícula esquerda. 2: válvula aórtica. 3: parte muscular do septo interventricular. 4: aurícula esquerda. 5: válvula do *foramen ovale*. 6: artéria pulmonar esquerda. Adaptado de (10).

O FOP é normalmente um achado incidental, sendo que a maioria dos indivíduos não tem qualquer tipo de repercussão clínica (11). No entanto, este tem sido associado a várias patologias, com diferentes graus de evidência, sendo que mais importante e com maior relevância é a sua associação com o Acidente Vascular Cerebral (AVC) criptogênico. Adicionalmente, tem sido também implicado no mecanismo fisiopatológico da doença da descompressão, assim como na patogênese da enxaqueca com aura, da síndrome da platipenia-ortodeoxia, da embolia sistêmica e coronária e da apneia obstrutiva do sono (12). Por outro lado, sem estar diretamente implicado na patogênese do tromboembolismo pulmonar, a presença do FOP correlaciona-se com um pior prognóstico (13).

Na década de 80, com o aparecimento da ecocardiografia com contraste salino agitado, tornou-se possível o diagnóstico rotineiro do FOP. Desde então, a capacidade de detecção do FOP melhorou consideravelmente, sendo possível utilizar hoje em dia no seu diagnóstico o ecocardiograma transesofágico (ETE) ou ainda o Doppler transcraniano (DTC) com injeção de contraste salino agitado, os quais são exames com maior sensibilidade, quando comparados ao ecocardiograma transtorácico (ETT) (12,14).

Estando o FOP presente numa elevada proporção da população, é difícil determinar se o AVC foi devido à ocorrência de uma embolia paradoxal associada ao FOP ou por outra condição. Assim o uso de uma terapêutica que previna o AVC tem sido um tema controverso, estão disponíveis não só, o tratamento farmacológico com agentes antiplaquetários ou anticoagulantes, como o tratamento invasivo nomeadamente o encerramento percutâneo com prótese e o encerramento cirúrgico do FOP (11,15).

## Capítulo 2: Materiais e Métodos

Com esta monografia pretende-se abordar de forma abrangente o FOP, dando especial ênfase às suas manifestações clínicas, à detecção, assim como à abordagem terapêutica. A motivação para o desenvolvimento deste tema partiu acima de tudo do facto de ser a cardiopatia congénita mais frequente em todo o mundo, e do possível risco associado de ocorrência de um acidente vascular cerebral.

Foi realizada uma ampla revisão da literatura, recorrendo principalmente à PubMed e Clinical Key, que permitiu identificar os artigos mais relevantes, publicados no âmbito da medicina e da cardiologia, até dezembro de 2017

A pesquisa foi conduzida nas línguas inglesa e portuguesa, e incluiu artigos datados desde 1976 até à atualidade. Foram procurados principalmente os seguintes termos: “*Foramen ovale* permeável”, “acidente vascular cerebral”, “comunicação interauricular”, “cardiopatia congénita” e “terapêutica” e foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação.

## Capítulo 3: Epidemiologia

O FOP é a anomalia de origem fetal mais comum, que persiste após o nascimento e está presente em cerca de 1 em cada 4 adultos. A prevalência de FOP é de cerca de 24,3% através de ETE e 27,3% em um estudo efetuado através de autópsias (16,17).

Como está apresentado na tabela 1, a prevalência de FOP é aproximadamente dez vezes superior à de válvula aórtica bicúspide, que é amplamente considerada a cardiopatia congênita mais frequente (12).

Tabela 1 Prevalência estimada de FOP e das cardiopatias congênitas do adulto. Adaptado de, *Homma et al. (12)*.

<i>Foramen Ovale</i> Permeável: 15-35%
Válvula aórtica bicúspide: 0,5%-2%
Todas as outras cardiopatias congênitas: 0,4%
<ul style="list-style-type: none"><li>• Defeito no septo auricular: 0,09%</li><li>• Defeito do septo ventricular: 0,08%</li><li>• Tetralogia de Fallot ou Tronco arterioso: 0,02%</li></ul>

Relativamente à influência do sexo e idade no FOP, de acordo com um estudo onde foram realizadas autópsias em 965 corações, tendo sido excluídas crianças com idade inferior a 1 ano de idade, (uma vez que, o FO fecha anatomicamente na maioria dos indivíduos durante o primeiro ano de vida), concluiu-se que tanto a prevalência como o tamanho do FOP eram semelhantes em ambos os sexos. Constatou-se também que, a sua prevalência diminui progressivamente com a idade. Desde 34% aos 30 anos, para 25% entre os 30 e os 80 anos, para, por fim, 20% na faixa etária de idades superiores a 80 anos (17). Por último, neste mesmo estudo baseado em autópsias, de entre os pacientes com FOP, o tamanho médio aumentou progressivamente com a idade, de 3,4mm até aos 10 anos de idade a 5,8 mm na 10ª década de vida. Esta tendência pode refletir uma seleção do tamanho, isto é, defeitos maiores permanecem enquanto defeitos mais pequenos, encerram espontaneamente (17).

No que diz respeito às possíveis diferenças do FOP entre grupos raciais e étnicos, foi realizado um estudo, através de ETE a um grupo de 630 pacientes que sofreram um AVC criptogénico, dos quais 45% eram de raça caucasiana, 35% de raça negra, 17% hispânicos e os restantes 3% de outras raças. Através de este estudo conclui-se que, a sua prevalência não varia consideravelmente com a raça, porém, indivíduos caucasianos e hispânicos estão mais propensos a ter um FOP de maiores dimensões, tal como, um maior grau de shunt quando

comparados aos de raça negra. Deste modo, indivíduos de raça negra têm uma menor propensão a ter um FOP que anatomicamente predisponha a embolia paradoxal, já entre a raça caucasiana e hispânica não foram encontradas diferenças significativas (18).

Por último, a prevalência de FOP é superior em pacientes com AVC criptogénico, comparativamente a pacientes sem antecedentes pessoais de AVC criptogénico, particularmente aqueles com idade inferior a 55 anos, no qual o FOP é mais provável que desempenhe um papel preponderante na sua causa. De facto, aproximadamente 40% dos AVC isquémicos em adultos com idade inferior a 55 anos são de carácter desconhecido. Em um estudo com 581 pacientes jovens (idade média de 42 anos) com AVC criptogénico, 37% tinham apenas FOP isolado e 9% tinham FOP associada a aneurisma do septo interauricular (ASI) (19). Verificou-se uma prevalência semelhante de FOP (39%) num outro estudo baseado em 250 pacientes mais velhos (idade média de 59 anos) com AVC criptogénico (20). Adicionalmente, pacientes com AVC criptogénico tinham FOP com dimensões consideravelmente superiores, quando comparados a pacientes com AVC de causa conhecida.

## Capítulo 4: Mecanismos e Patofisiologia

### 4.1 Embriologia do FOP

A aurícula primitiva é única e inicia a sua divisão em AD e AE no final da 4ª semana de gestação, pela formação, subsequente modificação e fusão de 2 septos - o SP e o SS. O desenvolvimento deste septo interauricular (SIA) é complexo, como é evidenciado na figura 2. (21)

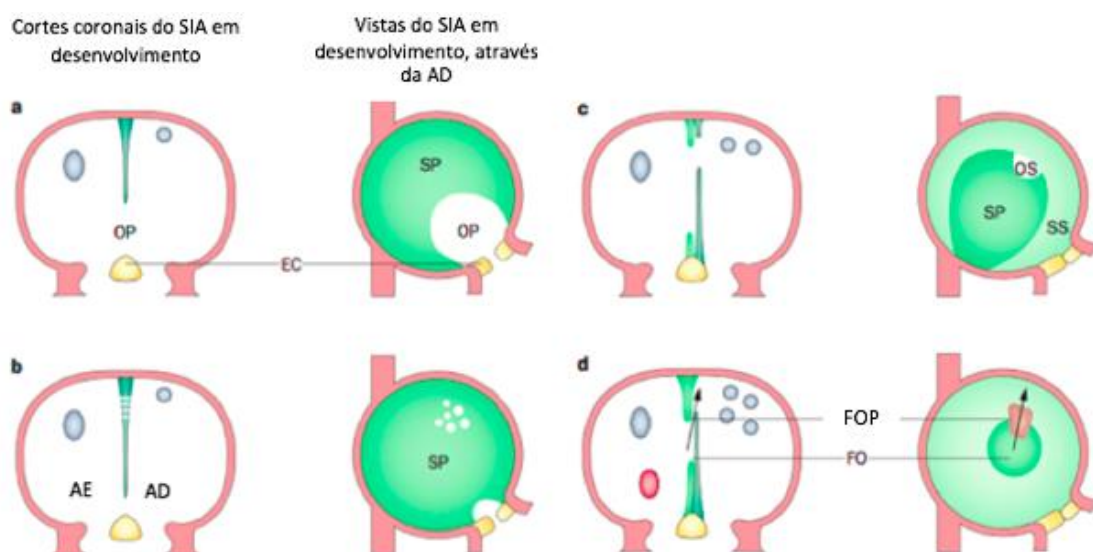


Figura 2: Desenvolvimento do SIA *in utero*. a: crescimento do SP a partir do teto da aurícula primitiva. b: desenvolvimento de fenestrações no SP. c: desenvolvimento do SS através de invaginação das paredes da aurícula. O OS funciona como condutor para shunt direita-esquerda de sangue oxigenado. d: na borda anterosuperior do FO, os SP e SS permanecem sem fusão, o que constitui um FOP. A seta indica o fluxo sanguíneo da AD para a AE através do FOP. Abreviações da figura: EC= coxim endocárdico; FO= *foramen ovale*; AE= aurícula esquerda; OP= *ostium primum*; OS=*ostium secundum*; FOP= *foramen ovale permeável*; SP= *septum primum*; AD= aurícula direita; SS= *septum secundum*. Adaptado de Calvert *et al.* (22).

Inicialmente, o SP, uma fina membrana em forma de meia lua, cresce no teto da aurícula primitiva em direção aos coxins endocárdicos que se encontram em fusão, dividindo parcialmente a aurícula comum em duas partes. Os coxins endocárdicos formam-se nas paredes dorsal e ventral do canal auriculoventricular, estes aproximam-se e fundem-se, dividindo o canal auriculoventricular em dois lados, direito e esquerdo. O SP, à medida que cresce, forma uma grande abertura, o *ostium primum* (OP), entre a sua borda livre e os

coxins endocárdicos, o qual funciona como um desvio que possibilita a passagem do sangue da AD para a AE (9,21) .

Ao encerramento completo do OP antecede, o desenvolvimento de fenestrações, produzidas por apoptose, na parte central do SP, que se fundem dando origem ao *ostium secundum* (OS). Esta estrutura substitui o OP, garantindo que uma corrente de sangue oxigenado, vindo da veia umbilical, passe da AD para a AE, evitando assim a circulação pulmonar fetal (9,21).

Uma estrutura em forma de crescente, o SS, desenvolve-se a partir de uma invaginação da parede da aurícula, como tal, trata-se de um “falso” septo e qualquer punção transeptal através desta estrutura mais tarde na vida, em teoria, sairá do coração podendo causar um tamponamento cardíaco. O SS cresce em sentido descendente, imediatamente à direita do SP, sobrepondo-se gradualmente ao OS e formando uma divisão incompleta, chamada de FO. Este FO é constituído exclusivamente pelo SP. Os dois septos acabam por se fundir nas zonas onde existe sobreposição, inclusive ao redor das bordas da FO, excetuando a borda antero-superior do FO (adjacente à raiz da aorta), onde eles permanecem separados. Este túnel, ou “válvula com aba”, permite a passagem de sangue da direita para a esquerda necessária para a circulação fetal normal (22).

Ao nascimento, a pressão na AD e a resistência vascular pulmonar diminuem à medida que as arteríolas pulmonares se abrem em resposta à entrada de oxigénio nos alvéolos. A pressão da AE também aumenta, uma vez que, a quantidade de sangue que retorna dos pulmões aumenta. Um destes mecanismos, ou mesmo ambos, podem resultar no encerramento do FO (9).

A fusão do SP e SS, que revestem o túnel do FOP, não acontece na totalidade da população. A causa subjacente à falha no encerramento do FO, é ainda hoje desconhecida, porém, tanto fatores familiares como genéticos poderão ser relevantes. Esta hipótese foi sugerida por um estudo que comparou, através da realização de um DTC da artéria cerebral média, um grupo de 62 pacientes com idade inferior a 60 anos que sofreram um AVC isquémico, a um grupo composto por irmãos da população inicial com idades semelhantes (diferença máxima de 10 anos) e do mesmo sexo. Concluiu-se então que a prevalência de FOP em irmãs de pacientes com FOP foi de 77%, já no caso de irmãs de pacientes sem FOP foi de apenas 25%. No sexo masculino não foi observada qualquer associação, sendo esta relação, então, sexo dependente (23).

## 4.2 Anatomia do FOP

Geralmente, a não fusão do SP e SS ocorre na borda superior da fossa oval.

Em estudo baseado em autópsias, o tamanho do FOP em adultos varia de 1 a 19 mm, sendo o tamanho médio de 4,9 mm (17). Estas medidas representam o diâmetro máximo da abertura (definida como a sonda de diâmetro máximo que é capaz de atravessar o FOP no momento da autópsia) entre o SS e o SP e é diferente da altura de separação do SP e SS visto na ETE (12).

Tem sido demonstrada uma associação de FOP de maiores dimensões a um risco aumentado de um primeiro AVC. Todavia, outras características do FOP, incluindo o grau de *shunt*, a passagem de sangue durante o repouso comparada com a passagem após a realização da manobra de Valsalva (consiste numa expiração forçada contra a glote fechada, impedindo, dessa forma, a saída de ar), e algumas particularidades anatômicas do FOP ou da AD, têm sido relatadas em alguns estudos como responsáveis por um aumento do risco de AVC e pela ocorrência de AVC recorrentes, no entanto, os resultados são inconsistentes. A anatomia do FOP é altamente variável, assim o tamanho e a morfologia são fatores importantes para a seleção do dispositivo mais adequado a utilizar quando se opta pelo seu encerramento (12).

As associações anatômicas do septo e da AD que poderão estar implicadas num aumento do risco de AVC são o ASI, bem como, remanescentes embriológicos, nomeadamente a válvula de Eustáquio e a rede de Chiari (12).

O ASI é uma redundância do SIA e tem sido definido como uma protrusão aneurismática para a AD ou AE superior a 10 mm além do plano do SIA medido por ETE, contudo, alguns grupos propõem critérios mais rígidos, sendo necessária uma largura da base do aneurisma de pelo menos 15 mm (22). O segmento aneurismático móvel fica assente no SP, podendo causar a retração desta estrutura resultando em um *shunt* direita-esquerda abundante. O ASI é pouco frequente em adultos, tendo dois estudos, que utilizaram como método de diagnóstico o ETE, demonstrado prevalências entre 2,2 e 4%(24,25). *Mattioli et al.*, realizaram um estudo no qual concluíram que a prevalência de ASI era de 27,7% no grupo de pacientes que sofreram um evento isquémico e que não apresentavam alterações nas carótidas, nestes pacientes com ASI foi possível encontrar um FOP em 69,2% dos mesmos (26). Adicionalmente, FOP de maiores dimensões são mais frequentes em pacientes com ASI do que naqueles em que este não está presente (27).

A válvula de Eustáquio é, tal como o FO, uma estrutura importante na manutenção da circulação fetal, localiza-se na junção da veia cava inferior e da AD, que tipicamente não apresenta nenhuma ligação a outras estruturas (14). A rede de Chiari é uma estrutura móvel e fenestrada que, consiste numa rede de estruturas filamentosas e fibras localizadas na AD que têm origem na região da válvula de Eustáquio e da válvula de Thebesius no orifício da veia

cava inferior, com ligação à parede superior da AD ou ao SIA. Estas estruturas por norma não são clinicamente relevantes. Ainda assim, uma válvula de Eustáquio proeminente ou uma rede de Chiari podem, na idade adulta, manter o padrão do fluxo embriológico da AD com o sangue vindo da veia cava inferior a ser preferencialmente direcionado para o SIA (28). Consequentemente, podem favorecer a persistência do FOP, a formação de um ASI, assim como, a ocorrência de fluxo através do FOP, facilitando indiretamente a ocorrência de uma embolia paradoxal. A associação entre a rede de Chiari e o FOP foi ilustrada num estudo de revisão que teve por base 1436 pacientes que foram referenciados para ETE. Da população em estudo, a rede de Chiari estava presente em 2%, destes 83% apresentavam FOP e 24% ASI. Por fim, mostrou-se também que a rede de Chiari era mais comum em pacientes que realizaram a ETE devido a um AVC criptogénico, quando comparado com pacientes avaliados por outras causas (29).

## Capítulo 5: Manifestações clínicas

### 5.1. AVC Criptogénico

O AVC criptogénico é geralmente definido como um AVC de causa desconhecida mesmo após a realização de uma investigação diagnóstica extensa e exaustiva do seu estudo etiológico, implicando equipas multidisciplinares, em que a neurologia, a medicina interna e a imagiologia têm papéis centrais. No estudo da causa do AVC é importante a exclusão de outras causas, tal como, o ateroma da aorta e da carótida, a disseção da carótida, a fibrilhação auricular, assim como, a hemorragia intracerebral e as lesões ocupantes de espaço (22).

Múltiplos estudos evidenciam uma associação entre a presença de um FOP e a ocorrência de um AVC criptogénico, enquanto outros questionam esta relação. A questão assume a relevância que os números lhe conferem, cerca de 25% da população tem um FOP e cerca de 40% dos AVC isquémicos têm etiologia indeterminada, sendo estes mais comuns em pacientes jovens, assim o FOP é um mecanismo apelativo para a sua explicação (22).

Atribuir à presença de um FOP o papel de causador inicial de um AVC é altamente desafiador por duas razões principais, são elas o facto de o FOP ser um achado muito prevalente na população em geral e a existência de múltiplas situações capazes de provocar um AVC (14). O estudo *Risk of Paradoxical Embolism* (RoPE) ajudou a resolver esta questão. Nesta meta-análise, foram incluídos quase 3.000 pacientes de 12 estudos independentes e foram associados à deteção de um FOP os seguintes fatores: faixa etária mais jovem, evidência radiográfica de enfarte cortical e ausência de fatores de risco vasculares tradicionais (hipertensão, diabetes, história prévia de AVC / acidente isquémico transitório (AIT) e tabagismo). Os dados sugerem assim que, quanto menos fatores de risco tradicionais estiveram presentes, maior a probabilidade de o AVC ter sido provocado por um FOP. Com igual importância, o estudo também demonstrou que quanto maior a probabilidade de o AVC ter sido provocado pelo FOP, menor o risco de AVC recorrente (31).

Embora a associação entre um FOP e o AVC criptogénico esteja estabelecida, é relevante referir que estudos que acompanham pacientes com FOP sem AVC não demonstraram que estes tivessem um risco superior de desenvolver um AVC isquémico. Essas observações sugerem, portanto, que múltiplos fatores biológicos e genéticos têm um papel preponderante no desenvolvimento de AVC em pacientes com FOP (14).

Quando está presente um FOP, existem vários marcadores que estão associados a um risco acrescido de desenvolver um AVC, em particular, as dimensões do FOP e do *shunt*, a

presença de *shunt* espontâneo em repouso (sem manobra de Valsalva), a separação entre o SP e o SS superior a 5 mm e a presença de ASI (11).

O principal mecanismo proposto para a associação de AVC ao FOP é a embolia paradoxal, descrita pela primeira vez em 1877 por Connhein, já documentado múltiplas vezes em autópsias e estudos ecocardiográficos (30). Este fenómeno ocorre quando um trombo venoso passa diretamente para a circulação sistémica arterial, sem atravessar a rede capilar, através de um *shunt* direita-esquerda, normalmente um FOP. Contudo, o fenómeno exato permanece controverso, pelo que, outros mecanismos têm sido propostos para implicar o FOP em fenómenos cardioembólicos. O aumento da vulnerabilidade auricular a arritmias com potencial embolígeno (flutter auricular e fibrilhação auricular) é uma das propostas (32). No entanto, esta relação permanece incerta, pois os resultados do estudo CRYSTAL AF mostraram que o desenvolvimento subsequente de fibrilhação auricular (após 3 anos) em pacientes com AVC criptogénico não estava relacionado à presença de FOP (33). Adicionalmente, a formação local de trombos e a hipercoagulabilidade associada ao FOP são também hipóteses (11). Por fim, um mecanismo alternativo surgiu quando avaliações recentes do perfil proteómico demonstraram diferenças na expressão de proteínas em pacientes com FOP e AVC após o encerramento endovascular do FOP, sugerindo, desta forma, um efeito protetor do encerramento do FOP (34).

## 5.2. Enxaqueca

Enxaqueca é uma condição neurológica crónica bastante comum, que pode resultar em uma acentuada limitação funcional, até a recuperação total ser atingida. De facto, um número significativo de pacientes vê a sua rotina diária afetada, podendo ser necessário faltar ao trabalho ou à escola devido à sintomatologia associada a esta patologia (35). Aproximadamente 6% dos homens e 18% das mulheres entre os 20 e os 64 anos de idade têm enxaqueca, com um pico de incidência na meia-idade sendo menos frequente na adolescência e após os 60 anos de idade (36). Uma mistura de estímulos ambientais e de fatores hereditários foram sugeridos como necessários para desencadear uma enxaqueca, por exemplo, atividades que provocam a manobra de Valsalva, tal como, o exercício físico extenuante o qual é uma das causas mais comuns. A enxaqueca caracteriza-se como uma cefaleia unilateral, muitas vezes pulsátil com outros sintomas associados como, a fotofobia, náuseas, fonofobia e aura podendo variar em intensidade, frequência e duração (35,37). A aura está presente em cerca de um quarto a um terço dos pacientes e consiste num fenómeno neurológico focal de natureza principalmente visual, podendo também ser motor ou sensorial, que normalmente precede a enxaqueca, ainda que em um número razoável de pacientes ocorram simultaneamente (35).

A teoria vasoespástica de Wolff como justificção para a ocorrência de enxaquecas foi aceita durante cerca de 50 anos. Esta defendia que eram as mudançs no fluxo sanguíneo cerebral as responsáveis por estes sintomas, ou seja, que durante a aura ocorria vasoconstrição e que durante a dor vasodilatação. Contudo, recentemente esta abordagem foi rejeitada tendo-se definido como mecanismo patológico responsável pela enxaqueca um fenómeno denominado depressão cortical alastrante. Este fenómeno consiste numa onda de despolarização cortical capaz de causar tanto excitação como inibição da atividade neuronal (35).

Uma revisão sistemática baseada em 18 artigos, realizada em 2008, demonstrou uma elevada prevalência de enxaqueca em pacientes com FOP, assim como uma elevada prevalência de FOP em pacientes com enxaqueca. Esta forte ligação mostrou estar presente tanto nos casos de enxaqueca com aura, como naqueles sem aura. (38). Mais recentemente, em 2015, realizou-se uma meta-análise com base em 21 artigos, 5572 indivíduos, na qual se verificou uma associação significativa na prevalência de enxaqueca com aura e FOP relativamente ao grupo controlo. Esta associação existe também nos pacientes com enxaqueca com/sem aura, porém não demonstrou ser verdade para aqueles que apresentam enxaqueca sem aura (39). Por outro lado, existem ainda estudos que não comprovam esta hipótese, nomeadamente, um estudo de caso controlo com um total de 288 participantes que concluiu que não existia um aumento de FOP em indivíduos com enxaqueca em comparação com os controlos (40). Não obstante, existe um nível mais elevado de evidência que defende esta associação entre o FOP e a enxaqueca com aura, do que para a refutar, sendo que, o mesmo não se aplica às enxaquecas sem aura uma vez que neste caso a evidência é ainda limitada (35).

Ainda assim, não existe um mecanismo fisiopatológico que explique a associação entre o FOP e a enxaqueca, mas existem duas teorias mais relevantes. A primeira teoria baseia-se no facto de o *shunt* direita-esquerda criado pelo FOP, permitir a passagem de microembolos e metabólitos, os quais normalmente são removidos na passagem pelos pulmões, para circulação sistémica, resultando na irritação do nervo trigémio e da rede vascular. Normalmente a serotonina também é metabolizada pela monoaminoxidase, presente nos pulmões, a qual, quando o sangue atravessa o *shunt*, evitando assim a circulação pulmonar, aumenta a ativação e agregação plaquetar em resposta à serotonina pelo que pode ser responsável pela enxaqueca e pela aura. A segunda hipótese consiste na hipoxia transitória provocada pelo *shunt* direita-esquerda, o que aumenta a expressão do ativador de plasminogénio, o qual por sua vez suprime a fibrinólise, elevando a possibilidade de formar um microembolo paradoxal, podendo ser o estímulo causador da enxaqueca em alguns indivíduos (37).

### 5.3. Síndrome da Platipenia-Ortodeoxia

A síndrome da platipenia-ortodeoxia é um distúrbio raro, que consiste num fenómeno denominado ortodeoxia definido como um agravamento dos índices de oxigenação do sangue arterial (hipoxemia), traduzido semiologicamente por platipenia em que o paciente refere agravamento da dispneia na mudança da posição de decúbito ventral ou dorsal para ortostatismo (9). Desde o período em que *Burchell et al.* descreveu esta rara síndrome, há mais de meio século, não foram relatados mais de 50 casos na literatura (41) .

O mecanismo fisiopatológico responsável pela natureza posicional do *shunt* não se encontra totalmente esclarecido. Na platipenia-ortodeoxia, não há, tipicamente, aumento da pressão arterial pulmonar, no entanto, em ortostatismo, há um ou até vários fatores anatómicos e funcionais, capazes de alterar a direção do fluxo fisiológico. Deste modo, dois componentes são essenciais para que esta síndrome ocorra, um componente anatómico e outro funcional. O componente anatómico consiste num *shunt* interauricular, como o FOP, um defeito do SIA ou um ASI ou então um *shunt* intrapulmonar, que ocorre por exemplo na síndrome hepatopulmonar e nas malformações arteriovenosas pulmonares muitas vezes presentes em pacientes com cirrose. O segundo componente, o funcional, é aquele que promove uma deformação na cavidade auricular, o qual pode surgir quando o indivíduo altera da posição de decúbito para o ortostatismo (41).

O diagnóstico de uma síndrome da platipenia-ortodeoxia por FOP centra-se na realização do teste de Tilt como monitorização gasométrica seriada, isto é, medição da saturação de O<sub>2</sub> arterial em diferentes posições, e um ETE com contraste de forma a se poder observar o *shunt* intra-cardíaco (11).

### 5.4. Síndrome de Descompressão

A causa mais comum da síndrome de descompressão é o mergulho, não obstante, esta condição foi também evidenciada em pilotos que voam a elevadas altitudes e em astronautas enquanto se movem do nível do mar para o ambiente de baixa pressão presente no espaço exterior (42,43).

Foi descrita pela primeira vez, em 1986, a hipótese de que um *shunt* direita-esquerda poderia ser a causa de uma embolia gasoso paradoxal em mergulhadores por Wilmshurst (44).

A síndrome de descompressão pode ocorrer quando ao longo da subida até à superfície durante a prática de mergulho em profundidade se libertam bolhas de azoto como consequência da redução da pressão. Após vários episódios de submersão, são formadas, no sistema venoso, bolhas de azoto que ficam retidas nos capilares pulmonares sem produzirem qualquer sintoma. Contudo, em pacientes com comunicações interauriculares, o aumento da pressão arterial pulmonar e o aumento retrógrado de pressão no coração direito, secundárias à embolia pulmonar por bolhas de azoto, parecem ser os possíveis responsáveis pelo *shunt* direita-esquerda 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 por norma desenvolvem-se num curto espaço de tempo, porém podem demorar horas (44).

Em 2004 foi realizado um estudo em 230 mergulhadores, tendo-se utilizado como meio de diagnóstico e de avaliação da dimensão do FOP o ETE com contraste. Do total dos participantes, 27% apresentavam um FOP, o qual está associado a um risco absoluto de sofrer cinco eventos major de descompressão a cada  $10^4$  mergulhos, um risco cinco vezes superior ao dos mergulhadores sem FOP. Com este estudo concluiu-se também, que um FOP de pequenas dimensões é equivalente à ausência do mesmo, no que concerne à ocorrência da síndrome de descompressão, contudo em um FOP de maior tamanho o risco foi superior ao estimado (45). Para além da dimensão do FOP, um outro estudo evidenciou que a presença de *shunt* em repouso e a presença de ASI também podem estar associadas a um risco mais elevado de ocorrência desta síndrome (46).

## Capítulo 6: Meios complementares de diagnóstico

O FOP permite a passagem do sangue da AD para a AE sempre que a pressão na AD excede a pressão na AE, esta situação pode ocorrer fisiologicamente durante um ciclo cardíaco (principalmente no final da sístole) ou através da realização de atividades que aumentem a pressão no lado direito do coração (como o esforço que ocorre durante a defecação ou a micção e ao tossir). Desta forma, o diagnóstico é feito a partir da visualização da abertura do FOP e o consequente *shunt* direita-esquerda, sendo os meios complementares de diagnóstico mais utilizados o ETT, o ETE e o DTC (12). O ETT e o DTC com injeção intravenosa de contraste, permitem a identificação fisiológica do FOP através da presença de microbolhas na circulação sistêmica, as quais na ausência do FOP seriam filtradas pela circulação pulmonar. Porém, apesar do DTC poder ser utilizado para facilitar o diagnóstico, entre nós, é pouco utilizado, sendo o ETE, também com injeção intravenosa de contraste, o exame *gold-standard* para o diagnóstico do FOP, facultando a visualização direta da anatomia do FO (14).

### 6.1. Ecocardiograma Transtorácico

O ETT é, por norma, o meio complementar de diagnóstico realizado na avaliação inicial da suspeita de um FOP, nomeadamente o ETT com contraste, em particular, a solução salina agitada com microbolhas, dado que, o doppler colorido deteta apenas 5-10% dos *shunts* auriculares. Durante o exame utiliza-se habitualmente o plano apical de 4 câmaras e o plano subesternal (de forma a, visualizar o coração por completo), devendo ser efetuado tanto em repouso como durante a realização de determinadas manobras que aumentam a pressão na AD (manobra de Valsalva e ao tossir), para assim aumentar a sensibilidade do diagnóstico. É considerado diagnóstico de *shunt* intra-cardíaco, o aparecimento de uma microbolha no lado esquerdo do coração durante os três primeiros ciclos cardíacos após a opacificação do lado direito, como evidenciado na figura 3. Na maioria dos pacientes o aparecimento de microbolhas após o terceiro ciclo cardíaco corresponde a um *shunt* intrapulmonar, no entanto, esta distinção entre *shunt* intra-cardíaco e *shunt* intrapulmonar é muitas vezes complicada (11,14).

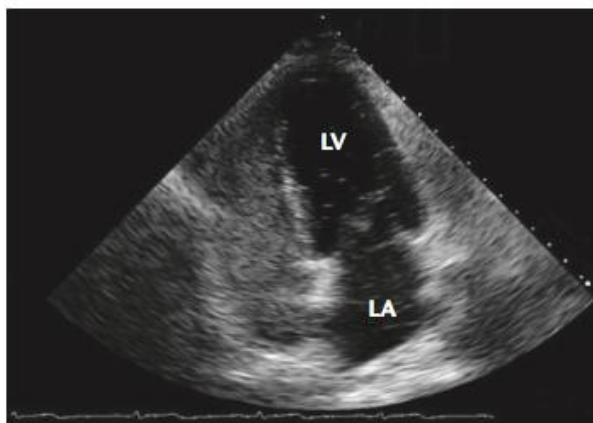


Figura 3: Identificação do FOP através do ETT com injeção de contraste. As câmaras cardíacas direitas encontram-se completamente opacificadas pelo contraste, e estão presentes tanto na AE como no VE microbolhas. Abreviações da figura: LV= ventrículo esquerdo. LA= aurícula esquerda. Retirado de (12).

O número de microbolhas que atravessa o FOP permite quantificar o grau de *shunt*, porém muitos autores discordam relativamente a qual o melhor método para quantificar o grau de severidade, uma vez que, estes variam significativamente devido a diversos fatores, tais como, o número de microbolhas injetadas, a velocidade da injeção, a via de injeção escolhida e a qualidade da manobra de Valsalva (47). Ao invés de contabilizar o número de microbolhas, é possível classificar a severidade do FOP através da opacificação completa, opacificação quase completa ou ligeira opacificação da câmara esquerda. Não obstante, considera-se que quanto maior o número de bolhas ou o grau de opacificação, maior a probabilidade de embolia paradoxal (48).

Para além da deteção do FOP, o ETT, permite também a exclusão de ASI e, quando é utilizado o doppler colorido, ajuda ainda na determinação da direção do *shunt* e da presença de uma ou mais fenestrações (11).

A principal limitação ao ETT é a relativa baixa sensibilidade quando comparado com o ETE, adicionalmente, a definição do ETT em estudos detalhados do SIA é também inferior à do ETE (11).

## 6.2. Doppler Transcraniano

O DTC é uma técnica não invasiva que pode ser utilizada na avaliação inicial do FOP em ambulatório, através dela obtém-se uma imagem semelhante à demonstrada na figura 4 (14).

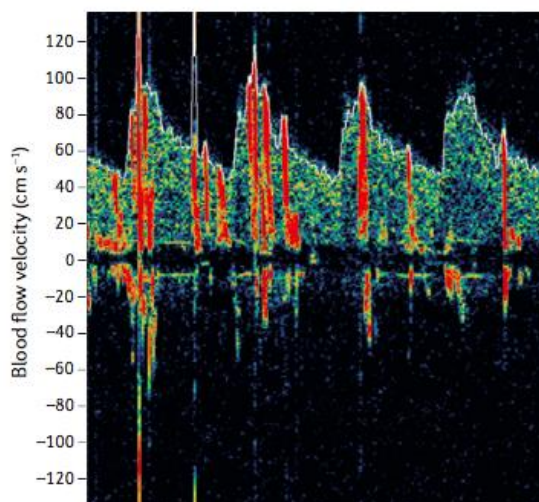


Figura 4: Identificação de um FOP através do DTC (com injeção de contraste). A sonda é colocada no crânio, de forma a detetar fluxo na artéria cerebral média direita ou esquerda. Os sinais são indicativos da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria a cada ciclo cardíaco. Os picos verticais, a laranja, correspondem à passagem de microbolhas sobre um fluxo sanguíneo normal, a verde e azul. O eixo vertical corresponde à velocidade do fluxo sanguíneo arterial. Retirado de (12).

Este exame apresenta uma elevada sensibilidade, apesar de uma especificidade inferior à do ETT (49). O DTC regista a passagem de microbolhas na circulação cerebral após a injeção de contraste salino agitado no sistema venoso. É recomendado, na realização deste procedimento a utilização preferencial da artéria cerebral média, assim como, no caso de não serem detetadas microbolhas em repouso, repetir o exame usando a manobra de Valsalva, sendo que o contraste deve ser inserido 5 segundos antes desta manobra. O diagnóstico estabelece-se 40 segundos após a injeção do contraste, utilizando a seguinte escala (permitindo a quantificação do *shunt*): 0 microbolhas (resultado negativo), 1-10 microbolhas, mais de 10 microbolhas sem opacificação e total opacificação, o que corresponde a um agregado de microbolhas onde não é possível identificar uma bolha única (50). As principais limitações deste método de diagnóstico são a incapacidade de distinguir entre um *shunt* direita esquerda intra-cardíaco e extra-cardíaco e o facto de não fornecer informação anatómica relativamente ao FOP (50).

### 6.3. Ecocardiograma Transesofágico

A realização do ETE com doppler colorido e com contraste, efetuada tanto em repouso, como nas situações que aumentam a pressão na AD, deve ser considerada quando, o ETT não detetou um FOP ou o seu resultado é inconclusivo e, apesar disso, a suspeita clínica de FOP permanecer bastante forte (11). O ETE permite uma visualização detalhada das diferentes estruturas do FO, o seu diâmetro, comprimento, assim como, o número e localização de outros possíveis defeitos cardíacos associados, tais como, a válvula de Eustáquio proeminente, a rede de Chiari ou o ASI, oferecendo uma resolução de imagem marcadamente superior (14). O ETE é a técnica in vivo com maior sensibilidade no diagnóstico do FOP, sendo a sensibilidade e a especificidade de aproximadamente 100% quando é realizada a injeção intravenosa de contraste salino injetado (51). De facto, a prevalência de FOP foi de 24,3% num estudo que utilizou como meio de diagnóstico o ETE, uma prevalência muito semelhante à relatada em um estudo com base em autópsias (16,17).

O diagnóstico de um FOP através do ETE pode ser feito a partir do doppler colorido, como demonstrado na figura 5, embora mais raro, ou então, a partir da injeção de contraste salino agitado, quando estão presentes uma a cinco bolhas na AE nos primeiros três ciclos cardíacos, após a opacificação da AD, como evidenciado na figura 6 (14,52,53). Contrariamente ao ETT, o ETE permite a visualização direta das veias pulmonares, o que possibilita a distinção *shunt* intrapulmonar de um FOP (14). Não existe ainda consenso relativamente à classificação dos graus de severidade do *shunt*, segundo *González-Alujas et al.*, a severidade do *shunt* é considerada leve quando existem menos de 10 microbolhas, moderada na presença de 10-20 microbolhas e severa nos casos de mais de 20 microbolhas (54).

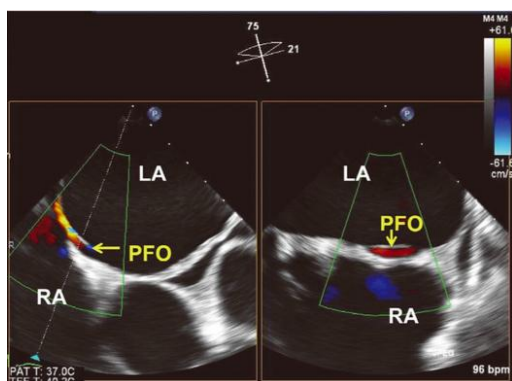


Figura 5: ETE com doppler colorido, onde se visualiza um *shunt* direita esquerda através do FOP. Abreviações da figura: LA= aurícula esquerda; PFO= *foramen ovale* permeável; RA= aurícula direita. Retirado de (14).



Figura 6: ETE com injeção de contraste salino agitado, onde se visualizam microbolhas a atravessar o FOP em direção à AE. Abreviações da figura: LA= aurícula esquerda; PFO= *foramen ovale* permeável; RA= aurícula direita. Retirado de (14).

Dada a visualização detalhada que é possível através do ETE, este é muito útil antes de qualquer intervenção de encerramento do FOP, assim como, durante o encerramento, uma vez que o ETE, oferece uma monitorização direta do procedimento, assegurando a posicionamento correto do implante e evitando sua possível interferência com outras estruturas ou outras complicações. Permite de igual modo, uma medição do tamanho do túnel, assim como uma avaliação das características do mesmo, sendo relevante na tomada de decisão do tamanho do implante a utilizar e no caso de túneis bastante tortuosos (11).

É de ressaltar que, apesar de o ETE ser o exame de eleição no diagnóstico do FOP, é um exame semi-invasivo, durante o qual o paciente necessita por norma de sedação ou anestesia. Esta constitui a sua principal limitação, uma vez que, a manobra de Valsalva e os restantes procedimentos que aumentam a pressão na cavidade direita são mais difíceis de realizar, podendo levar a falsos negativos, apesar de estes serem raros. Como alternativa, por vezes, exercer pressão no abdómen pode aumentar a pressão nas câmaras direitas, porém a sensibilidade não é tão alta como quando são utilizadas as manobras (11).

## Capítulo 7: Tratamento

### 7.1. FOP e AVC Criptogénico

Em 2014, a American Heart Association (AHA) juntamente com a American Stroke Association (ASA) sugeriram, baseados na evidência, guidelines para o tratamento de pacientes com FOP e AVC, os quais se encontram descritos na tabela 2.

Tabela 2 Guidelines da AHA juntamente com a ASA para o tratamento de AVC em pacientes com FOP. Adaptado de *Kernan et al.*(55)

- Para pacientes com AVC isquémico ou acidente isquémico transitório e FOP que não fazem terapêutica anticoagulante recomenda-se iniciar terapia antiplaquetária (classe I; nível de evidência B);
- Não existem dados suficientes para estabelecer se a terapia anticoagulante é equivalente ou superior à aspirina na prevenção secundária de AVC em pacientes com FOP (classe IIb; nível de evidência B);
- Em pacientes com FOP e trombose venosa profunda, poderá considerar-se o encerramento percutâneo do FOP, consoante o risco de recorrência de trombose venosa profunda (classe IIb; nível de evidência C);
- Para pacientes com AVC isquémico criptogénico ou acidente isquémico transitório e um FOP sem evidência de trombose venosa profunda, não existem dados suficientes que suportem o encerramento do FOP (classe III; nível de evidência A).

#### 7.1.1. Tratamento Médico

Atualmente, recomenda-se a realização de uma terapia antiplaquetária a todos os doentes com FOP que sofreram um AVC criptogénico (na ausência de outras indicações médicas que impliquem a utilização de anticoagulantes), uma vez que, a principal hipótese para a ocorrência de um AVC na presença de um FOP baseia-se na embolia paradoxal ou na embolização de um trombo formado na AE. Apesar de não existir um benefício provado do uso da terapia antiplaquetária nestes casos, dada a segurança (já que existe um risco amplamente observado de hemorragia com o uso de anticoagulantes) e a eficácia já demonstrada no seu uso, no tratamento de AVC em geral, esta permanece a terapia *standard* para estes doentes (14).

São poucos os estudos randomizados que comparam o uso de antiagregantes plaquetários (como a aspirina) com o uso de anticoagulantes (como a varfarina) na prevenção secundária do AVC. Em 2001, o estudo WARSS (*Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study*),

multicêntrico, duplamente-cego e randomizado, analisou 2206 pacientes que tinham sofrido um AVC previamente, independentemente de serem portadores de FOP, e comparou o efeito da varfarina (INR 1,4-2,8) com a aspirina (325 mg diariamente). Após dois anos de seguimento, não se observaram diferenças significativas entre os dois métodos de tratamento na prevenção do AVC isquêmico, hemorragia major ou morte (56). O estudo PICCS (*PFO In Cryptogenic Stroke Study*), é uma sub-análise do estudo WARSS realizada um ano depois deste. Foram selecionados os indivíduos que tiveram um AVC criptogénico e apresentavam simultaneamente o FOP, e de seguida randomizados para tomarem ou varfarina (INR 1,4-2,8) ou aspirina (325 mg diariamente). Quanto à recorrência de eventos isquémicos, não se observaram diferenças após os dois anos de seguimento. No entanto, a taxa de hemorragias minor foi superior com a varfarina, não havendo diferença significativa relativamente ao risco de hemorragia major, pelo que, é importante a monitorização da terapia com varfarina (20).

*Shariat et. al* realizaram um estudo simples-cego, randomizado e com uma amostra pequena, onde participaram 44 indivíduos com AVC criptogénico e cuja presença de FOP foi confirmada através de ETE e DTC com contraste. Estes pacientes foram randomizados de forma a um grupo tomar varfarina (INR 2-3) e o outro grupo tomar aspirina (240 mg diariamente), tendo sido acompanhados nos 18 meses seguintes. Os resultados permitiram concluir que não existiam diferenças significativas na recorrência de eventos isquémicos, na taxa de mortalidade e nos efeitos adversos dos fármacos dos dois grupos (57).

Apesar dos dados fornecidos pelo estudo PICCS, assim como, por outros estudos sugerirem que não existe benefício no uso de anticoagulantes quando comparados ao uso de aspirina, estes estudos não são capazes de avaliar esta questão por completo (20). Como tal, não está clara a superioridade da terapia com antiagregantes plaquetários ou da terapia com anticoagulantes para pacientes com FOP e AVC. Os antiagregantes plaquetários poderão ser os mais apropriados dado o seu risco bastante baixo de recorrência de AVC, assim como, o risco cumulativo de complicações hemorrágicas em pacientes jovens anticoagulados ao longo da sua vida. O papel dos novos anticoagulantes orais na prevenção do AVC criptogénico está atualmente sob investigação, estes resultados poderão fornecer informações adicionais sobre o tratamento médico destes pacientes (12).

### 7.1.2. Encerramento Percutâneo

*Mills e King* em 1976, foram pioneiros na tentativa de encerramento de um defeito septal por cateter, tendo idealizado uma prótese de disco duplo com fixação por parafuso (58). Esta prótese não teve êxito, então nos anos 80 surgiu a prótese *Clamshell Occluder*, desenvolvida por *Rashkind*, que apesar de utilizada em quase 900 pacientes foi removida dos ensaios clínicos, devido a quebras dos braços dos dispositivos e substituída pelo *CardioSEAL* e posteriormente pelo *StarFLEX* (59).

Na década de 90, a evolução dos dispositivos permitiu uma melhor abordagem do encerramento percutâneo do FOP, iniciando-se com o uso do *Amplatzer PFO Occluder*, desenvolvido e implantado por *Kurt Amplatz*. Posteriormente, surgiu o *PFO Star* e mais recentemente, o *Helex Septal Occluder*. Estes dispositivos foram desenvolvidos para permitir o encerramento do canal interauricular, podendo ser usados na oclusão do FO, no entanto, apenas o *Amplatzer Septal Occluder* tem uma versão específica para o encerramento do FOP (*Amplatzer PFO Occluder*) (59).

Relativamente às complicações deste procedimento, elas podem ocorrer durante a colocação da prótese, incluindo complicações no acesso venoso, embolia gasosa através da bainha transeptal, embolia da prótese e perfuração da parede auricular, com formação de derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. Após o procedimento, pode ocorrer outras complicações, tais como, embolia da prótese, endocardite bacteriana, fratura e deformação dos discos do dispositivo e formação de trombos na sua superfície (59).

No seguimento, recomenda-se a toma de aspirina e clopidogrel durante 1 mês, mantendo a toma apenas da aspirina até ao 6º mês após o procedimento (após este período de tempo a prótese já deverá estar completamente endotelizada). No 1º e 3º mês é feito o controlo através do ETT, no 6º mês realiza-se o ETE, e caso não haja *shunt* residual a aspirina é descontinuada. Quanto à profilaxia da endocardite infecciosa, os pacientes são orientados a mantê-la nos primeiros 6 meses após o procedimento (59).

São três os principais estudos randomizados que comparam o encerramento percutâneo do FOP com o tratamento médico isolado. O primeiro foi o CLOSURE I (*Closure or Medical therapy for cryptogenic stroke with patente foramen ovale*), um estudo multicêntrico, no qual participaram 909 pacientes que foram posteriormente randomizados para tratamento médico isolado ou encerramento com *STARFlex*. O *follow-up* foi efetuado durante um período de 24 meses. Apesar deste dispositivo ter demonstrado baixa incidência de eventos adversos, assim como, uma taxa de oclusão de 86%, o encerramento percutâneo não provou ter benefício significativo comparativamente ao tratamento médico na prevenção de AIT, AVC recorrente ou morte nestes pacientes com idade inferior a 60 anos e eventos isquémicos prévios. A maioria dos AVC recorrentes que ocorreram não estavam relacionados com o FOP (87% no grupo do encerramento percutâneo, 76% no grupo da terapia médica). Adicionalmente, observou-se um risco de 3% complicação vascular maior com o encerramento, tal como, uma taxa de fibrilhação auricular no grupo de encerramento significativamente superior (5,7% no grupo do encerramento percutâneo, 0,7% no grupo da terapia médica) (60).

Os outros dois estudos randomizados relativamente ao encerramento percutâneo do FOP são o PC Trial (*Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism*) e o RESPECT (*Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke*), tendo os dois utilizado o mesmo dispositivo, *Amplatzer PFO Occluder*. O PC Trial randomizou 414 pacientes com AVC criptogénico, AIT ou tromboembolismo periférico para encerramento do FOP ou terapia médica. No acompanhamento, que teve uma duração de 4 anos, não existiram diferenças na ocorrência de morte, AVC não fatal, AIT ou embolia periférica. As taxas de hemorragias e de fibrilhação auricular foram semelhantes nos dois grupos (61).

O RESPECT multicêntrico com 980 participantes sendo selecionados para terapia médica (75% terapia antiagregante plaquetários, 25% terapia anticoagulante) ou encerramento percutâneo. Os pacientes foram seguidos durante 2 anos e meio, no entanto neste período de tempo a exposição à terapêutica não foi semelhante, dado que, a taxa de desistência foi superior no grupo de terapia médica. A recorrência de AVC foi inferior no grupo submetido ao encerramento com um total de 9 pacientes, comparativamente a 16 pacientes no grupo sujeito a terapia médica (62).

É possível concluir que, dos três estudos randomizados já concluídos, nenhum demonstrou um benefício significativo do encerramento percutâneo do FOP.

### 7.1.3. Encerramento Cirúrgico

Atualmente o encerramento percutâneo do FOP, utiliza tanto um método de excelência como obtém resultados igualmente excelentes, tornado o encerramento cirúrgico um procedimento bastante raro nos dias de hoje (11).

Foram vários os estudos que analisaram a relação entre o encerramento cirúrgico do FOP e eventos cerebrovasculares, nomeadamente *Homma et al.* em 1997, descreveram a segurança deste procedimento, no entanto, não conseguiu demonstrar a sua superioridade na prevenção de AVC isquémicos recorrentes. Neste estudo, participaram 28 pacientes com AVC criptogénico e com FOP detetado por ETE, tendo sido todos sujeitos ao encerramento cirúrgico através de toracotomia (por recusa, contra-indicação ou ineficácia do tratamento com varfarina). Após um seguimento de 19 meses, 14% pacientes sofreram eventos neurológicos recorrentes (um AVC e três AIT). Dos pacientes com idade inferior a 45 anos, nenhum sofreu dos eventos referidos anteriormente, porém, 35% dos pacientes com 45 anos de idade ou mais apresentaram eventos isquémicos recorrentes. Assim, os autores concluíram que apesar de o tratamento do FOP ser simples nos pacientes com AVC criptogénico, o seu encerramento não preveniu de forma consistente a recorrência de eventos isquémicos, e esta recorrência é mais comum em pacientes mais velhos (63).

*Devuyt et al.* realizaram um estudo com base em 30 pacientes com AVC e FOP que foram submetidos diretamente a encerramento cirúrgico. Estes pacientes eram mais novos (tendo todos idade inferior a 60 anos), e preenchiam pelo menos dois dos quatro critérios seguintes: 1) eventos cerebrovasculares clínicos recorrentes ou múltiplas lesões isquêmicas cerebrovasculares evidentes na RM; 2) FOP associado a ASI; 3) mais de 50 microbolhas na AE detetados por ETE com contraste; 4) manobra de Valsalva ou tosse precedem o AVC. Nenhum paciente apresentou complicações no período peri-operatório. Após dois anos de acompanhamento, sem tratamento antitrombótico, não existiram AVC recorrentes ou AIT nem lesões cerebrovasculares novas na RM. O ETE com contraste realizado no pós-operatório, mostrou *shunt* residual em dois pacientes, estes apresentavam uma sutura única em oposição às técnicas de sutura dupla contínua (64).

Comparando o encerramento cirúrgico com o encerramento percutâneo, os resultados obtidos são semelhantes, contudo, a presença de eventos recorrentes e complicações durante o procedimento é superior no encerramento cirúrgico (11).

## 7.2. FOP e Enxaqueca

Estudos recentes indicaram que o encerramento percutâneo do FOP apresentavam um efeito positivo na sintomatologia da enxaqueca. Vários estudos observacionais maioritariamente retrospectivos, nos quais se considerou que a razão para o encerramento percutâneo do FOP foi uma embolia paradoxal, demonstraram que a sintomatologia da enxaqueca diminuiu, com resolução das exacerbações na maioria dos casos. Existe evidência que em alguns casos o encerramento do FOP desencadeia a enxaqueca, no entanto, em geral as investigações têm sugerido benefícios (35).

Um estudo prospetivo não randomizado seguiu 80 pacientes que foram submetidos a encerramento percutâneo do FOP de janeiro de 2004 a janeiro de 2010. Estes pacientes apresentavam FOP, assim como, enxaqueca com ou sem aura, refratária à medicação, severa e incapacitante, diagnosticada através do score de MIDAS (*The Migraine Disability Score*), que permite avaliar a incidência e intensidade das enxaquecas. O score de MIDAS foi também utilizado para avaliar a sintomatologia dos pacientes após o encerramento. O procedimento foi bem-sucedido em todos os pacientes, com uma taxa de encerramento completo de 91,2%. Após o período de follow-up 87,5% apresentaram melhoria da sintomatologia, enquanto em 12,5% não existiu alteração da sintomatologia, no entanto, nenhum paciente referiu agravamento dos sintomas. Quanto à presença de aura, em 61 dos 63 pacientes que tinham aura (96,8%) estas deixaram de ocorrer. Tendo esta investigação concluído que a longo prazo os pacientes com enxaqueca poderão beneficiar do encerramento percutâneo do FOP (65).

Apesar dos estudos não randomizados demonstrarem que o encerramento percutâneo do FOP pode ser útil no tratamento das enxaquecas, os ensaios randomizados até hoje publicados não obtêm resultados tão positivos (35).

O estudo *MIST (Migraine Intervention with STARFlex Technology)* foi o primeiro estudo prospectivo, randomizado e duplamente-cego a ser realizado. Nesta análise, participaram 432 indivíduos, recrutados pela internet ou pela participação em centros especializados no tratamento da enxaqueca. Os critérios de inclusão utilizados abrangiam pacientes com enxaqueca com aura e 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 no regime farmacológico profilático. Do total de pacientes, 143 foram randomizados para encerramento percutâneo do FOP com o dispositivo STARFlex. Os autores concluíram que existe uma elevada prevalência de *shunt* direita-esquerda em pacientes com enxaqueca com aura, porém não se demonstrou benefício significativo no encerramento percutâneo do FOP sobre a eliminação da enxaqueca (66).

O último estudo randomizado a ser publicado é o estudo *PRIMA (Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine with Aura)* que inclui 107 pacientes com FOP e enxaqueca com aura não refratários à medicação profilática. Formaram-se dois grupos, em um deles procedeu-se ao encerramento percutâneo do FOP com o dispositivo AMPLATZER, enquanto o grupo controlo manteve a terapêutica médica. A terapia em ambos os grupos incluiu aspirina durante 6 meses e clopidogrel durante 3 meses. O primeiro objetivo era a redução do número de enxaquecas mensais 9 a 12 meses após a intervenção em comparação com o período 3 meses antes do início do estudo. Assim houve uma redução de 2.9 dias no grupo onde se realizou o encerramento comparativamente a uma redução de 1.7 dias no grupo controlo. Relativamente às enxaquecas com aura, o grupo do encerramento percutâneo apresentou uma redução significativa no número de episódios quando comparado com o grupo controlo (67).

### **7.3. FOP e Síndrome de Descompressão**

A standardização do diagnóstico e das possíveis consequências do FOP em mergulhadores são o maior obstáculo na avaliação do tratamento preventivo do Síndrome de Descompressão. Normalmente, mais de 50% dos mergulhadores que sofrem eventos isquémicos neurológicos são assintomáticos e não existem riscos reconhecidos preditivos de eventos sintomáticos futuros. Mesmo assim, mergulhadores previamente sintomáticos, ou mergulhadores frequentes que apresentem eventos isquémicos neurológicos, ou com alterações anatómicas associadas ao FOP consideradas de alto risco, que desejem continuar a

mergulhar, devem encerrar a comunicação auricular em centros especializados ou assegurar a sua participação em estudos (68) .

A decisão de proceder ao encerramento do FOP em mergulhadores esporádicos sem eventos isquémicos neurológicos ou sintomas de síndrome de descompressão permanece um tema controverso ainda no presente (68).

#### **7.4. FOP e Síndrome de platipneia-ortodeoxia**

O tratamento definitivo para esta síndrome é o encerramento cirúrgico ou percutâneo do FOP. O tratamento percutâneo é considerado o método de escolha, com taxas de sucesso próximas dos 100% e baixa incidência de complicações (11).

Segundo *Cruz-González et al.*, o encerramento percutâneo do FO, resolveu os sintomas em 100% dos pacientes, alcançando-se uma subida estatisticamente significativa na taxa de saturação de oxigénio (82,6% vs 96,1%) (11).

## Capítulo 8: Conclusão

O FOP é um achado incidental bastante frequente, estando presente em aproximadamente 25% da população. A frequência e o tamanho do FOP são semelhantes em ambos os sexos, no entanto, a sua prevalência tende a diminuir com a idade.

Apesar de a presença do FOP não ter implicação clínica para a maioria dos pacientes, este tem sido associado a várias patologias, com diferentes graus de evidência, sendo que mais importante e com maior relevância é a sua relação causa-efeito com o AVC criptogénico. Concluiu-se que pacientes com AVC criptogénico têm maior prevalência de FOP e que este será de maiores dimensões, contudo, pacientes com FOP que nunca tiveram um AVC, não têm um risco superior de sofrer um AVC isquémico, pelo que, múltiplos fatores biológicos e genéticos terão um papel preponderante no desenvolvimento do AVC. Adicionalmente, tem sido também implicado na patogénese da doença da descompressão, da enxaqueca com aura e da síndrome da platipenia-ortodeoxia.

O tratamento do FOP aplica-se a pacientes que apresentam manifestações clínicas relacionadas com o mesmo, deste modo, os cuidados focam-se na prevenção secundária. No caso particular de pacientes que já sofreram um AVC criptogénico, o tratamento para a prevenção da sua recorrência é um tema controverso, uma vez que, sendo o FOP é um achado muito prevalente na população em geral, é difícil determinar se o AVC se deveu à ocorrência de uma embolia paradoxal associada ao FOP ou por outra condição. A terapêutica disponível consiste no tratamento médico (com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes) e no encerramento da comunicação (percutâneo ou cirúrgico). Apesar de no estudo RESPECT a recorrência de AVC ter sido inferior no grupo submetido ao encerramento percutâneo, a sua superioridade relativamente ao tratamento médico não está comprovada.

Para concluir, são vários os fatores que tornam o FOP uma cardiopatia congénita com grande relevância clínica, nomeadamente, a sua elevada prevalência, o facto de em 40% dos AVC a causa subjacente não ser conhecida, a possibilidade de visualizar detalhadamente o FO através da realização de um ETE com contraste, assim como, a existência de diferentes opções terapêuticas altamente seguras e promissoras.

## Bibliografia

1. Fauci A, Kasper D, Loscalzo J, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
2. Cuypers JAAE, Utens EMWJ, Roos-Hesselink JW. Health in adults with congenital heart disease. Vol. 91, *Maturitas*. 2016. p. 69-73.
3. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122(22):2264-72.
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163-72.
5. Van Der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. Vol. 8, *Nature Reviews Cardiology*. 2011. p. 50-60.
6. Khairy P, Ionescu-Iltu R, MacKie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1149-57.
7. Van Vonderen JJ, Roest AAW, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, Te Pas AB. Measuring physiological changes during the transition to life after birth. Vol. 105, *Neonatology*. 2014. p. 230-42.
8. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. Vol. 114, *Circulation*. 2006. p. 1873-82.
9. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. Vol. 46, *Journal of the American College of Cardiology*. 2005. p. 1768-76.
10. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 11th ed. Elsevier Saunders; 2011.
11. Cruz-González I, Solís J, Inglessis-Azuaje I, Palacios IF. Patent foramen ovale: current state of the art. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(7):738-51.
12. Homma S, Messe SR, Rundek T, Sun Y-P, Franke J, Davidson K, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:15086.
13. Konstantinides S, Geibel a, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97(19):1946-51.

14. Sun Y-P, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J* [Internet]. 2016;80(8):1665-73. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/80/8/80\\_CJ-16-0534/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/80/8/80_CJ-16-0534/_article)
15. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. In: Elsevier Saunders. 2015. p. 155-78.
16. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: Innocent or guilty?: Evidence from a prospective population-based study. Vol. 47, *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. p. 440-5.
17. HAGEN PT, SCHOLZ DG, EDWARDS WD. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):17-20.
18. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003;34(9):2097-102.
19. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke*. 2002;33(3):706-11.
20. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
21. Keith L. Moore, Mark G. Torchia TVNP. The developing human. In: *Clinically oriented embryology*. 2004. p. 289-301.
22. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: Anatomy, outcomes, and closure. Vol. 8, *Nature Reviews Cardiology*. 2011. p. 148-60.
23. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* [Internet]. 2001;32(7):1563-6. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11441202](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11441202)
24. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* [Internet]. 1999;99(15):1942-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208995>
25. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(5):1223-9.

26. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J*. 2001;22(3):261-8.
27. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: Effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1066-72.
28. Jansirani DD, Deep SS, Anandaraja S. Anatomical Study of Chiari Network and the Remnant of Left Venous Valve in the Interior of Right Atrium. *Anat Res Int* [Internet]. 2015;2015:1-5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ari/2015/247680/>
29. Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: Normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):203-10.
30. Sousa L de. Patent foramen ovale: Seeing through the mist. *Revista portuguesa de Cardiologia*. 2015;34(3):159-61.
31. Kent DM, Thaler DE. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials*. 2011;12.
32. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(26):2478-86. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313600>
33. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016;86(3):261-9.
34. Lopez MF, Krastins B, Sarracino DA, Byram G, Vogelsang MS, Prakash A, et al. Proteomic signatures of serum albumin-bound proteins from stroke patients with and without endovascular closure of PFO are significantly different and suggest a novel mechanism for cholesterol efflux. *Clin Proteomics*. 2015;12(1).
35. Hildick-Smith D, Williams TM. Patent Foramen Ovale and Migraine Headache. Vol. 6, *Interventional Cardiology Clinics*. 2017. p. 539-45.
36. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Vol. 68, *Neurology*. 2007. p. 343-9.
37. Lip PZY, Lip GYH. Patent Foramen Ovale and Migraine Attacks: A Systematic Review. *Am J Med* [Internet]. 2014;127(5):411-20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934313010747>

38. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: A quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008;28(5):531-40.
39. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale. *J Cardiol* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508715003111>
40. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: Results of a case-control study. *Circulation*. 2010;121(12):1406-12.
41. Cheng TO. Mechanisms of Platypnea-Orthodeoxia : What Causes Water to Flow Uphill? *Circulation*. 2002;
42. Bendrick GA, Ainscough MJ, Pilmanis AA, Bisson RU. Prevalence of decompression sickness among U-2 pilots. *Aviat Sp Environ Med*. 1996;67(3):199-206.
43. Conkin J, Bedahl SR, Van Liew HD. A computerized databank of decompression sickness incidence in altitude chambers. *Aviat Sp Environ Med*. 1992;63(9):819-24.
44. Wilmshurst P. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. Vol. 294, *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. 1987. p. 121.
45. 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(12):1014-20.
46. Cartoni D, De Castro S, Valente G, Costanzo C, Pelliccia A, Beni S, et al. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):270-3.
47. Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* [Internet]. 1998;50(5):1423-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9595999>5Cnpm:9595999%5Cnc:%5CReference Carlos%5Cfopcontrasteneurology.pdf
48. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med*. 2000;109(6):456-62.
49. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016;79(4):625-35.

50. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2000;10(6):490-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070388>
51. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1202-9.
52. Homma S, Tullio MRD, Sacco RL, Mihalatos D, Mandri GL, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke*. 1994;25(3):582-6.
53. Drighil A, El Mosalami H, Elbadaoui N, Chraibi S, Bennis A. Patent foramen ovale: A new disease? Vol. 122, *International Journal of Cardiology*. 2007. p. 1-9.
54. González-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, Rubiera M, Gómez-Bosch Z, Rodríguez-Palomares JF, et al. Diagnosis and Quantification of Patent Foramen Ovale. Which Is the Reference Technique? Simultaneous Study With Transcranial Doppler, Transthoracic and Transesophageal Echocardiography. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2011;64(2):133-9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188558571000071X>
55. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
56. Hankey GJ, Fisher M. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) trial: Is warfarin really a reasonable therapeutic alternative to aspirin for preventing recurrent noncardioembolic ischemic stroke? Vol. 33, *Stroke*. 2002. p. 1723-6.
57. Shariat A, Yaghoubi E, Farazdaghi M, Aghasadeghi K, Haghghi AB. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: A randomized clinical trial [Internet]. Vol. 18, *Journal of research in medical sciences*. 2013. p. 94-8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/554/CN-00908554/frame.html>
58. Mills NL, King TD. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1976;72(3):371-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/134183>
59. Victor R. Fechamento Percutâneo do Forame Oval Patente. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2006;13(3):185-97.

60. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(11):991-9. Available from: [papers://490fc991-209f-415a-8b63-00fbb1df9aa5/Paper/p5640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011111/)
61. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(12):1083-91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1211716>
62. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(12):1092-100. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301440>
63. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke*. 1997;28(12):2376-81.
64. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* [Internet]. 1996;47(5):1162-6. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8909423&retmode=ref&cmd=prlinks>
65. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, et al. Improving migraine by means of primary transcatheter patent foramen ovale closure: long-term follow-up. *Am J Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012;2(2):89-95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3371619&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial. *Circulation* [Internet]. 2008;117(11):1397-404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316488>
67. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37(26):2029-36. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw027>
68. Landzberg MJPK. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart* [Internet]. 2004;90(2):219-24. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2003.019315>