

**REGISTRO DO IMPACTO E RESULTADOS CLÍNICOS EM PACIENTES
SUBMETIDOS AO FECHAMENTO PERCUTÂNEO DO FORAME OVAL
PATENTE NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE ACIDENTE VASCULAR
ENCEFÁLICO ISQUÊMICO.**

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



Aluno Eduardo Santos da Silveira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Registro do impacto e resultados clínicos em pacientes submetidos ao fechamento percutâneo do forame oval patente na prevenção secundária de acidente vascular encefálico isquêmico.

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aluno: Eduardo Santos da Silveira

Professor orientador: Dr Marco Vugman Wainstein

Porto Alegre, maio de 2023

Dedicatória

Não poderia iniciar essa dissertação sem dedicar isso aos meus pais, que sempre me incentivaram, apoiaram e nunca mediram esforços para me oferecer todo o possível para meu desenvolvimento pessoal e profissional. À eles, todo meu amor.

Ao meu suporte diário, minha noiva Júlia, que me inspira profissionalmente e cuida incansavelmente da minha pessoa nos momentos em que ando distraído ou preocupado com algo.

A minha irmã, que, lá de Santa Catarina, mantém todo suporte necessário para meus pais durante minha ausência nos diversos eventos de família ao longo desses 6 anos. E que, junto do meu cunhado Bruno, deram-me sobrinhos maravilhosos - um deles, meu afilhado, André.

Agradecimentos

Agradecimentos especiais ao meu orientador e amigo, Dr Marco Vugman Wainstein, por todo o suporte durante a condução do mestrado e também como incentivador para que eu me tornasse cardiologista intervencionista. Sonho que se realiza quase concomitante ao término desse mestrado.

À Dra Sheila Martins, referência mundial em acidente vascular encefálico e uma das idealizadoras desse projeto e, também, ao colega Dr Guilherme Machado, que me atendeu nos horários mais aleatórios durante a correria da vida de residência médica para que pudéssemos finalizar esse trabalho.

Não posso deixar de agradecer, também, aos colegas Dr Antonio Pinotti e Matheus Donadel por terem me auxiliado no período de coleta de dados.

Agradeço a Universidade Federal do Rio Grande do Sul por me proporcionar cursar a pós-graduação nessa entidade tão renomada em ensino e pesquisa.

Agradeço ainda ao Hospital Moinhos de Vento, local que me formou cardiologista e foi a fonte de pesquisa deste artigo.

Meu sincero e profundo obrigado a todos vocês.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas	07
1. Introdução	08
2. Revisão da Literatura	10
2.1 A circulação fetal e a importância do forame oval.....	10
2.2 Epidemiologia e etiologia do acidente vascular encefálico isquêmico	11
2.3 O fenômeno da embolia paradoxal	12
2.4 A associação entre forame oval patente e o risco cerebrovascular.....	13
2.5 As diversas terapias no acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico	15
2.6 Técnica atual do procedimento	17
3. Referências da Revisão da Literatura	19
4. Conclusões e Considerações Finais	22
5. Figuras	23

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIT - Acidente isquêmico transitório
ASA - Aneurisma de septo interatrial
AVE - Acidente vascular encefálico
AVEi - Acidente vascular encefálico isquêmico
CO2 - Gás Carbônico
DM - Diabete melito
ECR - Ensaio clínico randomizado
FA - Fibrilação atrial
FOP - Forame oval patente
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
O2 - Oxigênio
TC - Tomografia computadorizada
RNM - Ressonância nuclear magnética

1. INTRODUÇÃO

Durante o período fetal, o sangue oxigenado provém da circulação materna. Diversas estruturas como: válvula de eustáquio, ducto arterioso e forame oval são essenciais para manutenção da vida fetal por serem responsáveis pelo *shunt* intracardíaco, que, ao misturar o sangue com elevada pressão parcial de oxigênio (O₂) ao sangue com baixa concentração de O₂, mantém o feto vivo durante todo o período gestacional.¹

Após o nascimento, a diferença de pressão entre as circulações sistêmica e pulmonar, faz com que o ducto arterioso e o forame oval se fechem, enquanto a válvula de eustáquio tende a atrofiar em consequência do desuso. Porém cerca de 25-30% da população mundial permanece com algum grau de persistência da patência do forame oval, que passa a ser um importante canal de comunicação entre a circulação venosa e arterial na fase pós uterina.²

Ao longo da vida adulta, o corpo forma incontáveis trombos na circulação venosa e, lá mesmo, eles sofrem lise, sem acarretar prejuízos à saúde. Porém nem todos os trombos conseguem ser eliminados espontaneamente pelo corpo, seja por defeitos intrínsecos ou extrínsecos da coagulação. Na presença de um trombo venoso circulante e com a patência do forame oval, pode ocorrer a migração do mesmo da circulação venosa para a circulação sistêmica - fenômeno chamado de embolia paradoxal - seja maneira espontânea ou provocada (ex. manobra de valsalva) e, conseqüentemente, pode ocasionar um acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi).^{3,4,5}

O AVEi, atualmente, é uma síndrome cerebrovascular cuja incidência dobra a cada 10 anos após os 55 anos de idade com alto potencial de sequelas neurológicas. A desordem é a segunda principal causa de morte no mundo e responsável por incapacitar cerca de 108/100 mil habitantes no Brasil anualmente.^{6,7}

O AVEi é caracterizado pelo início súbito de um novo déficit neurológico focal em consequência da obstrução de artérias que irrigam o sistema nervoso central. A depender da artéria e da localização da obstrução, os sintomas podem variar em apresentação, sintomas e gravidade. Há também a possibilidade de que o trombo sofra fibrinólise e haja recuperação espontânea do déficit neurológico - esse evento chama-se acidente isquêmico transitório (AIT).⁸

Existem diversas causas para o AVE (ex. fibrilação atrial), como a aterosclerose de vasos intra e extracranianos. Não à toa, os principais fatores de risco modificáveis para o AVE são semelhantes aos cardiovasculares: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), tabagismo, dislipidemia e obesidade abdominal.⁹

Apesar das diversas hipóteses etiológicas, cerca de 30% dos eventos ainda são considerados criptogênicos - aqueles sem causa definida. Nesse cenário o FOP ganhou importante destaque na última década. Na ausência de outras causas, o fechamento percutâneo do FOP é uma alternativa à profilaxia secundária do AVEi - além de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes - principalmente nos pacientes com alto risco de sangramento.⁹

Esse procedimento é realizado pelo serviço de cardiologia intervencionista e não é uma novidade do mundo moderno. Em 1976 foram realizadas as primeiras tentativas de fechamento percutâneo do FOP por King e Mills com um dispositivo formado por um par de *umbrellas* revestidas por polímero. Eles publicaram uma série de 10 casos que apresentaram 50% de sucesso no procedimento. Rashkind, em 1987 publicou uma série de 20 pacientes utilizando uma prótese auto-expansível numa única *umbrella* com braços de aço inoxidável recoberto por poliuretano, em cujas extremidades existia um “gancho” de fixação para penetrar nas bordas da CIA, ancorando a prótese no lado esquerdo. Nesta série, obteve 65% de sucesso.^{10,11}

Porém o caminho do procedimento invasivo não foi uma evolução em linha reta. Os primeiros artigos publicados com seguimento curto não mostraram benefício quando comparado ao tratamento medicamentoso. Somente após a publicação dos *follow ups* mais longos, pode-se comprovar o benefício da terapia invasiva. Sabe-se, ainda, que há possibilidade de shunt residual através das *umbrellas* em até 6 meses, quando há completa endotelização do dispositivo. Durante esse tempo, é recomendado o uso de antiagregantes plaquetários como profilaxia.¹²

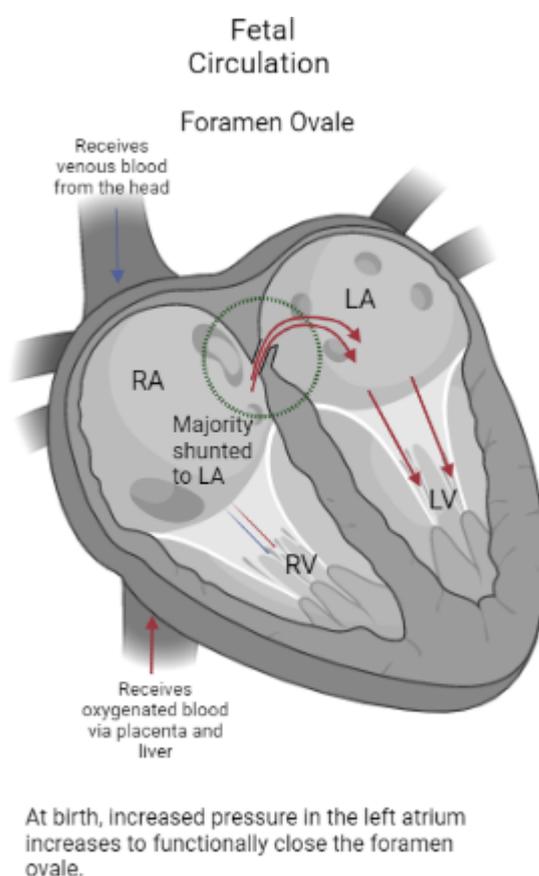
Apesar dos dados provenientes dos ECR, o procedimento tem custo bastante elevado e não é disponível no Sistema Único de Saúde. Talvez por falta de investimento ou por falta de estudos de vida real, uma vez que há escassa literatura em registros no Brasil.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A circulação fetal e a importância do forame oval.

Durante a vida fetal, o sangue arterial é proveniente da mãe para o feto através da placenta e da veia umbilical, que, libera o sangue rico em oxigênio na circulação venosa do feto, tornando um sangue com alta concentração de O₂ e CO₂, porém a hemoglobina fetal é ávida por oxigênio, por conseguinte, libera mais gás carbônico livre na corrente sanguínea.¹³

Figura 1. O papel do forame oval na circulação fetal.



- Adaptado de "Fetal Circulation in the Heart", por BioRender.com (2023). Retirado de: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

Esse sangue rico em oxigênio, ao atingir a veia cava inferior e o átrio direito, é direcionado através do ducto venoso e da válvula de eustáquio, para o forame oval, que permite a passagem do sangue arterial para o átrio esquerdo, ventrículo esquerdo

e posteriormente para a circulação sistêmica através da aorta. Esse sangue rico em O₂ irriga principalmente o coração e cérebro do feto. O volume que não atravessa o septo atrial, se mistura no ventrículo direito com o sangue venoso proveniente da veia cava superior e é ejetado pelo tronco da artéria pulmonar. Esse sangue misto, em parte faz a oxigenação do sistema pulmonar e, outra parte, é desviada através do ducto arterioso, que se insere após a artéria subclávia esquerda na aorta torácica descendente. Esse sangue misto na corrente sanguínea arterial fornece oxigênio suficiente para os tecidos periféricos e retorna para a placenta através da artéria umbilical (**Figura 1**).¹⁴

Após o nascimento, a eliminação do líquido pulmonar e a alteração de pressão das circulações direita e esquerda provocam o fechamento desses “canais comunicantes”. Porém, cerca de 30% da população mundial permanece com o forame oval patente e, em sua grande maioria, assintomáticos, uma vez que o fluxo é pequeno na maioria dos casos.¹⁴

2.2 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO.

Atualmente, o acidente vascular encefálico é a segunda principal causa de óbito no mundo - cerca de 5,5 milhões de pessoas/ano. No ano de 2016 foram registradas 188.223 internações e, em 2019, um total de 73.920 óbitos por acidente vascular encefálico isquêmico no território brasileiro.⁶

No Brasil é a maior causa de incapacitação da população na faixa etária superior a 50 anos e responsável por 40% das aposentadorias precoces. Anualmente Argentina e Brasil gastam cerca de 900 milhões de dólares com assistência hospitalar aos pacientes com AVE.^{6,7}

Uma das principais causas é a aterosclerose, que tem seu processo evolutivo a partir da lesão endotelial seguido da deposição de moléculas lipídicas entre a camada íntima e a média vascular com posterior infiltração de leucócitos e crescimento de tecido conjuntivo, formando a placa de ateroma. Conforme a progressão e crescimento do ateroma, há projeção para o interior do lúmen vascular, a doença deixa de ser silenciosa e pode trazer consequências isquêmicas devido a restrição de fluxo vascular; a doença aterosclerótica tem característica de apresentar acometimento multivascular e é a principal causa de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular

encefálico isquêmico e doença arterial obstrutiva periférica. Com o crescimento, a placa pode se romper, o que leva ao acúmulo de plaquetas e células vermelhas no lúmen vascular numa tentativa de contenção da rotura e consequente obstrução do fluxo sanguíneo. Alguns dos principais fatores de risco são: HAS, DM e dislipidemia, uma vez que são doenças que afetam todo o sistema vascular - tanto arterial quanto venoso - com consequente alteração do fluxo vascular.^{9,15}

Além da etiologia aterotrombótica, o AVEi cardioembólico surge como a segunda causa mais comum e é representado principalmente pela fibrilação atrial (FA), responsável por aumentar em cinco vezes o risco do acometimento cerebrovascular devido aos trombos formados no átrio esquerdo decorrente da inibição da contração atrial efetiva; dessa maneira, a aurícula esquerda sofre esvaziamento incompleto durante a diástole ventricular esquerda e a estase sanguínea tende a formar trombos no interior do átrio esquerdo (AE). A associação entre fatores de risco como: FA, DM, HAS, insuficiência cardíaca (IC), AVE ou AIT prévios, doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), sexo feminino e idade avançada são descritos no escore CHA2DS2-VASc que orienta a terapia na profilaxia para o AVE isquêmico em pacientes com fibrilação atrial.^{9,16}

Outras causas de AVEi, definidas pela classificação de TOAST, são: lacunar (obstrução de pequeno vaso), outras etiologias definidas (ex. vasculite), duas ou mais causas e criptogênico - aqueles sem causa identificada.¹⁷

2.3 O FENÔMENO DA EMBOLIA PARADOXAL

Cerca de 30% dos acidentes cerebrovasculares isquêmicos são criptogênicos. Devido a gravidade da situação e potencial grau de sequela, diversos registros sugerem a quase incansável necessidade de investigação etiológica. Inclusive o estudo Crystal-AF, publicado em 2014 no *New England Journal of Medicine*, sugere que 12,4% dos pacientes com AVEi criptogênicos apresentam algum episódio de fibrilação atrial em monitorização contínua, através de um monitor implantável, ao longo de 12 meses. Outros registros sugerem a alta prevalência e a dificuldade no diagnóstico da ateromatose severa da microvasculatura do sistema nervoso central.^{9,18}

Porém não podemos esquecer que ao longo da vida adulta, múltiplos trombos são formados na circulação venosa em condições patológicas - como em neoplasias, imobilizações prolongadas, acessos venosos, uso de pílula anticoncepcional,

hipertensão arterial sistêmica, doenças hematológicas - ou até mesmo em indivíduos hígidos. O sistema de drenagem sanguínea é um sistema complacente e de baixa pressão; em consequência disso, o fluxo vascular é bastante lentificado e por vezes até “parado” - chamado de estase vascular - que compõe a tríade proposta por *Rudolph Virchow*, em 1884 - estase vascular, lesão endotelial e hipercoagulabilidade - como causa de trombose vascular.³

Estima-se que o forame oval permanece patente em até um terço da população na vida adulta e a minoria das pessoas desenvolvem sintomas decorrentes disso. Porém é um canal de comunicação - *shunt* - entre o sistema vascular direito - que drena o sangue venoso - e esquerdo - responsável por distribuir sangue oxigenado ao corpo. E, apesar de o sistema vascular esquerdo ser de maior pressão do que o sistema direito na enorme maioria das pessoas, os trombos formados na circulação venosa podem atravessar o FOP e serem embolizados na circulação sistêmica - fenômeno chamado de embolia paradoxal; quando esse trombo interrompe o fluxo arterial cerebral, há a ocorrência do AVEi.^{9,14}

2.4 A ASSOCIAÇÃO ENTRE FORAME OVAL PATENTE E O RISCO CEREBROVASCULAR

A associação entre a presença do FOP e o AVE criptogênico é conhecida, porém nem todo FOP pode causar um evento cerebrovascular isquêmico. Com o intuito de identificar os pacientes com maior risco de AVE secundários à presença do FOP, foi desenvolvido o *RoPE score - Risk of Paradoxical Embolism* - que teve sua validação publicada em 2013 no *Neurology Journal*. Um estudo observacional em que foram incluídos 3023 pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico com e sem forame oval patente. Diversos fatores de risco foram analisados e, após regressão multivariada, aqueles que aumentavam o risco relativo de forma independentes foram: Idade (a cada intervalo de 10 anos) OR 0.72; Diabetes OR 0.65; Hipertensão arterial sistêmica OR 0.68; Tabagismo OR 0.60; Histórico de AVE ou AIT prévio ao evento índice OR 0.78; Aspecto radiológico da tomografia OR 0.68. O score tem pontuação de 0-10 e tem por objetivo estimar o risco atribuível ao FOP como causa do acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico, logo a pontuação

umenta conforme a ausência das comorbidades e, quanto menor idade, maior a pontuação atribuída.¹⁹

Pacientes com RoPE score entre 0-3 têm entre 0-4% de risco atribuível ao FOP com recorrência de 20% de um novo evento cerebrovascular em 2 anos. RoPE score 4 possui risco atribuível de 38%; RoPE score 5 tem risco atribuível 34%; RoPE score 6 possui risco atribuível 62%; RoPE score 7 tem risco atribuível 72%; RoPE score 8 possui risco atribuível 84% e RoPE score 9-10 tem risco atribuível 88%.¹⁹

Em 2014, a coorte do RoPE score foi publicada no *Neurology Journal*. Com 1324 participantes incluídos, o estudo comparou os grupos com score 1-6 (grupo 1) *versus* 7-10 (grupo 2) com desfecho de sobrevivida livre de eventos cerebrovasculares isquêmicos no período de 2,2 anos como mediana. No grupo com menor pontuação, houve 17% de eventos ao final de 2 anos; no grupo entre 7-10 ocorreram 9% de eventos no mesmo período. Vale ressaltar que 80% dos pacientes que tiveram um novo evento por causas conhecidas estavam no grupo 1. Entre as variáveis com maior risco de AVE ou AIT após regressão linear multivariada foram: Idade (risco maior a cada acréscimo de 10 anos) e uso de antiagregantes plaquetários, HR 1.47 (1.18-1.83) e HR 1.69 (1.05-2.74), respectivamente, no grupo 1. No grupo 2, as variáveis foram: História prévia de AVE ou AIT HR 3.79 (1.43-10.09), hiper mobilidade do septo interatrial HR 2.31 (1.05-5.05) e shunt pequeno, que apesar de uma plausibilidade inicialmente baixa, no grupo com score alto se mostrou preditor de evento com HR 3.26 (1.59-6.67).²⁰

No ano de 2020, o jornal *Stroke* da *American Heart Association*, publicou uma revisão do *RoPe score*, baseado na análise dos ensaios clínicos randomizados: CLOSURE, RESPECT e PC. O resultado corrobora o achado do *cut-off* de ≥ 7 pontos para uma redução de risco relativa de 69% na recorrência de eventos cerebrovasculares isquêmicos.²¹

Contudo, o forame oval possui características anatômicas e funcionais próprias, que interferem no processo de facilitação da embolia paradoxal. Logo, a utilização de um score que inclui somente características clínicas do paciente, tende a apresentar uma sensibilidade baixa. Baseado nisso, em 2021, foi proposto um novo score, chamado *Pascal score*, que, além das características do *RoPE score*, inclui outras duas características: aneurisma de septo interatrial e gravidade do *shunt*. A presença de aneurisma de septo interatrial e/ou alto fluxo através do forame oval, tornam os

FOPs de pacientes com escore *RoPE* < 7 pontos, ainda prováveis de serem causa do AVE isquêmico criptogênico.²²

2.5 AS DIVERSAS TERAPIAS NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO CRIPTOGÊNICO.

Em relação à terapia medicamentosa no AVE criptogênico, apesar da plausibilidade biológica de superioridade de anticoagulantes aos antiagregantes plaquetários, os ensaios clínicos CLOSE e NAVIGATE ESUS, publicados no *New England Journal of Medicine* em 2017 e 2018, respectivamente, compararam a terapia com anticoagulante *versus* antiagregantes plaquetários na prevenção secundária do evento cerebrovascular isquêmico agudo criptogênico. O risco de novo AVE isquêmico foi semelhante entre os grupos com menor sangramento no grupo que usou terapia antiplaquetária.^{23,24}

Há ainda a possibilidade do tratamento percutâneo do FOP na prevenção secundária do AVE criptogênico. A técnica descrita em 1976 por King e Mills com um dispositivo formado por um par de *umbrellas* revestidas por dacron e publicada com 50% de sucesso no procedimento foi aperfeiçoada.¹⁰

Em 2012 o estudo CLOSURE foi publicado no *New England Journal of Medicine* (NEJM) com 860 pacientes incluídos. O estudo randomizou pacientes acometidos por AVE isquêmico criptogênico e com presença de forame oval patente. A idade média foi aproximadamente 45 anos em ambos grupos; 30% dos pacientes com HAS; e somente 50-55% dos pacientes com FOP que apresentavam fluxo moderado a severo. O tratamento percutâneo, com a prótese StarFlex, foi comparado com terapia medicamentosa (antiplaquetários ou anticoagulantes) e, após dois anos, o desfecho composto por um novo AVE isquêmico ou AIT foi semelhante entre os dois grupos. No desfecho de segurança, os pacientes que realizaram o procedimento percutâneo tiveram 5,7% de incidência de fibrilação atrial, 3,2% de complicações vasculares maiores.²⁵

Cinco anos após a publicação do estudo CLOSURE, o assunto foi novamente abordado de forma impactante pelo estudo REDUCE, publicado também no *NEJM*. Incluídos 664 pacientes acometidos por AVE isquêmico criptogênico e portadores de FOP foram randomizados 2:1 para terapia percutânea com a prótese Gore e uso de

antiplaquetário contra a terapia antiplaquetária isolada. Novamente com idade média de 45 anos, porém com FOPs de moderado a alto débito em 80% dos casos. No seguimento entre dois e cinco anos, o desfecho de acidente vascular encefálico “cl clinicamente relevante” foi uma redução de risco de 77%. Nas curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos, observou-se um benefício discreto a partir do primeiro ano do tratamento, que ficou ainda mais evidente a partir do segundo ano de terapia. Com incidência de 6,6% de fibrilação atrial, 0,5% de óbitos e 1,8% de sangramentos, o tratamento percutâneo foi semelhante ao tratamento clínico no somatório dos eventos adversos.²⁶

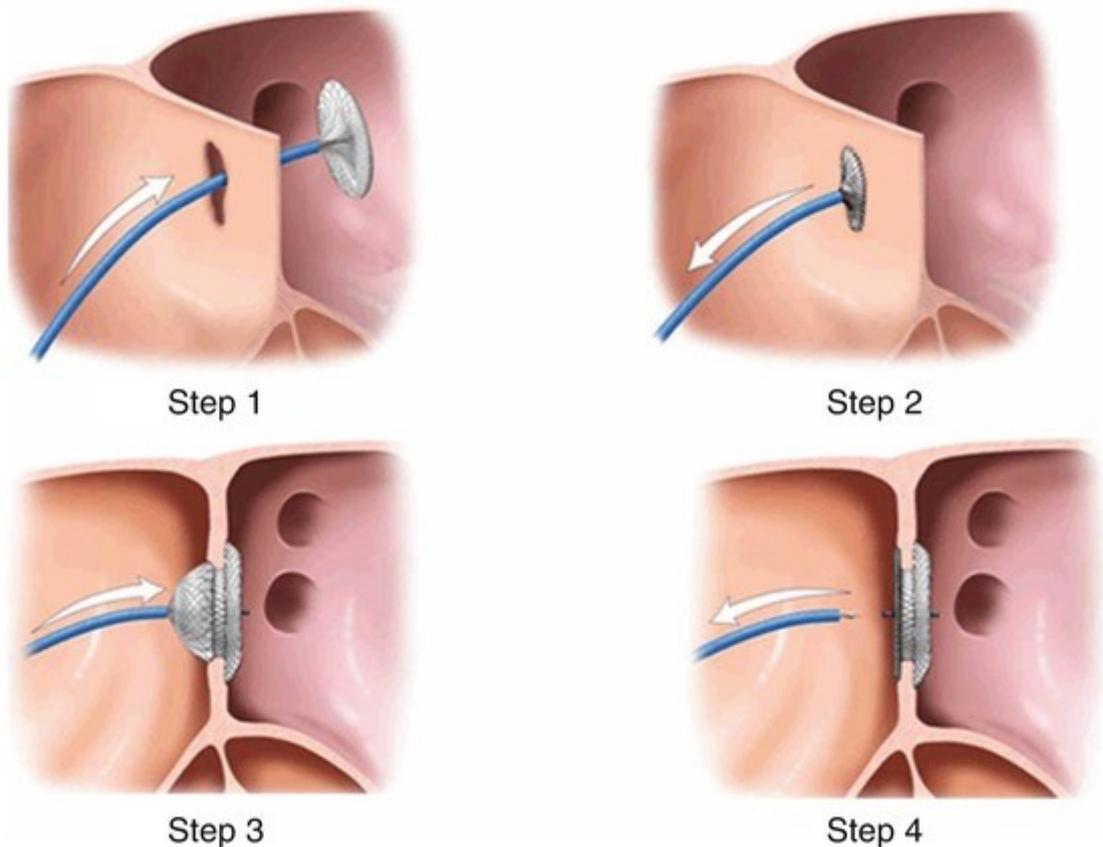
Ainda em 2017, um novo ensaio clínico randomizado, incluindo pacientes com AVE isquêmico criptogênico com presença de FOP, foi publicado no NEJM. O seguimento de longo prazo do *trial* RESPECT, que incluiu 980 pacientes com idade média de, aproximadamente, 45 anos e 50% de *shunt* interatrial grave, randomizou pacientes para tratamento percutâneo com a prótese Amplatzer e uso de antiagregante plaquetário *versus* terapia medicamentosa com antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes. Após, aproximadamente, 6 anos de *follow up*, o tratamento percutâneo mostrou redução de 45% no risco de um novo acidente vascular encefálico isquêmico e novamente com as curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos separando-se a partir do primeiro ano e com benefício maior ao longo dos anos seguintes. Com 0,6% de FA ou flutter atrial e com 2,4% de complicações vasculares, apresentou os melhores resultados quando comparado às complicações dos demais dispositivos.²⁷

Nos anos seguintes foram publicadas diversas metanálises sobre o tema e em 2018 o *British Medical Journal* publicou um interessante guia de recomendações baseado nos resultados dos principais ensaios clínicos e comparou diversos cenários (terapia percutânea, terapia com antiagregantes plaquetários e terapia com anticoagulantes) para pacientes acometidos por AVE isquêmico criptogênico e FOP. Para pacientes que podem usar qualquer uma das três terapias, o ideal é não utilizar antiagregantes plaquetários; na comparação entre anticoagulantes e terapia percutânea, com os poucos pacientes que foram incluídos nos ensaios clínicos, o artigo recomenda o uso da terapia percutânea, não pelo desfecho de AVE isquêmico recorrente (semelhante entre os grupos), mas pela redução de risco de sangramento, já que uma vez instalada a prótese percutânea, o paciente segue com uso de antiagregante plaquetário em monoterapia - uma estratégia com menos sangramento

quando comparado ao uso de anticoagulantes. Para pacientes com contraindicação ao uso de anticoagulantes, a terapia percutânea demonstra marcada redução de eventos cerebrovasculares isquêmicos e não apresenta diferença em sangramento ou morte.^{28,29,30}

2.5 TÉCNICA ATUAL DO PROCEDIMENTO.

Figura 2. O procedimento percutâneo de fechamento do forame oval.



- Retirado de: Zavalloni, D. (2017). PFO Closure: Techniques and Devices. In: Reimers, B., Moussa, I., Pacchioni, A. (eds) Percutaneous Interventions for Structural Heart Disease. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43757-6_21.

Atualmente a técnica é realizada através de uma punção venosa - preferencialmente em uma das veias femorais e guiada por ecografia para reduzir o risco de dano vascular. Realizado anticoagulação do paciente com heparina não fracionada (80-100 UI/kg) e inserido uma guia 0.035mm com cateter diagnóstico multi-propósito no átrio direito com o objetivo de cruzar pelo FOP e, através da passagem ao átrio esquerdo, posicionar o fio-guia numa das veias pulmonares. Procede-se a troca da guia 0.035mm por uma guia *stiff* com maior suporte para o

avançar do dispositivo. Através da guia posicionada numa das veias pulmonares, é inserida uma bainha com aproximadamente 5mm de diâmetro, por onde vai ser entregue o dispositivo no átrio esquerdo onde a liberação do dispositivo ocorre em dois tempos: o primeiro disco no átrio esquerdo, o sistema todo é tracionado em direção ao septo interatrial e liberado o segundo disco no átrio direito (**Figura 2**). O procedimento é guiado por fluoroscopia e por ecocardiografia. Ainda em sala é possível a realização de ecocardiografia de controle a fim de avaliar *shunt* interatrial residual e o adequado posicionamento da prótese.³¹

3. Referências Bibliográficas

1. Remien K, Majmundar SH. Physiology, Fetal Circulation. 2022 Jun 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30969532.
2. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17-20.
3. Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, Yoneda T, Yamada C, Makiyama T, Kato T, Saito N, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Asymptomatic Lower Extremity Deep Vein Thrombosis - Clinical Characteristics, Management Strategies, and Long-Term Outcomes. *Circ J.* 2017 Nov 24;81(12):1936-1944. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0445. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28659542.
4. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 1994;24:582-586.
5. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet (London, England).* 2007;370:1773–9.
6. Lobo PGGA, Zanon V de B, Lara DD, Freire VB, Nozawa CA, Andrade JVB de, et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil no ano de 2019, uma análise sob a perspectiva da faixa etária / Epidemiology of the ischemic cerebrovascular accident in Brazil in the year of 2019, an analysis from an age group perspective. *Brazilian Journal of Health Review.* 2021;4(1):3498–505.
7. Epidemiologia do Acidente Vascular Encefálico no Brasil | Revista Eletrônica Acervo Científico. *acervomais.com.br* [Internet]. 2021 Dec 23 [cited 2022 Nov 22]; Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/8859/5725>.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2019 Oct 30;50(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/STR.0000000000000211>.
9. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 May 24;52(7).
10. King TD, Thompson SL, Striner C, Mill NL. Secundum atrial septal defect. Non operation closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976;23:2506-9.
11. Rashkind WJ, Cuaso CC. Transcatheter closure of septal defects in children. *Eur J Cardiol* 1987;8:119-20.
12. Silva Ribeiro M, Nieckel Costa R, Rolim Fernandes Fontes Pedra S, Lago Kreuzig D, Fernandes Fontes V, Cardoso Pedra CA. Estado atual do tratamento dos defeitos do septo atrial. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* [Internet]. 2017 Mar 15;27(1):39–48. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/836944/05_revistasocesp_v27_01.pdf.

13. Remien K, Majmundar SH. Physiology, Fetal Circulation. 2022 Jun 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30969532.
14. France RA. A Review of Fetal Circulation and the Segmental Approach in Fetal Echocardiography. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2006 Jan;22(1):29–39.
15. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y, Ali F. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacology*. 2016 Feb;24(1):1-10. doi: 10.1007/s10787-015-0255-y. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26750181.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762550.
17. Fure B, Wyller TB, Thommessen B. TOAST criteria applied in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2005 Oct;112(4):254-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00470.x. PMID: 16146496.
18. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jun 26;370(26):2478–86.
19. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23864310; PMCID: PMC3775694.
20. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Di Angelantonio E, Papetti F, Homma S, Mattle HP, Nedeltchev K, Mono ML, Jaigobin C, Michel P, Elkind MS, Di Tullio MR, Lutz JS, Griffith J, Kent DM. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):221-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000589. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24928123; PMCID: PMC4117365.
21. Kent DM, Saver JL, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, Smalling RW, Jüni P, Mattle HP, Meier B, Thaler DE. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020 Oct;51(10):3119-3123. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029350. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32921262; PMCID: PMC7831886.
22. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, et al. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *JAMA*. 2021;326(22):2277–2286. doi:10.1001/jama.2021.20956.
23. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jun 7;378(23):2191–201. Available from: http://www.lifetree.it/wp-content/uploads/2018/07/2018_Hart_Rivaroxaban-for-Stroke-Prevention.pdf.
24. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C,

- Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé JL, Eicher JC, Meneveau N, Lusson JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G; CLOSE Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011-1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915. PMID: 28902593.
25. 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. *New England Journal of Medicine*. 2012 Mar 15;366(11):991–9.
 26. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):978. PMID: 28902580.
 27. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057. PMID: 28902590.
 28. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagrais D, Makaritsis K, Vemmos K, Steiner T, Michel P. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):412-418. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020030. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335335.
 29. Reinthaler M, Ozga AK, Sinning D, Curio J, Al-Hindwan HS, Bäckemo Johansson J, Jung F, Lendlein A, Rauch G, Landmesser U. Revival of transcatheter PFO closure: A meta-analysis of randomized controlled trials - impact of shunt size and age. *Am Heart J*. 2018 Jul;201:95-102. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.025. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29910060.
 30. Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, Vandvik PO, Otto CM, Lytvyn L, Mir H, Jin AY, Manja V, Karthikeyan G, Hoendermis E, Martin J, Carballo S, O'Donnell M, Vartdal T, Baxter C, Patrick-Lake B, Scott J, Agoritsas T, Guyatt G. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 Jul 25;362:k2515. doi: 10.1136/bmj.k2515. PMID: 30045912; PMCID: PMC6058599.
 31. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. www.icrjournal.com [Internet]. Available from: <https://www.icrjournal.com/articles/patent-foramen-ovale-closure-state-art>.

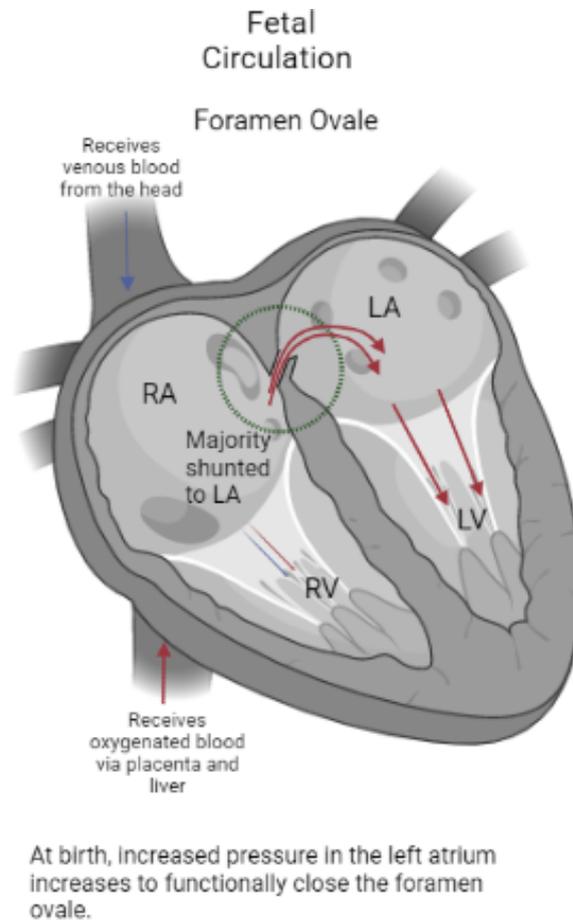
4. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pudemos observar que, mesmo com uso de múltiplos tipos de próteses diferentes e com quase um terço da população acima da idade “ideal” para realizar o procedimento, pode-se obter resultados extremamente satisfatórios .

O fechamento percutâneo do FOP é um procedimento seguro, com baixas taxas de complicações vasculares e hemorrágicas e que, quando bem indicado e utilizado de todo arsenal terapêutico, mostra bons resultados no controle de novos eventos cerebrovasculares isquêmicos. Ainda pudemos perceber um atraso de quase um ano entre o evento isquêmico e a realização do procedimento, o que mantém o paciente vulnerável a um novo evento cerebrovascular isquêmico durante esse período. O valor das próteses ainda é elevado, mas se tratando de uma doença que custa milhões de reais aos cofres públicos anualmente com internações e reabilitações - por vezes gera invalidez - e é a segunda maior causa de óbitos no mundo, talvez o custo se torne menor do que o imaginado.

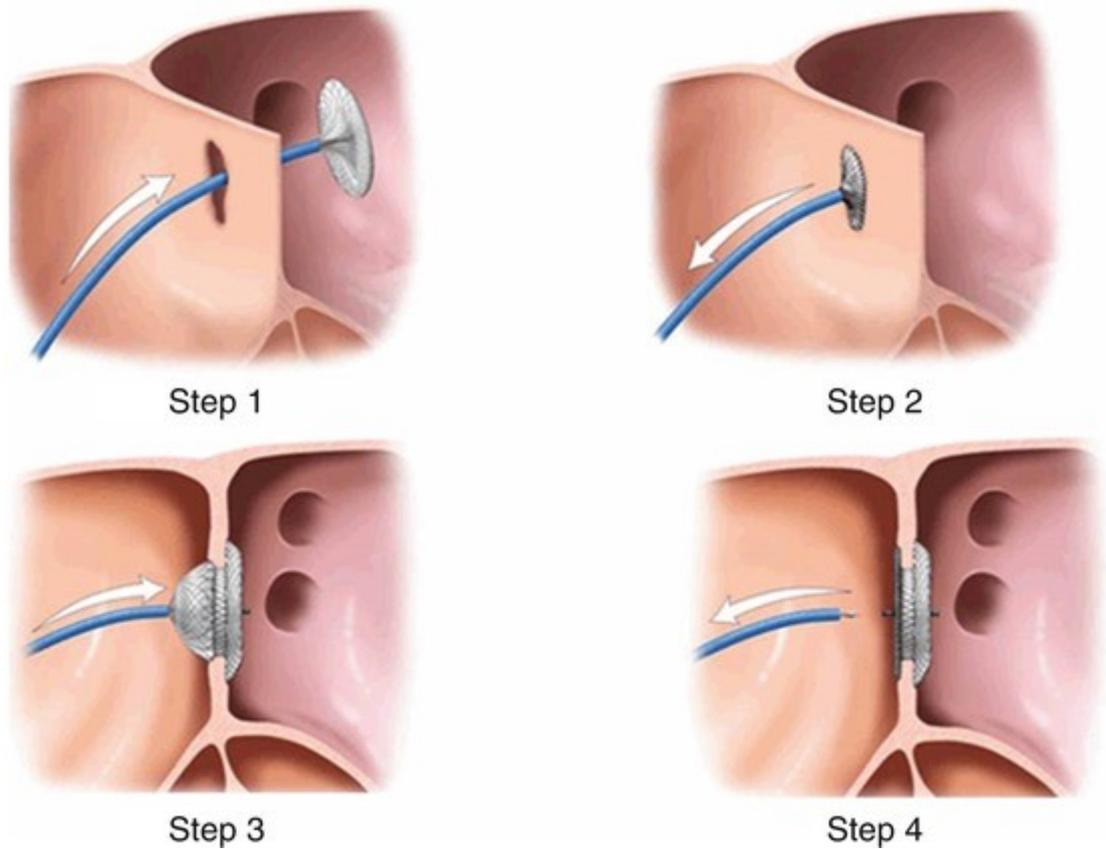
5. Figuras

Figura 1. O papel do forame oval na circulação fetal.



- Adaptado de "Fetal Circulation in the Heart", por BioRender.com (2023). Retirado de: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

Figura 2. O procedimento percutâneo de fechamento do forame oval.



Retirado de: Zavalloni, D. (2017). PFO Closure: Techniques and Devices. In: Reimers, B., Moussa, I., Pacchioni, A. (eds) Percutaneous Interventions for Structural Heart Disease. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43757-6_21.