

A importância da pesquisa de forame oval patente na investigação do acidente vascular cerebral isquêmico criptogênico

The importance of the patent foramen ovale research in the investigation of cryptogenic ischemic cerebrovascular accident

DOI:10.34119/bjhrv6n2-238

Recebimento dos originais: 07/03/2023

Aceitação para publicação: 11/04/2023

Letícia Vensão

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Contestado (UnC)

Endereço: Av. Presidente Nereu Ramos, 1071, Jardim Moinho, Mafra – SC, Brasil

E-mail: leticia.vensao@aluno.unc.br

Iuri Pereira dos Santos

Graduado em Medicina (Neurologista) pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Instituição: Universidade do Contestado (UnC)

Endereço: Av. Presidente Nereu Ramos, 1071, Jardim Moinho, Mafra – SC, Brasil

E-mail: iuri.santos@professor.unc.br

RESUMO

O forame oval é um orifício presente no septo interatrial do coração primitivo, sendo indispensável para a circulação fetal. Normalmente, o forame oval se fecha após o nascimento, com a fusão do *septum primum* com o *septum secundum*, entretanto, em até 30% da população essa fusão pode não ocorrer, e a essa condição denominamos forame oval patente. Diversos estudos demonstram que o forame oval patente (FOP) pode ser responsável pelo acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). O presente trabalho trata-se uma revisão narrativa da literatura, descritiva com abordagem qualitativa e tem como finalidade elucidar a relação entre acidente vascular cerebral criptogênico prévio, principalmente em pacientes jovens e/ou sem comorbidades, e a investigação de forame oval patente (FOP), e também explicar a importância e efetividade da ecocardiografia transesofágica, que tem papel de destaque no diagnóstico, prognóstico e indicação terapêutica. Sabendo que a maioria das pessoas com FOP e AVC criptogênico são jovens, sem outras comorbidades e com alta expectativa de vida, constatou-se que a recorrência de um evento isquêmico nesses pacientes pode ser muito danosa, por isso a importância de médicos cardiologistas e neurologistas trabalharem em conjunto, de forma colaborativa, para atingirem uma redução adicional nas taxas de AVC recorrente por FOP.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral (AVC), Ecocardiografia Transesofágica (ETE), embolia paradoxal, Forame Oval Patente (FOP).

ABSTRACT

The foramen ovale is an orifice present in the interatrial septum of the primitive heart, being essential for fetal circulation. Normally, the foramen ovale closes after birth, with the fusion of the septum primum with the septum secundum, however, up to 30% of the population this fusion may not occur, and this condition is called patent foramen ovale (PFO). Several studies demonstrate that the patent foramen ovale may be responsible for ischemic stroke. The present

work is a narrative review of the literature, descriptive with a qualitative approach and aims to elucidate the relationship between previous cryptogenic stroke, especially in young patients and/or without comorbidities, and the investigation of patent foramen ovale (FOP), and also explain the importance and effectiveness of transesophageal echocardiography, which plays an important role in diagnosis, prognosis and therapeutic indication. Knowing that most people with FOP and cryptogenic stroke are young, without other comorbidities and with a high life expectancy, it was found that the recurrence of an ischemic event in these patients can be very harmful, hence the importance of cardiologists and neurologists work together collaboratively to achieve a further reduction in FOP recurrent stroke rates.

Keywords: Brain stroke, paradoxical embolism, Patent Foramen Ovale (PFO), Transesophageal Echocardiography (TTE).

1 INTRODUÇÃO

O forame oval patente (FOP) foi descrito a primeira vez em 1564, pelo anatomista e cirurgião italiano Leonardo Botallo. Ele nomeou essa comunicação entre o átrio direito (AD) e o átrio esquerdo (AE) de “*vena arteriarum nutria*”, conhecida atualmente como forame oval (KOUTROULOU et al., 2020). Mais de três séculos depois, em 1877, Julius Cohnheim, professor alemão de patologia, tornou-se o primeiro a descrever um caso de embolia paradoxal fatal através de um defeito septal no coração, traçando o caminho do êmbolo até a artéria cerebral média. (KOUTROULOU et al., 2020; RIBEIRO et al., 2021).

Segundo Gomes (2021, p. 2579), o forame oval é um orifício presente no septo interatrial do coração primitivo, formado pela fusão do *septum primum* com o *septum secundum*. Durante a vida intrauterina, o forame oval é indispensável para a circulação fetal, pois permite passagem sanguínea do átrio direito para o esquerdo, desviando o fluxo de sangue dos pulmões, já que no feto eles não possuem função de oxigenação sanguínea.

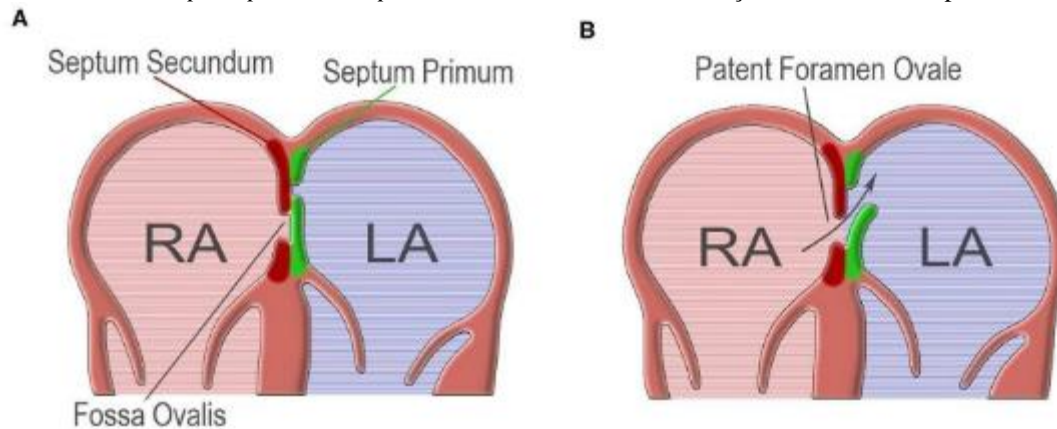
Ao nascimento, com a respiração, o oxigênio preenche os alvéolos, fazendo com que as arteríolas pulmonares se abram. Esse aumento do fluxo sanguíneo pulmonar também é resultado da diminuição tanto na pressão do coração direito quanto da resistência vascular pulmonar (KOUTROULOU et al., 2020). Consequentemente, a maior pressão no átrio esquerdo (AE) em relação ao átrio direito (AD), ocasiona o fechamento do forame oval (FUKUJIMA et al., 2019).

Normalmente, o forame oval se fecha funcionalmente ao nascimento, sendo que no terceiro mês de vida ocorre o fechamento anatômico, que resulta da fusão do *septum primum* com o *septum secundum*. Denominamos forame oval patente (FOP) quando não há esta fusão (Figura 01), o que permite o fluxo do AD para o AE.

A prevalência do forame oval patente na população geral é de 27-30% e em grande parte das vezes possui evolução benigna. Contudo, pode estar associado ao desenvolvimento de ataque isquêmico transitório e de acidente vascular encefálico isquêmico criptogênico.

O FOP, por sua vez, é encontrado em 44-66% dos pacientes com acidente vascular cerebral de causa desconhecida, sendo considerado uma causa de embolia paradoxal do sistema venoso para o sistema nervoso central. (FRANCO DUARTE *et al.*, 2019, p. 43).

Figura 01: (A) Septo atrial normal que resulta da fusão do *septum primum* e do *septum secundum*. (B) Falha na fusão do *septum primum* e *septum secundum*, levando a formação do forame oval patente.



Fonte: Ioannidis e Mitsias, 2020.

A prevalência de FOP é muito variável e os números podem ser muito diferentes de acordo com a população estudada. Koutroulou *et al* (2020) fez uma análise sistemática de estudos que exploraram as taxas de FOP conforme os diferentes métodos diagnósticos. Os resultados encontrados foram bastante heterogêneos, com taxas de prevalência variando de apenas 14,7% em estudos usando somente ecocardiograma transtorácico, atingindo até 23,7% em diagnósticos com ecocardiograma transesofágico. Nos estudos de autópsia, as taxas foram de 24,2%, e chegaram a 31,3% em estudos com doppler transcraniano (KOUTROULOU *et al.*, 2020).

Geralmente o FOP é assintomático e descoberto ocasionalmente em exames de rotina, principalmente cardiológicos. Existem três métodos capazes de diagnosticar FOP: ecocardiografia transtorácica (ETT), ecocardiografia transesofágica (ETE) e doppler transcraniano (DTC), indiretamente.

A ecocardiografia transtorácica é o exame mais bem tolerado pelos pacientes, entretanto, possui sensibilidade de apenas 46%, além de não permitir a visualização direta do FOP (GOMES *et al.*, 2021). O doppler transcraniano com injeção salina aerada é um exame menos específico, pois avalia o shunt a partir do estudo de microêmbolos, porém pode haver FOP sem a observação de shunt (FRANCO DUARTE *et al.*, 2019), além de ser um exame que não consegue diferenciar entre shunt cardíaco e pulmonar (GOMES *et al.*, 2021). Esses dois

exames, por serem menos invasivos, acabam sendo utilizados na triagem de pacientes com possível FOP (KOUTROULOU et al., 2020).

A ecocardiografia transesofágica com utilização de solução salina agitada (microbolhas) faz a detecção do shunt, além de avaliar as características anatômicas do FOP (SILVEIRA e CASTILLO, 2020), como a medição direta da separação entre o *septum primum* e o *septum secundum*, utilizada como um indicador do tamanho do FOP (GOMES et al., 2021).

O grupo das doenças cerebrovasculares ocupa o segundo lugar no índice da taxa de mortalidade no Brasil (LOBO et al., 2021), sendo que o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é a principal causa de morbidade na população brasileira (NEGRÃO, 2012). Nos estados Unidos, a incidência é de aproximadamente 700.000 casos por ano. Destes, cerca de 50% são reportados como AVCi criptogênicos (AVCic), após exaustiva investigação das possíveis causas conhecidas (p. ex. fibrilação atrial, estenose da artéria carótida, etc.) não obter êxito (SILVA RIBEIRO et al., 2017).

A importância do diagnóstico precoce do AVCi justifica-se por se tratar de uma condição de alta gravidade e com potencial de causar morte e incapacidade irreversível caso não seja tratado com a devida urgência (LOBO et al., 2021).

O FOP pode atuar como causa direta, fator de risco ou até mesmo um achado incidental em alguns pacientes com AVC criptogênico. A relação entre FOP e AVC vem sendo amplamente documentada ao longo dos anos, especialmente em pacientes jovens (antes dos 55 anos) que não possuem fatores de risco característicos para o desenvolvimento de AVC, como diabetes, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, fibrilação atrial, AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) prévio (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

A própria existência do FOP já leva a predisposição para criar coágulos *in situ* e êmbolos, devido a estase sanguínea, ou taquiarritmias atriais no cenário de um septo atrial hiper móvel. Os fatores de risco incluem o tamanho e a morfologia do FOP e o grau do shunt (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020).

Nas últimas duas décadas, tem-se atribuído a ocorrência de AVC criptogênico devido à embolia paradoxal, da qual o FOP é o principal exemplo (NEGRÃO, 2012). A embolia paradoxal se define como passagem de um êmbolo do sistema venoso para o sistema arterial através de shunt direito-esquerdo. O escore RoPE calcula o risco de embolia paradoxal (*Risk of Paradoxical Embolism*) em pacientes com FOP. Pontuação baixa indica baixa probabilidade de FOP patogênico, porém maior probabilidade de eventos recorrentes de AVC, enquanto um escore com pontuação elevada sugere um possível FOP patogênico, mas com menor chance de eventos recorrentes (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020).

Uma vez que o FOP está presente em aproximadamente 1 em cada 4 adultos, o risco de AVC relacionado ao FOP pode ter importantes implicações para a saúde em nível populacional (DI TULLIO, 2021) e em pacientes com acidente vascular cerebral prévio, torna-se de extrema importância a prevenção secundária de AVCi por FOP.

Diante do descrito, a finalidade deste estudo é elucidar a relação entre acidente vascular cerebral (AVC) criptogênico prévio, principalmente em pacientes jovens e/ou sem comorbidades, e a investigação de forame oval patente (FOP), e também explicar a importância e efetividade da ecocardiografia transesofágica para o estudo de forame oval patente em pacientes pré-selecionados, além de conhecer a classificação dos pacientes quanto ao risco de desenvolverem novo episódio de AVC através do estudo ecocardiográfico associado ao score de risco RoPE, indicando assim qual a melhor terapia preventiva: medicamentosa ou através de fechamento percutâneo transcater.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, descritiva com abordagem qualitativa, na qual foram realizadas buscas na base de dados Scielo, LILACS, Pubmed e Google Scholar. Foram utilizados como descritores os seguintes termos, em inglês e português: forame oval patente (FOP); acidente vascular cerebral (AVC); embolia paradoxal; ecocardiografia transesofágica (ETE). Os critérios de inclusão foram (1) tempo inferior há 10 anos da publicação, entre janeiro de 2012 a março de 2022, e (2) maior correspondência com o tema abordado. Foram excluídos da seleção os trabalhos que não relatavam a relação entre forame oval patente (FOP) e Acidente Vascular Cerebral (AVC), trabalhos de conclusão de curso, teses de doutorado e dissertações de mestrado. A partir da pesquisa nas bases identificadas, 26 artigos foram considerados elegíveis e fundamentaram a construção desta revisão, sendo estes publicados majoritariamente entre 2019 a 2021, com alguns artigos específicos de anos anteriores: 03 artigos de 2005; 01 artigo de 2007; 01 artigo de 2011; 01 artigo de 2013 e 02 artigos de 2016.

A pesquisa foi encerrada em vinte de junho de 2022, depois de realizada a revisão da literatura especializada na base de dados acima citada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para a comunidade médica, em especial cardiologistas e neurologistas, o manejo de pacientes jovens e de meia-idade com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) criptogênico é um problema importante. Anualmente, em todo o mundo, aproximadamente

345.000 pacientes com idades entre 18 e 60 anos, apresentam AVC embólico de origem desconhecida, sendo o FOP interrogado como a possível causa etiológica (SAVER et al., 2018).

3.1 DIAGNÓSTICO DO FORAME OVAL PATENTE

Não existe um exame de imagem específico considerado padrão-ouro para o diagnóstico de FOP, por isso uma combinação de exames pode ser necessária para o diagnóstico de FOP, incluindo o ecocardiograma transtorácico (ETT), ecocardiograma transesofágico (ETE) e o doppler transcraniano (DTC) (MICHEL et al., 2020). Todas essas técnicas de imagem podem ser realizadas com o uso de injeção intravenosa de agente de contraste, responsável por diagnosticar o shunt direito-esquerdo (HOMMA et al., 2016).

O ecocardiograma transtorácico geralmente é utilizado na avaliação inicial dos pacientes, pois não é invasivo e apresenta especificidade de até 99%. Sua sensibilidade é menor, atingindo 46% (MICHEL et al., 2020). Alguns estudos mais recentes demonstram que a sensibilidade do ETT aumentou para valores entre 80 a 90%, provavelmente devido a melhor qualidade da imagem. Mesmo com essa melhoria, o ETT ainda diagnostica um menor número de forames ovais patentes comparado ao ETE (14.9% versus 24.3%, respectivamente), o que reflete sua menor eficiência para detectar FOPs pequenos com shunts mínimos (HOMMA et al., 2016).

Devido à essas limitações, em pacientes com forte suspeita clínica de FOP mas com ETT negativo, se faz necessário utilizar outros métodos diagnósticos, como o ecocardiograma transesofágico, o qual apresenta alta especificidade (92%) e maior sensibilidade (89%) (MICHEL et al., 2020).

O doppler transcraniano é uma técnica não invasiva e não dolorosa, que utiliza ondas sonoras de alta frequência para medir a velocidade de fluxo e direção do sangue nos vasos cerebrais. O DTC contrastado (DTCc) também pode ser utilizado para detectar o FOP, mas ele apresenta algumas limitações, como insensibilidade em diferenciar entre um shunt cardíaco e pulmonar, além da limitação para diagnosticar alterações anatômicas que favoreçam a existência de FOP (SILVEIRA e CASTILLO, 2020). Por isso, muitas vezes o doppler é realizado após ter sido identificado o foco pelo ETE, com a finalidade de determinar se há shunt D-E (DATTILO et al., 2013)

O estudo de um vaso através do DTC é chamado de insonação. Normalmente coloca-se o probe de insonação na têmpora, logo acima da orelha, para insonar a artéria cerebral média, com o propósito de detectar shunt D-E. Injeta-se solução salina agitada por via intravenosa. O vaso pesquisado será analisado por um software que registra e conta as bolhas dentro da artéria

avaliada. Uma contagem de bolhas ≥ 10 é consistente com uma grande derivação D-E (ALKHOULI et al., 2019).

O DTCC é o único exame capaz de quantificar a carga cerebral de embolia paradoxal. Isso pode ser feito durante um monitoramento para microembolia espontânea, com duração de 30 minutos, que avalia a presença de fontes arteriais distais concorrentes de embolia, ou pelo teste de bolhas (SAVER et al., 2018)

O ecocardiograma transesofágico oferece uma vantagem sobre os outros exames de imagem ao fornecer caracterização anatômica detalhada do FOP e, portanto, é considerado o padrão de referência para detecção de FOPs (ALKHOULI et al., 2019).

Apenas o ETE consegue uma avaliação detalhada tanto do septum primum, quanto do forame oval e do ostium secundum. Além disso, a sensibilidade do ETE para FOP é maior do que a ecocardiografia transtorácica (ETT) (GILL e QUAIFFE, 2005). Em casos de pacientes com FOPs pequenos e shunts mínimos se faz necessário a administração de agentes de contraste endovenosos, sendo a solução salina aerada a mais comumente usada (HOMMA et al., 2016).

O ETE é considerado a técnica *in vivo* mais sensível para o diagnóstico de FOP, com sensibilidade e especificidade próximas a 100% quando se utiliza solução salina aerada como agente de contraste (HOMMA et al., 2016).

O teste consiste em injetar solução salina aerada por um acesso intravenoso. Ao colocar o transdutor no esôfago do paciente e visualizar todo o coração, a solução salina aerada (hiperecogênica) será vista preenchendo o átrio direito (AD) e o ventrículo direito. Se dentro de 3 ciclos cardíacos for possível visualizar microbolhas no lado esquerdo do coração, isso é considerado um teste positivo para evidência de shunt intracardíaco. Em indivíduos sem shunt intracardíaco, as microbolhas são filtradas pelos pulmões e não são vistas no lado esquerdo (SUN e HOMMA, 2016).

O shunt pode ser classificado de acordo com o número máximo de microbolhas vistas no AE em um único quadro durante os três primeiros ciclos cardíacos após o cruzamento das bolhas. Considera-se o shunt pequeno quando o número de microbolhas é de 1 a 5, moderado entre 6 e 30 bolhas e grande quando mais de 30 bolhas são visualizadas (ALKHOULI et al., 2019).

Se não for identificado nenhum shunt com o teste realizado ao repouso, deve-se repetir o exame utilizando manobras de esforço, como a manobra de Valsalva ou tosse (SUN e HOMMA, 2016). Múltiplas injeções de contraste são recomendadas, tanto na fase em repouso quanto na fase de liberação da manobra de Valsalva ou durante a tosse, aumentando assim a sensibilidade do teste para detecção de FOP (HOMMA et al., 2016).

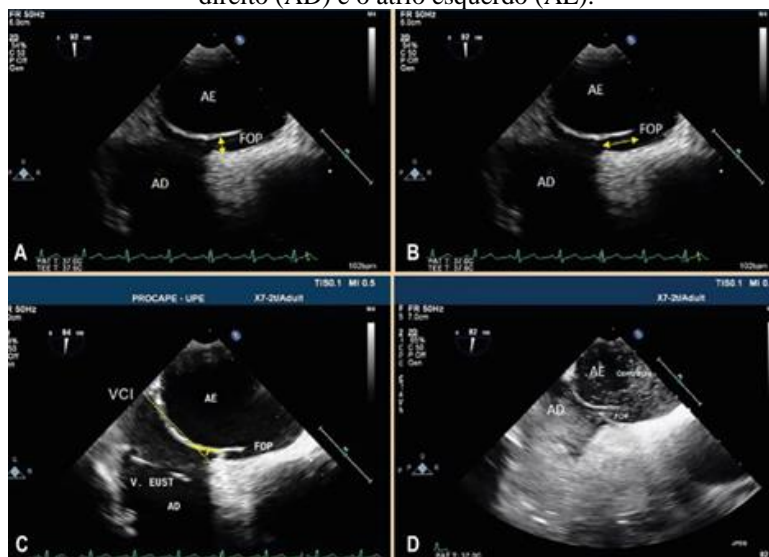
O objetivo dessas manobras é aumentar transitoriamente a pressão intra-abdominal, consequentemente aumentando as pressões de enchimento do lado direito, melhorando a capacidade de detectar o shunt intracardiaco. (SUN e HOMMA, 2016).

Como o paciente submetido ao ETE precisa estar sedado, muitas vezes esse exame pode ter um resultado falso negativo, principalmente se for realizado com sedação profunda. Portanto, para que os resultados sejam mais confiáveis, recomenda-se o uso de anestesia local orofaríngea ou sedação superficial para a pesquisa de FOP que utiliza a injeção salina de bolhas (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

A avaliação de pacientes com o ETE possibilitou estudar quais são os fatores preditores independentes de eventos cerebrais isquêmicos. Segundo Silveira (2020, p. 3) existem algumas características anatômicas do FOP que podem predispor à formação e à passagem de trombos do AD para o AE, como: FOPs mais largos (≥ 2 mm) e mais extensos (≥ 10 mm); septos interatriais mais móveis; ângulo entre FOP e VCI $< 10^\circ$ e válvulas de Eustáquio e rede de Chiari proeminentes.

Existem algumas associações que tornam o forame oval patente de maior risco para o desenvolvimento de eventos embólicos, tais como: presença de aneurisma de septo interatrial (ASA), associação com válvula de Eustáquio proeminente, maior distância entre a lâmina do forame oval patente e o *septum secundum* e, assim como o tamanho do shunt ao ecocardiograma transesofágico. (FRANCO DUARTE *et al.*, 2019, p. 44)

Figura 02: Características do forame oval patente (FOP). (A) Largura do FOP, (B) extensão do FOP, (C) Ângulo entre FOP e a veia cava inferior (VCI), (D) FOP com injeção de macrobolhas evidenciando shunt entre o átrio direito (AD) e o átrio esquerdo (AE).



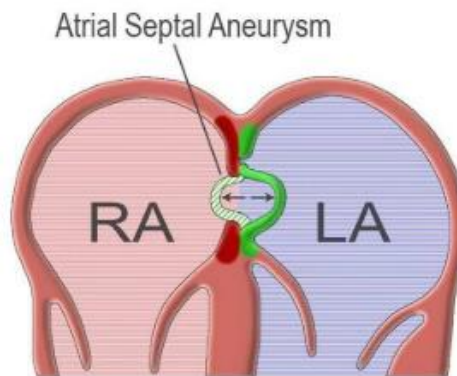
Fonte: Silveira e Castillo (2020).

O aneurisma de septo interatrial (ASA) é uma protrusão do septo atrial a partir da linha média, de pelo menos 10mm de comprimento e 10mm de base, ocasionando um deslocamento

anormal do septo (Figura 03). Sua prevalência na população geral é baixa, variando de 0,2 a 10,2%. Já em pacientes com AVC esse número pode variar de 12 a 24%. Nos pacientes diagnosticados com ASA, o FOP está presente em 60% dos casos (HOMMA et al., 2016).

A hiper mobilidade do septo atrial causada pelo ASA é um preditor independente de recorrência de embolia, aumentando em duas a três vezes o risco quando coexiste com FOP. Quando essas duas condições anatômicas ocorrem simultaneamente, o FOP tende a ser maior, aumentando assim o risco de AVC. A incidência de ASA em pacientes jovens e naqueles com AVCi atribuível ao FOP é ainda maior (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020). A razão de probabilidade de acidente vascular cerebral em pacientes jovens foi de 8,5 quando a protrusão do septo era maior que 10mm, e apenas de 1,8 para protrusões entre 6 e 10mm (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020, *apud* CABANES et al, 1993).

Figura 03: Aneurisma do septo atrial, resultado de um septo atrial hiper móvel.

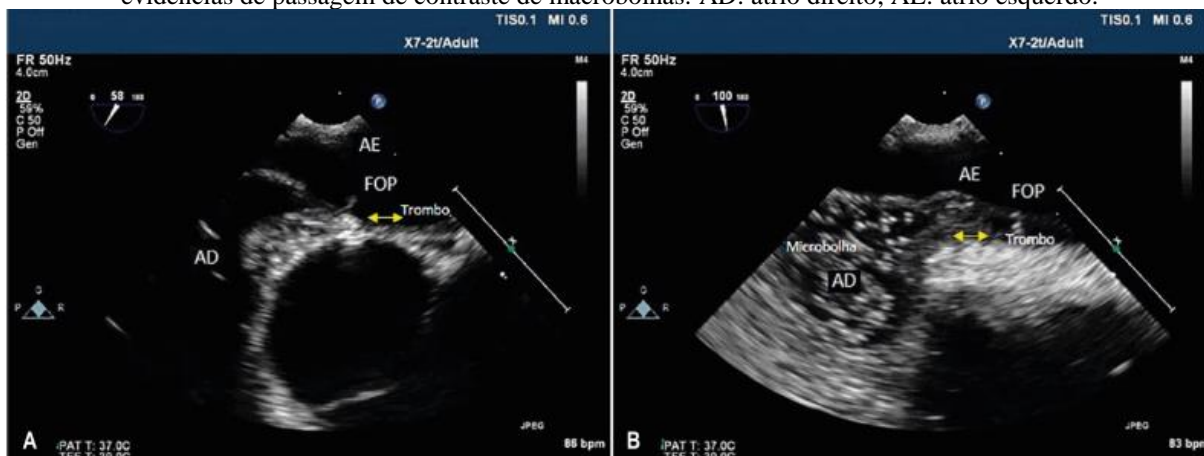


Fonte: Ioannidis e Mitsias, 2020.

Em 54 a 84% dos pacientes com AVC e aneurisma ou hiper mobilidade de septo, observa-se o shunt interatrial (através do FOP), entretanto, essa não é a única causa de embolia paradoxal, que pode ser decorrente de dois mecanismos. Uma vez que o ASA é frequentemente associado ao FOP, o primeiro mecanismo seria a passagem do trombo do AD para o AE, através do forame oval patente (Figura 04) (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

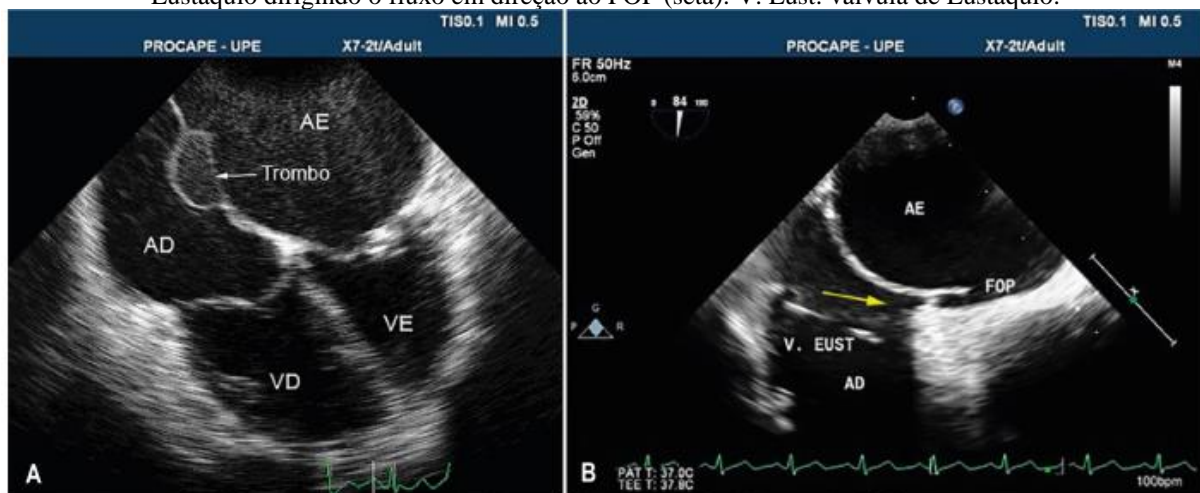
O segundo mecanismo ocorre em pacientes com ASA, porém sem shunt intracardíaco. Nesses, pequenos trombos de plaquetas e fibrina podem se formar no septo do AE, e com a oscilação do aneurisma podem se desprender, causando a embolia sistêmica. (Figura 05) (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

Figura 04: Ecocardiograma transesofágico mostrando a presença de trombo em forame oval patente (FOP) sem evidências de passagem de contraste de microbolhas. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo.



Fonte: Silveira e Castillo (2020).

Figura 05 – A: Ecocardiograma transesofágico mostrando aneurisma do septo interatrial sem evidências de FOP com presença de trombo na face esquerda. B: Ecocardiograma transesofágico mostrando a posição da válvula de Eustáquio dirigindo o fluxo em direção ao FOP (seta). V. Eust: válvula de Eustáquio.



AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; FOP: forame oval permeável.

Fonte: Silveira e Castillo (2020).

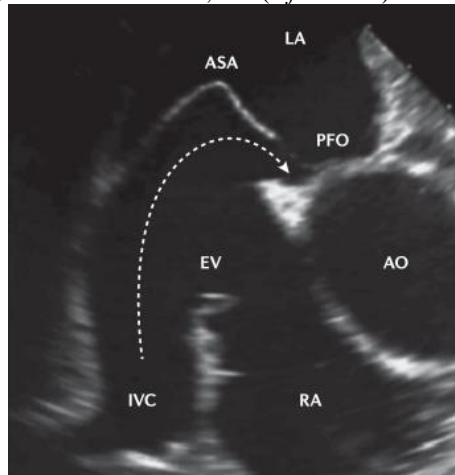
A válvula de Eustáquio e a rede de Chiari são características fetais que interferem no shunt D-E embrionário normal. A ocorrência simultânea da valva de Eustáquio com FOP é estimada em 70%, enquanto a rede de Chiari está relacionada com FOP em 83% dos casos. Eles foram reconhecidos como co-fatores de risco de acidente vascular cerebral na presença de FOP (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020).

A válvula de Eustáquio fica localizada na junção entre a veia cava inferior (VCI) e o átrio direito, podendo ser redundante em alguns indivíduos. (Figura 05). A rede de Chiari localiza-se na parede do AD ou no septo interatrial, próximo a abertura da VCI. Formada por uma malha de estruturas filamentosas e fibrosas no AD, originadas da região das válvulas de Eustáquio e Tebézio (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

Estudo de revisão de 1.436 ecocardiogramas transefágicos detectou presença de rede de Chiari em 2% dos exames, dos quais 83% apresentavam FOP e 27% aneurisma de septo interatrial. A rede de Chiari ocorre com maior frequência em pacientes que realizaram ETE por AVC criptogênico do que em estudos realizados por outras indicações (4,6% versus 0,5%). (SILVEIRA, CASTILLO, 2020, p. 3).

A presença da rede de Chiari e de uma válvula de Eustáquio proeminente pode direcionar o fluxo que chega pela VCI para o FOP (Figura 06), favorecendo a persistência do forame oval e do aneurisma do septo interatrial, com a possibilidade de desenvolver uma embolia paradoxal por um trombo formado em extremidades inferiores (HOMMA et al., 2016). A frequência de um FOP com grande shunt direita-esquerda foi maior em pacientes com presença de rede de Chiari (55% versus 12%) (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

Figura 06: Estruturas do átrio direito associadas com o FOP. RA (*right atrium*): átrio direito; PFO (*patent foramen ovale*): forame oval patente; EV (*Eustachian valve*): válvula de Eustáquio; AO: aorta; IVC (*inferior vena cava*): veia cava inferior; LA (*left atrium*): átrio esquerdo.



Fonte: Homma, 2016.

Através da análise multivariada desses dados anatômicos, foi possível revelar que FOPs mais extensos (túnel ≥ 10 mm) e mais largos (diâmetro ≥ 2 mm); presença de septo interatrial hipermóvel; presença de rede de Chiari e válvula de Eustáquio proeminente; shunt D-E significativo durante a manobra de Valsalva e ângulo entre FOP e VCI $< 10^\circ$ foram fatores preditores independentes de eventos cerebrais isquêmicos criptogênicos (NAKAYAMA et al., 2019).

Com base nesses dados foi elaborado um escore de risco (Tabela 1), em que cada fator pontua 1 ponto (NAKAYAMA et al., 2019). A pontuação obtida pode, então, estimar o risco de o FOP ser responsável pela embolia paradoxal em pacientes que apresentarem AVC (Tabela 2) (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

Tabela 1: Cálculo de risco de acidente vascular cerebral provocado por FOP. FOP: forame oval patente; VCI: veia cava inferior.

VARIÁVEIS	PONTOS
FOP extenso (túneis $\geq 10\text{mm}$)	1
Hipermobilidade do septo interatrial	1
Extensa válvula de Eustáquio ou rede de Chiari	1
Grande shunt durante a manobra de Valsalva	1
Ângulo FOP – VCI $\leq 10^\circ$	1

Fonte: Nakayama et al. (2019).

Tabela 2: Risco de acidente vascular cerebral (AVC). Avaliação ecocardiográfica de pacientes com forame oval patente e acidente vascular cerebral criptogênico.

ESCORE	RISCO DE AVC (%)
0	5
1	17
2	80
3	87
4	89

Fonte: Silveira e Castillo (2020).

Pacientes jovens com infartos cerebrais superficiais, com nenhum ou poucos fatores de risco tradicionais são os que possuem escore mais elevado. Pacientes idosos e com risco vascular apresentam escores baixos, o que sugere um FOP acidental, ou seja, que não é responsável pelo evento isquêmico. O risco de ocorrer AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) é calculado para um período de 2 anos (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

3.2 POPULAÇÃO DE RISCO

O estudo RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism*) fornece informações importantes sobre a relação entre a existência de FOP e o risco de acidente vascular cerebral. O estudo foi criado com o propósito de determinar quais características do FOP são consideradas um achado incidental e quais estão relacionadas a patogenicidade em pacientes com AVCi criptogênico. Esse escore ainda estima a chance de recorrência de AVCi após dois anos do evento índice (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020).

O RoPE propõe um escore de risco através da avaliação de características clínicas de pacientes com FOP e AVC criptogênico, estratificando-os pela idade e presença ou ausência de fatores de risco vasculares (Tabela 3). O estudo foi uma meta análise que avaliou dados clínicos e radiológicos de 3000 pacientes e seis variáveis foram associadas ao AVC criptogênico: ausência de história de hipertensão; ausência de história de diabetes; ausência de história de AVC ou AIT; paciente não tabagista; infarto de AVCi cortical em exame de imagem – tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) - e idade. Com base nessas variáveis, foi criado um escore com dez pontos para estratificar a probabilidade da presença de

forame oval patente estar associado a um AVC isquêmico ou ser um achado acidental (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

Tabela 3: Escore Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)

CARACTERÍSTICAS	PONTOS
<i>Ausência de história de hipertensão</i>	1
<i>Ausência de história de diabetes</i>	1
<i>Ausência de história de AVC ou AIT</i>	1
<i>Não tabagista</i>	1
<i>Infarto de AVCi cortical na imagem (TC ou RM)</i>	1
<i>Idade, anos</i>	
18 – 29	5
30 – 39	4
40 – 49	3
50 – 59	2
60 – 69	1
> 70	0

Fonte: Silveira e Castillo (2020).

Pontuação mais alta no escore RoPE resulta de idade mais jovem, presença de infartos corticais e ausência de fatores de risco tradicionais, e quanto mais alto o escore, maior a probabilidade de que o FOP seja patogênico, porém, menor a chance de recorrência (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020).

A partir dessa pontuação pode-se classificar qual o risco de o AVC ser relacionado ao FOP (Tabela 4). Um escore de 0 a 3 estima em 0% a probabilidade de um FOP ser patogênico e em 20% a probabilidade de recorrência do evento, enquanto uma pontuação entre 9 e 10 pontos indica 88% de risco de que o AVC seja relacionado ao FOP e uma probabilidade de 2% de recorrência. Vale salientar que o escore RoPE não analisa algumas variáveis importantes, como o grau do shunt direita-esquerda (D-E), a presença de aneurisma de septo interatrial (ASA) e outros fatores que aumentam a patogenicidade do FOP (IOANNIDIS e MITSIAS, 2020).

Tabela 4: Risco de Acidente Vascular Cerebral

TOTAL DE PONTOS	RISCO DE O AVC SER RELACIONADO AO FOP (%)
0-3	0
4	38
5	34
6	62
7	62
8	84
9 – 10	88

Fonte: Silveira e Castillo (2020).

Apesar de o escore RoPE ajudar a determinar a probabilidade de que o FOP seja o fator causador de AVC criptogênico em uma pessoa, ele ainda não possui um papel estabelecido na orientação do tratamento (tratamento médico isolado versus fechamento percutâneo e tratamento médico) (HOMMA et al., 2016).

3.3 GESTÃO CLÍNICA

O manejo de pacientes com FOP e AVC criptogênico requer estreita coordenação entre neurologistas e cardiologistas especialistas na avaliação e tratamento de doença cerebrovascular (SAVER et al., 2018).

A *American Academy of Neurology* propôs um *guideline* tomando como base as diretrizes de manejo clínico propostas pela *American Heart Association* (AHA), e pela *American Stroke Association* (ASA) de 2014, que foram baseadas em evidências em torno do manejo de pacientes com FOP e AVC (HOMMA et al., 2016).

Entre as recomendações do *guideline* podemos citar:

No contexto de um FOP e trombose venosa profunda, o fechamento do FOP com um dispositivo transcaterter pode ser considerado, dependendo do risco de trombose venosa profunda recorrente (classe IIb; nível de evidência C).

Para pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico criptogênico ou ataque isquêmico transitório e um FOP sem evidência de trombose venosa profunda, os dados disponíveis não suportam um benefício para o fechamento do FOP (classe III; nível de evidência A) (HOMMA et al., 2016, p. 9).

Atualmente, é recomendado que pacientes com AVC criptogênico e FOP sejam tratados com terapia antiplaquetária. Apesar do papel que a embolia paradoxal possa desempenhar na patogênese do AVC, os dados comparando a terapia antiplaquetária com a anticoagulação ainda são limitados nesses pacientes (SUN e HOMMA, 2016).

O fechamento percutâneo do FOP através de cateter é também uma opção de tratamento. Trata-se de uma técnica muito eficaz, atingindo taxas de sucesso maiores que 90%, com baixas taxas de eventos adversos (<5%). Os pacientes submetidos ao fechamento percutâneo geralmente são mantidos em terapia antiplaquetária por no mínimo 6 meses e, muitas vezes, indefinidamente. (SUN e HOMMA, 2016).

Entre 2012 e 2013, três ensaios clínicos randomizados (Closure I, RESPECT e PC-Trial) comparando o fechamento percutâneo do FOP versus tratamento clínico medicamentoso foram realizados (COUGHLAN et al., 2018). Apesar de os 3 ensaios clínicos não demonstrarem redução do AVC com fechamento do FOP, levantou-se a hipótese de que estudos maiores

podem ser necessários para detectar completamente o benefício do fechamento do FOP (SUN e HOMMA, 2016).

Uma segunda rodada de estudos foi realizada entre 2017 e 2018 (CLOSE, REDUCE, RESPECT LT e DEFENSE-PFO). O DEFENSE-PFO, realizado em 2018, foi o mais recente ensaio clínico randomizado a testar a utilidade do fechamento do FOP em pacientes com AVC criptogênico. Participaram do estudo apenas pacientes com FOPs de alto risco, que foram submetidos ao fechamento do forame oval com a prótese de Amplatzer versus terapia médica. O estudo foi interrompido precocemente depois de mostrar um benefício considerável do fechamento do FOP na prevenção do desfecho composto de acidente vascular cerebral, morte vascular ou sangramento maior (0% vs. 12%) (ALKHOULI et al., 2019)

Além desses estudos, uma análise suplementar de longo prazo da coorte de pacientes do RESPECT foi realizada a pedido do FDA. Esta análise mostrou que durante um seguimento prolongado (5,9 anos), o fechamento do FOP foi associado a uma redução significativa no AVC recorrente em comparação com a terapia médica. (ALKHOULI et al., p. 5, 2019).

Após essa segunda rodada de ensaios clínicos, ficou claro que os benefícios dos dispositivos de fechamento foram maiores nos estudos que selecionaram apenas pacientes com FOP com características de alto risco (ALKHOULI et al., 2019). Pode-se concluir então que o fechamento percutâneo do forame oval patente pode prevenir a embolia paradoxal e reduzir o risco de acidente vascular cerebral criptogênico recorrente em grupos de pacientes avaliados como de risco elevado (SILVEIRA e CASTILLO, 2020).

Atualmente, o fechamento cirúrgico de um FOP não é indicado como tratamento de primeira linha. O fechamento de FOP por cirurgia convencional acontece raramente, quando ocorrem complicações do fechamento percutâneo que não podem ser solucionadas via transcateter (PRISTIPINO et al., 2019). Comparativamente, o tratamento percutâneo obteve resultados equivalentes aos alcançados com a cirurgia convencional, com a vantagem de menor ocorrência de complicações (GARDENGHI, 2022).

4 CONCLUSÃO

Ao revisar a literatura para esse artigo, podemos perceber que o forame oval patente em pacientes com acidente vascular cerebral pode ser tanto um achado incidental quanto um fator de risco para ocorrência de AVC. Isso ocorre dependendo das características anatômicas do FOP, que podem ser mais propícias para a ocorrência de um AVC ou não. Sua relação com o

AVC pode se dar através de vários mecanismos, sendo a embolia paradoxal a causa mais provável, além de formação de trombos *in situ* e arritmias.

Existem ainda características pessoais, que apesar de não muito elucidadas, não podem ser descartadas, como idade, características anatômicas do FOP e fatores predisponentes à trombose venosa, condições essenciais para determinar um FOP patogênico.

Constatou-se a importância do uso da tecnologia, principalmente no emprego de exames de imagem, que podem auxiliar no diagnóstico, avaliação de prognóstico e na indicação terapêutica. O uso do ecocardiograma transesofágico foi essencial para os avanços de estudos na área de FOP e sua relação com AVCic, podendo avaliar a anatomia completa dessa estrutura e estabelecer correlações que podem predizer fatores de maior ou menor risco.

O tema vem sendo amplamente estudado e já apresenta resultados sólidos da relação entre FOP e AVC, da importância do ETE para avaliação diagnóstica e também da aplicabilidade do fechamento do forame oval patente, procedimento guiado pelo ecocardiograma transesofágico. A importância dos estudos sobre essa temática se relaciona com a possibilidade de aumentar o número de pacientes diagnosticados, conseguir classificá-los de acordo com os escores de risco e acompanhá-los quanto ao prognóstico e indicação terapêutica.

Sabendo que a maioria dos pacientes com FOP e AVC criptogênico são jovens, sem outras comorbidades e com alta expectativa de vida, a recorrência de um evento isquêmico pode ser muito danosa. Por isso, a importância de se levar em conta e avaliar quais os possíveis riscos e benefícios de submeter tais pacientes a uma intervenção, seja ela medicamentosa ou endocirúrgica, através do fechamento percutâneo do FOP.

Fica claro a importância de médicos cardiologistas e neurologistas trabalharem em conjunto, de forma colaborativa, para atingirem uma redução adicional nas taxas de AVC recorrente por FOP. O tratamento multidisciplinar deve ter como meta a realização de avaliações etiológicas detalhadas, a exclusão de outras causas de AVC e a identificação de características de pacientes de alto risco, para fornecer então recomendações de tratamento diferenciadas para pacientes jovens e de meia-idade com AVC isquêmico criptogênico.

Apesar dos recentes ensaios clínicos mostrarem a eficácia do fechamento do FOP na prevenção secundária do AVC em pacientes pré-selecionados, ainda não existem ferramentas ideais para a seleção desses pacientes. Outra lacuna nesses ensaios refere-se a falta de estudos que avaliem a segurança a longo prazo das próteses para fechamento percutâneo transcater. A comparação do fechamento do forame oval versus a terapia medicamentosa (com anticoagulação oral e terapias antiplaquetárias) ainda permanecem em aberto.

Portanto, mais estudos precisam ser realizados para que se esclareçam quais os grupos de pacientes em que o fechamento do FOP é benéfico e precisa ser realizado, trazendo assim maior benefício aos pacientes além de potencialmente melhorar os resultados clínicos.

Por se tratar de uma entidade complexa e com múltiplas variáveis, uma abordagem colaborativa de equipe assim como pesquisas para abordar as questões não resolvidas no campo são essenciais.

REFERÊNCIAS

ALKHOULI, M., SIEVERT, H., & HOLMES, D. R. Patent foramen ovale closure for secondary stroke prevention. **European Heart Journal**, v. 40, p. 2339–2349, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz157>. Acesso em 10 de março de 2022.

CHAMIÉ, D., & CHAMIÉ, D. Fechamento percutâneo do forame oval patente. **Rev Bras Cardiol Invas**, v. 13, p. 185–197, 2005. Disponível em https://www.academia.edu/19443063/Fechamento_percut%C3%A2neo_do_forame_oval_patente. Acesso em 17 de novembro de 2021.

COUGHLAN, J. J., DALY, A., ARNOUS, S., & KIERNAN, T. J. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: contemporary evidence and treatment. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, p. 27–37, 2018. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14779072.2018.1419064>. Acesso em 10 de março de 2022.

DATTILO, P. B., KIM, M. S., & CARROLL, J. D. Patent foramen ovale. **Cardiology Clinics**, v. 31, p. 401–415, 2013. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733865113000301?via%3Dihub>. Acesso em 10 de março de 2022.

FRANCO DUARTE, L. et al. Acidente vascular cerebral isquêmico em paciente portador de forame oval patente: relato de caso. **Revista de Saúde**, v. 10, n. 2, p. 43–48, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.21727/rs.v10i2.1536>. Acesso em 18 de novembro de 2021.

FUKUJIMA, M. M.; TATANI, S. B.; PRADO, G. F. DO. Forame Oval Patente e Acidente Vascular Cerebral. **Revista Neurociências**, v. 12, n. 4, p. 209–211, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.4181/RNC.2004.12.209>. Acesso em 20 de novembro de 2021.

GARDENGHI, GIULLIANO; PRUDENTE, MAURÍCIO; BARBOSA, FLAVIO; GUIMARÃES, HENRIQUE. Occlusion of patent foramen ovale after myocardial infarction due to coronary artery embolism. Case report. **Scientific Journal CEREM-GO**, v. 2, n. 6, p. 26–29, 2022. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/359068364_OCCLUSION_OF_PATENT_FORAMEN_OVALE_AFTER_MYOCARDIAL_INFARCTION_DUE_TO_CORONARY_ARTERY_EMBOLISM_CASE_REPORT. Acesso em 15 de março de 2022.

GILL, E. A.; QUAIFFE, R. A.; GOLDBERG, S. L. The echocardiographer's role during the placement of patent foramen ovale closure devices. **Cardiology Clinics**, v. 23, n. 1, p. 53–64, 2005. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.10.009>. Acesso em 18 de novembro de 2021.

GILL, E. A.; QUAIFFE, R. A. The echocardiographer and the diagnosis of patent foramen ovale. **Cardiology Clinics**, v. 23, n. 1, p. 47–52, 2005. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15676267/>. Acesso em 18 de novembro de 2021.

GOMES, M. M. N. et al. Forame oval patente - revisão de literatura / Patent oval foramen - literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 2578–2585, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-207>. Acesso em 20 de novembro de 2021.

HOMMA, S., MESSÉ, S. R., RUNDEK, T., SUN, Y. P., FRANKE, J., DAVIDSON, K., SIEVERT, H., SACCO, R. L., & DI TULLIO, M. R. Patent foramen ovale. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, p. 1–15, 2016. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.86>. Acesso em 01 de junho de 2022.

IOANNIDIS, S. G., & MITSIAS, P. D. Patent foramen ovale in cryptogenic ischemic stroke: Direct cause, risk factor, or incidental finding? **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 5–7, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00567>. Acesso em 30 de maio de 2022.

KHATTAB, A. A. et al. Randomized clinical trial comparing percutaneous closure of patent foramen ovale (PFO) using the Amplatzer PFO Occluder with medical treatment in patients with cryptogenic embolism (PC-Trial): Rationale and design. **Trials**, v. 12, p. 1–8, 2011. Disponível em <http://www.trialsjournal.com/content/12/1/56>. Acesso em 18 de novembro de 2021.

KOKKINIDIS, D. G., KATSANOS, A. H., GIANNAKOULAS, G., SINGH, H. S., TURC, G., & THIJIS, V. Editorial: Patent Foramen Ovale (PFO) Closure for Prevention of Stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 10–12, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.718457>. Acesso em 10 de março de 2022.

LEMONS, B. A. R.; OCHSENDORF, F. C.; RESENDE, M. E. C. Acidente vascular cerebral isquêmico em paciente portador de forame oval pérvio: estudo de caso. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 23, p. e6906, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.25248/REAC.e6906.2021>. Acesso em 20 de novembro de 2021.

KOUTROULOU, I., TSIVGOULIS, G., TSALIKAKIS, D., KARACOSTAS, D., GRIGORIADIS, N., & KARAPANAYIOTIDES, T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 1–14, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00281>. Acesso em 30 de maio de 2022.

MICHEL, P., VILLABLANCA, P. A., RANKA, S., LEMOR, A., JAIN, T., & RAMAKRISHNA, H. Patent Foramen Ovale and Risk of Cryptogenic Stroke – Analysis of Outcomes and Perioperative Implications. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 34, p. 819–826, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.04.017>. Acesso em 10 de março de 2022.

NAKAYAMA, R., TAKAYA, Y., AKAGI, T., WATANABE, N., IKEDA, M., NAKAGAWA, K., TOH, N., & ITO, H. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 32, p. 811–816, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.021>. Acesso em 11 de junho de 2022.

NEGRÃO, E. M. et al. Forame Oval Patente e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em Jovens: Associação Causal ou Estatística? **Arq Bras Cardiol**, v. 34, n. 12, p. 128–139, 2007. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000500003>. Acesso em 18 de novembro de 2021.

PRISTIPINO, C.; SIEVERT, H.; D'ASCENZO, F. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. **European Heart Journal**, v. 40, p. 3182–3195, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358849/>. Acesso em 10 de março de 2022.

RIBEIRO, J. D., ARAUJO, M. B. DE, CASA, B. DE A., & CORREA, J. A. Oclusão arterial aguda consequente a embolia paradoxal – relato de caso e revisão de literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, p. 1–6, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.1590/1677-5449.210074>. Acesso em 08 de março de 2022.

SAVER, J. L., MATTLE, H. P., & THALER, D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke a topical review. **Stroke**, v. 49, p. 1541–1548, 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760277/>. Acesso em 01 de junho de 2022.

SCAVASINE, V. C., CHAMMA, J. F., BAZAN, R., BRAGA, G. P., LANGE, M. C., & DE HIROKI FLUMIGNAN ZÉTOLA, V. Comparison of right-to-left shunt characteristics in cryptogenic embolic ischemic stroke and non-cardioembolic ischemic stroke. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 859–863, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0430>. Acesso em 10 de março de 2022.

SILVA RIBEIRO, M. et al. Estado Atual Do Tratamento Dos Defeitos Do Septo Atrial. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 27, n. 1, p. 39–48, 2017. Disponível em https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/836944/05_revistasocesp_v27_01.pdf#:~:text=A%20maioria%20dos%20pacientes%20%C3%A9,precocemente%20quando%20houver%20sintomatologia%20exuberante. Acesso em 22 de novembro de 2021.

SILVEIRA, CARLOS ANTÔNIO DA MOTA; CASTILLO, J. M. DEL. Ponto de Vista Avaliação Ecocardiográfica de Pacientes com Forame Oval Patente e Acidente Vascular Cerebral Criptogênico. **Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc.** v. 34, p. 1–5, 2020. Disponível em http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2021/portugues/Revista01/L_2_PONTO%20DE%20VISTA_ABC123_Portugues.pdf. Acesso em 18 de novembro de 2021.

SUN, Y. P., & HOMMA, S. Patent foramen ovale and stroke. **Circulation Journal**, v. 80, p. 1665–1673, 2016. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334127/>. Acesso em 10 de março de 2022.