

ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO DOS DEFEITOS DO SEPTO ATRIAL

CURRENT STATUS OF THE TREATMENT OF ATRIAL SEPTAL DEFECTS

RESUMO

Marcelo Silva Ribeiro¹
Rodrigo Nieckel Costa¹
Simone Rolim Fernandes
Fontes Pedra¹
Daniela Lago Kreuzig¹
Valmir Fernandes Fontes¹
Carlos Augusto Cardoso
Pedra¹

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:
Marcelo Silva Ribeiro
Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Prédio I, 14º andar.
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500.
São Paulo, Brasil.
marcelosribeiro@gmail.com

A comunicação interatrial tipo *ostium secundum* (CIA OS) é uma cardiopatia congênita relativamente frequente, que causa repercussão hemodinâmica para o ventrículo direito, com sobrecarga volumétrica e dilatação da câmara. A maioria dos pacientes é assintomática, porém sintomas podem aparecer depois da segunda década de vida. O tratamento eletivo é usualmente realizado próximo ao quinto ano de vida, podendo ser indicado mais precocemente quando houver sintomatologia exuberante. O fechamento transcaterter usando uma prótese de duplo disco é bem estabelecido como a primeira escolha de tratamento para a maioria dos pacientes de anatomia favorável. Foi comprovado que o forame oval patente (FOP) está associado à acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) em pacientes com poucos ou nenhum fator de risco de doença cardiovascular. Recentemente, foi demonstrado que a oclusão transcaterter do FOP é superior ao tratamento clínico para prevenir recorrências de AVCI nessa população, em um estudo randomizado com acompanhamento clínico de longo prazo. Este manuscrito revisa as atuais indicações, critérios de seleção do paciente e o seguimento clínico dos pacientes com CIA OS e FOP submetidos ao tratamento transcaterter.

Descritores: Comunicação interatrial; Forame oval patente; Device.

ABSTRACT

Ostium secundum atrial septal defect (OS-ASD) is a relatively frequent congenital heart defect that causes hemodynamic burden on the right ventricle with volume overload and chamber dilatation. Most patients are asymptomatic, however symptoms can appear after the second decade of life. Elective treatment is usually performed around the fifth year of life, and may be occasionally indicated earlier if there are exuberant symptoms. Transcatheter closure using a double disc device is well established as the first choice of treatment for most patients with suitable anatomy. Patent foramen ovale (PFO) has been shown to be associated with ischemic stroke in patients with no or limited risk factors for cardiovascular disease. It was recently demonstrated in a randomized trial with long-term follow-up that transcatheter closure of PFO is superior to medical treatment for preventing recurrences of stroke in this patient population. This manuscript reviews the current indications, patient selection criteria, and long-term follow-up in patients with OS-ASD and PFO submitted to transcatheter closure.

Descriptors: Atrial septal defect; Patent foramen ovale; Device.

COMUNICAÇÃO INTERATRIAL

Atribui-se ao renascentista Leonardo da Vinci a primeira descrição da comunicação interatrial (CIA), após estudos em cadáveres.¹ No entanto, a primeira descrição da anatomia e embriologia dos defeitos do septo interatrial foi realizada por Rokitsky em 1875, sendo a sua fisiopatologia, quadro clínico e achados radiológicos desvendados a partir de 1934.²⁻⁵ Denomina-se CIA do tipo *ostium secundum* (CIA OS), os defeitos do septo interatrial localizados na fossa oval e será somente este o tipo abordado neste trabalho em virtude de ser o único no qual é possível o tratamento percutâneo.⁶

A CIA OS é uma cardiopatia relativamente frequente, apresentando-se em 941 pacientes a cada 1 milhão de nascidos vivos⁷ e que ocorre quase sempre de forma esporádica, sem que padrões Mendelianos de herança genética possam ser comprovados.⁸

Após o nascimento e em torno das primeiras 72 horas de vida, inicia-se a queda progressiva da resistência vascular pulmonar e melhora da complacência ventricular direita (VD) que se completa no primeiro ano de vida. A CIA, assim, passa a apresentar repercussão hemodinâmica, com sobrecarga volumétrica e dilatação das câmaras direitas. Devido ao fato

do hiperfluxo pulmonar ser relativamente bem tolerado, a grande maioria dos pacientes permanece assintomática ou oligossintomática durante as primeiras duas décadas de vida.⁹

Um outro dado interessante à respeito da história natural da CIA OS é a sua possibilidade de fechamento espontâneo no decorrer dos primeiros anos de vida. Hanslik et al. demonstraram que quanto menor o diâmetro da CIA na época do diagnóstico maior a sua chance de fechamento espontâneo em uma população de 200 crianças com mediana de idade de cinco meses (0-13,9 anos) ao diagnóstico, sendo 74% menores de um ano. Em um seguimento clínico mediano de 3,5 anos (6 meses - 9,4 anos), observou-se que CIA OS pequenas (4 - 5 mm) apresentavam elevadas taxas de fechamento espontâneo (56%) ou redução do seu diâmetro para ≤ 3 mm (30%), o que as tornava hemodinamicamente insignificantes. Estas taxas se reduzem gradativamente a depender do diâmetro inicial da CIA OS, culminando com a ausência de fechamento espontâneo e apenas 9% de chance de redução do seu calibre a ≤ 3 mm em defeitos ≥ 10 mm¹⁰.

INDICAÇÕES DO TRATAMENTO

Classicamente, a CIA OS tem o seu tratamento indicado quando esta acarreta em sobrecarga volumétrica e dilatação das câmaras cardíacas direitas, decorrentes de hiperfluxo pulmonar, quando a relação de fluxo pulmonar/sistêmico (Qp/Qs) é superior a 1,5.⁶

Acredita-se que o defeito deva ser corrigido eletivamente antes do início da fase escolar, por volta dos cinco anos de vida. Ocasionalmente, pacientes menores com CIA isolada podem evoluir com sintomas gerados pelo intenso hiperfluxo pulmonar (p. ex. infecções respiratórias de repetição, insuficiência cardíaca congestiva, etc) e se beneficiariam do tratamento precoce, o que pode ser ainda agravado quando associada à prematuridade, doença pulmonar crônica, síndromes genéticas ou outras doenças sistêmicas (insuficiência renal, hepatopatia, etc).¹⁰⁻¹²

Apesar da cirurgia cardíaca apresentar bons resultados, ela é responsável por taxa não desprezível de morbidade,^{13,14} como demonstrado em estudos internacionais também reproduzidos no Brasil.¹⁵⁻¹⁸ Favorece a oclusão percutânea da CIA contra a sua correção cirúrgica, os resultados de estudos de custo-efetividade realizados em países desenvolvidos.¹⁹⁻²⁰ Em função disto, a oclusão percutânea da CIA constitui a modalidade de escolha para o tratamento da maioria dos pacientes com CIA segundo recomendações da *American Heart Association* (AHA).⁶ A cirurgia é reservada para os casos de anatomia desfavorável para a abordagem percutânea, quando há anomalias cardíacas de abordagem cirúrgicas associadas ou nos demais tipos de defeitos do septo interatrial.⁶

Outros pacientes também se beneficiam do tratamento da CIA OS, mesmo quando não há dilatação das câmaras direitas. Pacientes com doença obstrutiva do coração direito (estenose valvar pulmonar, Tetralogia de Fallot, etc), uma vez corrigidos da cardiopatia original, mas que mantenham CIA residual com fluxo direito-esquerdo em virtude de má complacência ventricular direita e que apresentem intolerância clínica à cianose, devem ter o defeito tratado se não dependerem do mesmo para manter débito cardíaco adequado.⁶ Esta informação é obtida através do teste de oclusão da CIA com balão, em avaliação funcional conjunta

com o ecocardiograma. Também em virtude da hipoxemia e dispneia causados pelo fluxo direita-esquerda transitório, pacientes com Ortodéoxia-Platipneia devem ser avaliados para o tratamento definitivo.⁶

Os portadores de pequenas CIA com fluxo direito-esquerdo e que tenham sido acometidos por acidente vascular isquêmico criptogênico pertencem a uma categoria peculiar e serão discutidos especificamente mais adiante, na sessão destinada ao tratamento percutâneo do Forame Oval Patente.⁶

São contraindicações ao tratamento os casos cujo defeito seja pequeno o suficiente para não gerar repercussão hemodinâmica ou quando houver hipertensão arterial pulmonar (HAP) grave com resistência vascular pulmonar indexada (RVPI) acima de 5,0 w.m², refratária ao teste vasodilatador pulmonar.⁶

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO POR IMAGEM

O ecocardiograma exerce papel fundamental na confirmação diagnóstica, na seleção dos pacientes com anatomia favorável para o tratamento percutâneo, assim como na monitorização intraoperatória, guiando o procedimento de implante da prótese e certificando da sua eficácia e do eventual surgimento de complicações durante e após o procedimento.²¹⁻²²

A suspeita clínica de CIA deve ser confirmada através do ecocardiograma transtorácico (ETT), que permite uma visualização ampla do defeito septal, especialmente em crianças pequenas. Em adultos, esta avaliação deve ser complementada posteriormente por um ecocardiograma transesofágico (ETE). Deve-se avaliar o retorno venoso pulmonar, a presença de HAP, o grau de dilatação diastólica das câmaras cardíacas direitas, presença de movimento paradoxal do septo interventricular, a estimativa da relação de fluxo pulmonar/sistêmico (Qp/Qs), assim como a presença de outros defeitos intracardíacos associados e que necessitem de abordagem cirúrgica.²¹⁻²² Nos casos em que alguma dúvida persista em relação à CIA, o ETE tridimensional (3D) pode ser utilizado para obter imagens reconstruídas do septo interatrial, permitindo a sua visão "em face".²³

Todas as características do defeito do septo interatrial devem ser estudadas, incluindo o seu tamanho, forma, relação com as estruturas adjacentes, padrão de fluxo e a localização de qualquer outra CIA presente.²¹ Especial atenção deve ser dada ao determinar a distância do defeito para as veias cavas, veias pulmonares, valva mitral e seio coronário. Além disso, é importante definir o comprimento das bordas do septo interatrial, que corresponde à distância entre o defeito e a parede do átrio ou a estrutura adjacente mais próxima.²³ CIA OS maiores que 38 mm na sua condição basal são pouco prováveis de terem êxito no seu tratamento percutâneo uma vez que a maior prótese disponível tem 40 mm de diâmetro e exerceria força radial insuficiente contra as suas bordas, sem fornecer estabilidade.

As bordas da CIA devem ser definidas através da sua visualização em, no mínimo, três cortes ao ETE 2D (Figura 1), sendo eles: 1. "Quatro-câmaras", que define as bordas anteroinferior (AI, próxima às valvas AV) e superior (S, contralateral à borda AI); 2. "Eixo-curto da aorta", que define as bordas anterossuperior (AS, adjacente à raiz da aorta) e posterior (P, contralateral à borda AS) e 3. "Bicaval", que define



Figura 1. Comunicação Interatrial avaliada ao ecocardiograma transesofágico bidimensional. Imagens ecocardiográficas evidenciando o seu diâmetro, o seu padrão e direção do shunt, suas bordas e a sua relação com as estruturas adjacentes nas projeções convencionais: A. "Quatro câmaras", B. "Eixo curto da Aorta" e C. "Bicaval".

as bordas pósterio-superior (PS, próxima à desembocadura da veia cava superior) e pósterio-inferior (PI, próxima à desembocadura da veia cava inferior). Uma determinada borda é considerada insuficiente para o tratamento percutâneo quando o seu comprimento é menor do que 5,0 mm. A borda AS é insuficiente em até 75% dos casos, sendo a única que, isoladamente, não impossibilita o tratamento percutâneo. Quando a borda insuficiente é uma das demais, o tratamento percutâneo pode ser tentado desde que a borda contralateral seja suficiente assim como as demais.²⁴⁻²⁶

A presença de dois ou mais defeitos detectáveis ao ETE e distantes entre si são passíveis de abordagem transcater, uma vez que dois ou mais dispositivos podem ser implantados simultaneamente, com segurança e eficácia já comprovadas.²⁷ Nesta situação, é importante avaliar individualmente cada um dos defeitos. Defeitos muito pequenos (2-3 mm) e que estejam a menos de 5 mm de distância da maior CIA OS podem ser ocluídos de forma indireta, cobertos pelo disco da prótese nela implantada.²⁸ No caso de múltiplas pequenas CIA OS (septo multifenestrado), desde que dispostas em uma região coberta por um diâmetro de 30-35 mm, podem ser também tratadas percutaneamente através do implante de prótese dedicada a este fim.

TRATAMENTO PERCUTÂNEO

Existem atualmente diversos dispositivos para o tratamento percutâneo da CIA OS (Figura 2). Todos apresentam o Nitinol – uma liga metálica de níquel e titânio – como componente principal de sua malha autoexpansível e tem como mecanismo oclusor o preenchimento do orifício septal pelas suas cinturas autocentráveis, além das barreiras físicas ao fluxo sanguíneo exercidas pelos discos posicionados em cada um dos átrios após o implante. Todos estes dispositivos foram desenhados para o seu implante através de sistemas de entrega de calibre entre 7 e 14F, variando conforme o diâmetro da prótese a ser utilizada.²⁹⁻³⁰

O procedimento é realizado sob anestesia geral em virtude da necessidade de monitorização com ETE durante tempo prolongado, a fim de evitar incômodo desnecessário ao paciente. O ecocardiograma intracardíaco (EIC) também pode ser utilizado para a avaliação da CIA OS durante o cateterismo cardíaco. Apesar de não permitir o estudo multiplanar, a sua capacidade de movimentação em quatro eixos ortogonais permite obter cortes ecocardiográficos para adequada avaliação e monitorização do procedimento em todas as suas etapas³¹. Como vantagem, permite que o procedimento seja

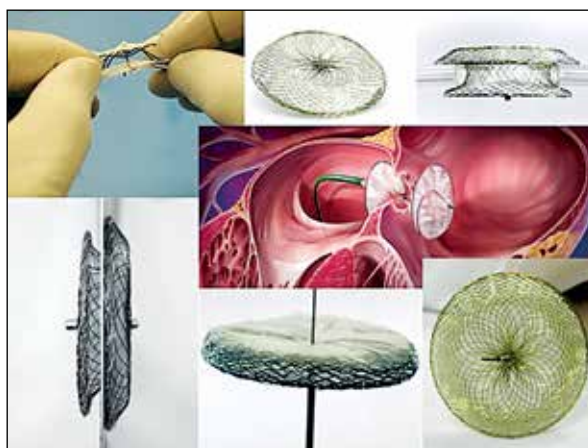


Figura 2. Próteses para oclusão de Comunicação Interatrial. Atriasept® ASD device (Cardia inc., Eagan, EUA), AMPLATZER® Atrial Septal Occluder (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, EUA), Gore Helex® Septal Occluder (W. L. Gore & Associate, Newark, Delaware, EUA), Lifetech Cera® ASD Occluder (Lifetech Scientific Corporation, Shenzhen, China), Occlutech Figulla® (Occlutech AB, Helsingborg, Suécia), Nit-Occlud® ASD-R (PFM Medical Ag, Koln, Alemanha).

realizado sem anestesia geral, uma vez que exclui a necessidade de ETE. Entretanto, exige a punção de um segundo acesso venoso femoral para um introdutor de calibre 8 a 10F.³¹

Realizamos profilaxia antibiótica com uma cefalosporina de segunda geração (ou outro antibiótico de cobertura similar), nas 24h que sucedem ao procedimento. Após a punção venosa femoral, aplicamos heparina com 100 UI/kg para manutenção de TCA >250'. A veia femoral é a via de acesso preferencial. Nos casos onde esta não é possível, pode-se utilizar a veia supra-hepática ou a veia jugular interna, mais raramente.^{32, 33}

A realização do cateterismo cardíaco diagnóstico que se segue é fundamental e tem como objetivo avaliar invasivamente o regime de pressão e fluxo pulmonar, através de técnicas habituais.

A escolha da prótese depende das características da CIA OS. A avaliação feita através do diâmetro estirado do defeito com cateter-balão complacente pode ser dispensável em cerca de 50% dos casos, quando há bordas firmes e espessas em CIA únicas (Figura 3).³⁴ Se este for realizado, recomenda-se a avaliação da medida do balão no exato momento em que este não mais permitir a passagem de fluxo através da CIA (técnica do "stop-flow") (Figura 4). A prótese escolhida deve apresentar cintura 0 a 2 mm superior

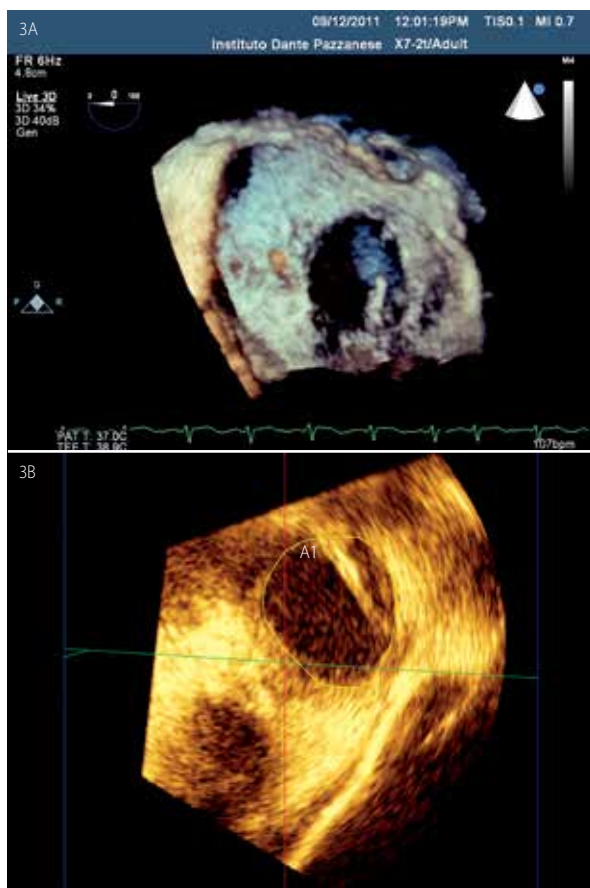


Figura 3. Comunicação interatrial avaliada ao ecocardiograma transefágico tridimensional. Imagens ecocardiográficas adquiridas e reconstruídas tridimensionalmente durante o cateterismo cardíaco: A. Visão "em face" do septo interatrial (visão do átrio direito), deixando claras as dimensões do defeitos, o comprimento de suas bordas e as suas relações com as estruturas atriais adjacente. B. Medida da área do defeito.

ao diâmetro obtido com o balão. Quando esta técnica não for utilizada, próteses de diâmetro 20 a 30% maiores que o diâmetro basal da CIA devem ser utilizadas.²³ Nos casos de CIA multifenestrada, a prótese deve ser específica para este tipo de defeito e apresenta dois discos de retenção unidos por uma fina cintura. O dispositivo deve ser implantado através do orifício mais central, para que seus discos cubram os orifícios circundantes.³⁵

O implante do dispositivo se inicia no átrio esquerdo, com a abertura do disco distal da prótese, que é tracionada em direção ao septo a seguir. A abertura da cintura se faz próxima ao septo e a do disco proximal no interior do átrio direito. A prótese permanece presa ao sistema de entrega durante todo o processo, podendo ser capturada e reposicionada quantas vezes forem necessárias. Esta somente é liberada após exaustiva avaliação ecocardiográfica, que visa certificar que o dispositivo engloba todas as porções do septo interatrial, não interfere com o funcionamento das valvas AV ou a drenagem venosa sistêmica, pulmonar e coronária; assim como garantir que não há fluxo residual significativo ($>3,0$ mm). É fundamental que uma nova avaliação do dispositivo seja realizada após a sua liberação, apesar de ser raro o seu comprometimento

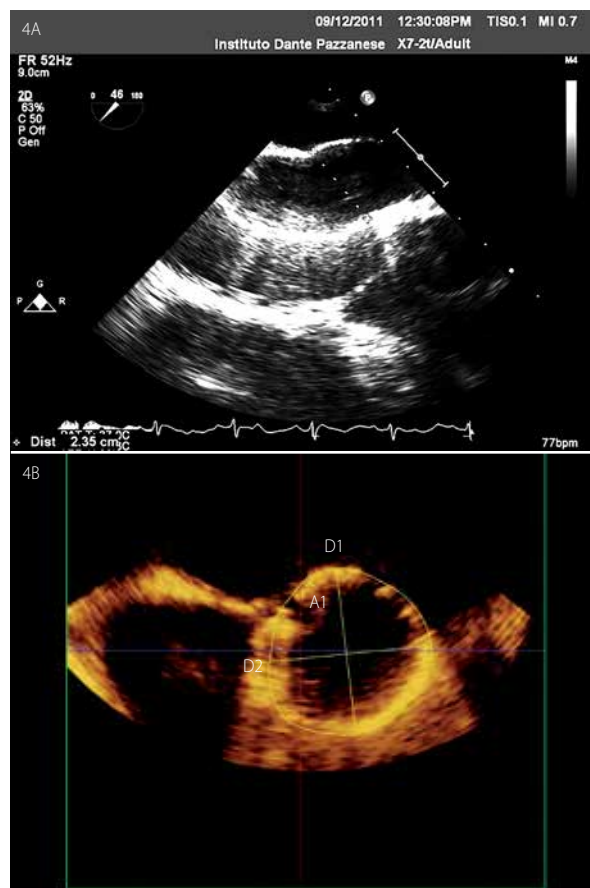


Figura 4. Diâmetro estirado da Comunicação Interatrial com balão. A. Avaliação do diâmetro estirado da CIA através do ecocardiograma transefágico bidimensional através da técnica "stop-flow", com determinação do diâmetro da cintura. B. Mesma avaliação através da tecnologia tridimensional em corte transversal da cintura do balão, que permitiu a determinação dos dois maiores diâmetros da cintura, assim como a área de secção.

ou a sua embolização, quando seguidos todos os procedimentos adequadamente (Figura 5).²³

SEGUIMENTO CLÍNICO

O paciente deve permanecer em observação intra-hospitalar por 24 horas após, normalmente fora do ambiente de terapia intensiva. Neste período, deve-se estar atento para o surgimento de dor torácica, arritmias cardíacas ou hipoxemia, que podem sugerir embolização do dispositivo ou erosão da parede atrial. A incidência destas complicações é muito baixa entretanto, tendo sido reportadas taxas de arritmias agudas de 1-3%, trombose da prótese de 1,2%, erosão de 0,2% e embolização de 1,7%. Nos casos onde houve embolização, o resgate da prótese foi possível por técnicas percutâneas em 72,7%.³⁶

A antiagregação com Ácido Acetilsalicílico (AAS - 3-5 mg/kg/dia, dose máx. 100 mg/dia) se faz necessária durante o tempo de endotelização da prótese, que pode durar até seis meses⁶. Neste período, o paciente deve seguir os cuidados habituais para a profilaxia da endocardite infecciosa. Tais cuidados devem ser estendidos caso haja fluxo residual até que o mesmo não seja mais detectável ao ecocardiograma transtorácico.^{6,37}

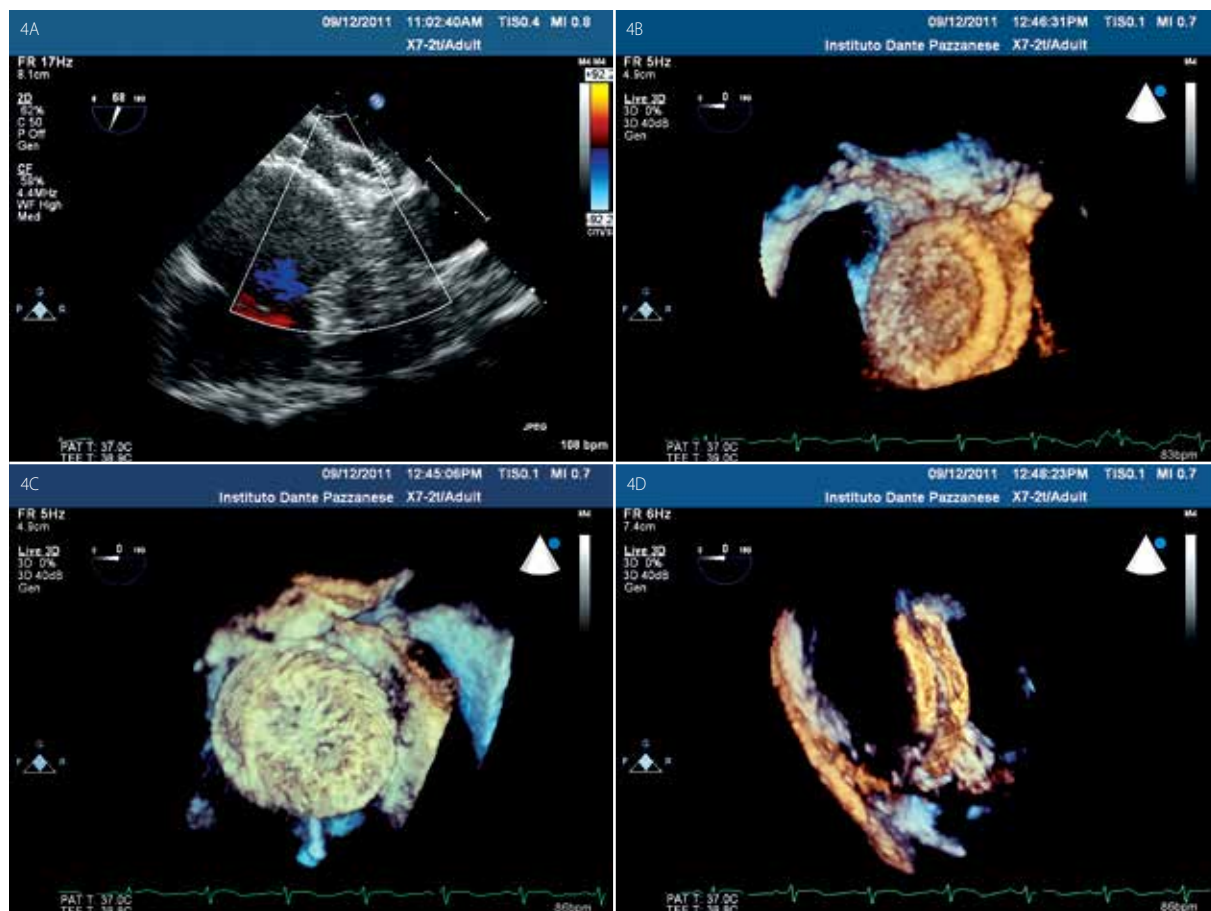


Figura 5. Aspecto ecocardiográfico da prótese para Comunicação Interatrial após a sua liberação. A. Prótise bem posicionada e englobando todo o septo interatrial, sem fluxo residual na análise com o Collor Doppler. B. Visão tridimensional da prótese pela perspectiva do átrio direito. C. Perspectiva do átrio esquerdo. D. Reconstrução tridimensional assegurando bom posicionamento e estabilidade do dispositivo no interior da CIA.

A rotina de acompanhamento com exame clínico, eletrocardiograma e ETT deve ser realizada um, três, seis e 12 meses após o implante da prótese e, a seguir, anual ou bianualmente. Não é necessária a realização de rotina do ETE, a não ser em caso de dúvida ao ETT ou surgimento de alguma complicação.

FORAME OVAL PATENTE

O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) é a principal causa de morbidade e mortalidade nos países ocidentais, com incidência de aproximadamente 700.000 casos por ano nos EUA. 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. Da mesma forma, o Ataque Isquêmico Transitório (AIT), cuja duração dos sintomas de isquemia duram menos de 24 horas, também é causa importante de internação hospitalar e ausência do trabalho.³⁸

O Forame Oval Patente (FOP) pode existir em cerca de 25% dos seres humanos, em decorrência do seu não fechamento espontâneo nos primeiros anos de vida.³⁹ No entanto, existe ampla documentação da associação entre a recorrência do AVCIC/AIT e o FOP, especialmente naqueles acometidos pelo infarto cerebral antes dos 55 anos de vida.⁴⁰

Acredita-se que a razão para esta associação é a possibilidade que o FOP dá à passagem de microtrombos formados na circulação venosa profunda para o átrio esquerdo, o que se denomina embolia paradoxal. O fato é que existe uma correlação linear entre Trombose Venosa Profunda (TVP) e o aumento na incidência de AVCIC e, até mesmo, infarto do miocárdio.⁴¹⁻⁴⁴ Contudo, estudos populacionais falharam em demonstrar uma associação direta entre a presença do FOP e a ocorrência de um primeiro AVCI.^{45, 46}

Muito se debateu a respeito das evidências sobre oclusão do FOP como profilaxia para a recorrência do AVCIC desde que a possibilidade do seu tratamento percutâneo surgiu em 1992. Tais controvérsias se deram, principalmente, em função da falha dos três grandes ensaios clínicos prospectivos e randomizados (ECR) em demonstrar a superioridade do tratamento percutâneo sobre o tratamento clínico (com antiagregante, anticoagulante ou ambos) após análise de seus desfechos primários (recorrência do AVCIC/AIT ou morte) na avaliação do tipo “intenção de tratar”.⁴⁷⁻⁴⁹ Alguns comentários, no entanto, são necessários: 1. O primeiro ECR, denominado Closure-I apresentou seguimento curto (2 a 4 anos), obteve maior incidência de eventos adversos não-cerebrais, além de ter sido realizado com uma prótese que foi retirada do mercado (Starflex®, NMT Medical, Boston, EUA.) por demonstrar níveis elevados de fluxo residual (até 14%) através

do FOP,⁴⁷ comprometendo o resultado. 2. Os dois estudos realizados com a prótese AMPLATZER (PCI-Trial e Respect), quando considerados os resultados sob a perspectiva dos “efetivamente tratados”, demonstraram superioridade do grupo “oclusão do FOP” em comparação ao “tratamento clínico” em relação aos desfechos: recorrência do AVCIC e AIT e morte;^{48,49} além de detectarem dois subgrupos onde o benefício seria ainda maior: os portadores de aneurisma do septo interatrial e aqueles com elevado fluxo direito-esquerdo no ECR Respect.⁴⁹ 3. Meta-análises publicadas envolvendo os três ECR também demonstraram o mesmo benefício.⁵⁰⁻⁵² Surpreendentemente, apesar das evidências apontando para o benefício da oclusão percutânea do FOP, a *American Academy of Neurology* (AAN), em conjunto com a *American Heart Association* (AHA), publicaram as suas recomendações em 2014, onde consideravam contraindicado o tratamento percutâneo do FOP (classe III, sem benefício), exceto nos casos de TVP (classe IIb, AHA).⁵³ No ano seguinte, no início de 2016, a AAN publicou uma atualização de sua recomendação retificando que na recorrência do AVCIC/AIT em uso de medicação adequada o tratamento percutâneo também poderia ser indicado.⁵⁴

Por último, no segundo semestre de 2016, foram apresentados os resultados do seguimento expandido (> 10 anos) dos pacientes incluídos no estudo Respect, onde foi demonstrada definitivamente a superioridade da oclusão percutânea, reduzindo em 70% o risco de recorrência do AVCIC/AIT, com uma taxa de complicações tão baixa quanto a do tratamento clínico em relação ao surgimento de fibrilação atrial (0,25% x 0,17%), sangramento grave (0,61% x 0,59%) e morte (0,22% x 0,425%).⁵⁵

INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Prevenção secundária do AVCIC/AIT

Diante do exposto acima, esperamos que as recomendações elaboradas pela AAN/AHA sejam revistas no sentido de contemplar o tratamento do FOP como forma de profilaxia secundária do AVCIC/AIT. Neste sentido, o departamento regulatório dos EUA - *Food and Drugs Administration* (FDA) se pronunciou no 2º semestre de 2016 e definiu o tratamento percutâneo do FOP como alternativa ao tratamento clínico, liberando a sua prática em território norte-americano.⁵⁶

De forma objetiva, a oclusão percutânea do FOP está indicada no paciente acometido por AVCIC/AIT confirmado por Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de crânio, após excluídas todas as outras causas conhecidas através de exaustiva investigação clínica: Holter 24h para a exclusão de fibrilação ou flutter atrial; um Ultrassonograma com Doppler de artérias carótidas, para a exclusão de doenças obstrutivas; além de um estudo completo para se excluir possíveis trombofilias.

Para ajudar a selecionar o paciente que mais se beneficie do tratamento foi criado um escore de risco derivado do estudo RoPE (Risk of Paradoxical Embolism Study),⁵⁷ onde se calcula através da subtração de um total de 10 pontos iniciais o somatório de escores atribuídos às variáveis: 1. Condições clínicas sabidamente associadas à aumento do risco de um novo AVCI (Hipertensão arterial, Diabetes, Tabagismo, AVCI/AIT prévio) - 1 ponto cada; 2. Ausência de imagem radiológica

que comprove o AVCI/AIT atual - 1 ponto e 3. Idade, com pontuação gradualmente crescente, variando de 0 pontos (<30 anos) até cinco pontos (>70 anos). A presença de escore maior do que seis e, especialmente, maior do que oito pontos define uma maior probabilidade de associação entre o FOP e o AVCIC/AIT em um determinado paciente.

Tratamento da enxaqueca (Migrania)

Apesar de alguns estudos terem demonstrado uma associação entre a oclusão do FOP e a melhora da enxaqueca, especialmente aquelas associadas à aura, diversos outros estudos não conseguiram reproduzir estes achados com significância estatística, incluindo metanálises produzidas com este fim. A avaliação destes estudos sugere que não há ainda benefício claro na indicação do tratamento do FOP como terapia para a enxaqueca e estes pacientes deveriam ser conduzidos através de protocolos estritos de terapia medicamentosa e comportamental. Uma exceção a esta recomendação seria feita ao tratamento do FOP nos pacientes idosos com enxaqueca com aura frequente e associada à desabilidades significativas, quando refratários à todas terapias medicamentosas conhecidas.^{58,59}

Prevenção da doença descompressiva em mergulhadores

A doença descompressiva é uma complicação potencialmente grave, decorrente da embolia causada pelo aparecimento de bolhas de ar na circulação. Os tipos mais graves estão relacionados à embolia arterial, que teriam como causa o acesso de bolhas venosas à circulação sistêmica. Apesar de coerente, não há ainda a comprovação da associação entre o FOP e a doença descompressiva. No entanto, um recente estudo controlado submeteu à simulações de mergulho (18 m e 50 m de profundidade) pacientes com FOP tratados e não tratados em câmaras hiperbáricas e comprovou que, apesar de não haver diferença na contagem de bolhas presentes no átrio direito entre os dois grupos, aqueles que tiveram o FOP tratado previamente não apresentavam bolhas na circulação sistêmica após 60 minutos da simulação em comparação ao grupo controle em 15 m (0 x 32%) e em 60 m (0 x 88%).⁶⁰ Diante destes dados, a entidade médica dedicada aos mergulhadores do Reino Unido orienta a realização do rastreamento de FOP em mergulhadores de risco com histórico de doença descompressiva cerebral, espinhal, do ouvido interno ou cutânea; com enxaqueca com aura ou com histórico familiar de FOP ou CIA. Nos portadores de FOP, a recomendação é a de se limitar a profundidade e o número de repetições dos mergulhos, assim como evitar esforço físico durante o mergulho e o retorno rápido à superfície. A decisão de oclusão do FOP deve ser levada em consideração quando o desejo (ou necessidade) do mergulhador seja a de retornar à prática normal de mergulhos, especialmente se este tiver função laboral e for realizado em águas profundas.⁶¹

Tratamento da ortodeóxia/platipneia

Trata-se de rara condição onde o paciente apresenta hipoxemia e dispneia súbitas quando em ortostatismo, recuperando-se completamente ou quase após assumir a posição supina. Tal ocorrência pode, teoricamente, ser favorecida

em pacientes com deformações anatômicas do tórax ou dos pulmões, alterações da hemodinâmica atrial direita, Valva de Eustáquio ou Rede de Chiari proeminentes; na presença de uma comunicação interatrial, mais comumente um FOP. Em virtude da limitação imposta pelos sintomas descritos, esta condição clínica tem sido indicação para o tratamento do FOP, com excelentes resultados.⁶²

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO POR IMAGEM

Os pacientes com FOP que não tenham indicação de tratamento com prótese não devem ser submetidos à avaliação transesofágica. O ETE é reservado ao maior detalhamento da anatomia do FOP e, assim como na CIA, tem papel fundamental para a definição da estratégia percutânea, utilizando-se dos mesmos cortes realizados na investigação da CIA, descritos anteriormente²³. Além do diâmetro máximo do orifício efetivo e da avaliação do fluxo no seu interior, devem ser rastreadas características do FOP que, sabidamente, implicam em uma associação mais forte com o AVCIC/AIT. São estas características (Figura 6): 1. Túnel superior a 10 mm de extensão, 2. Presença de aneurisma do septo interatrial com oscilação da lâmina superior a 10 mm em direção a um dos átrios ou 15 mm somando-se a oscilação para ambos os átrios, 3. Valva de Eustáquio exuberante, 4. Passagem de microbolhas para o átrio direito na condição basal e 5. Passagem de mais de 50 microbolhas para o átrio direito após manobra de Valsalva, durante o teste de infusão da solução salina agitada. Para aumentar a sensibilidade do teste com microbolhas,

recomenda-se que a infusão da solução de salina agitada seja realizada nos membros inferiores.⁶³

Alguns dados da anatomia cardíaca interferem diretamente na escolha do dispositivo. São eles: 1. Diâmetro da raiz da aorta, uma vez que aortas dilatadas (>35 mm), exigem próteses com discos maiores a fim de englobarem a borda AS e 2. Presença de infiltração lipomatosa do septo interatrial, o que pode ocorrer próximo à borda PS mais comumente e exige prótese de discos de maiores diâmetros para estabilização.

TRATAMENTO PERCUTÂNEO - DISPOSITIVOS

O tratamento percutâneo do FOP é realizado utilizando-se próteses dedicadas a este fim na imensa maioria dos casos. Estas próteses específicas existem em duas versões: uma com discos de diâmetros diferentes, onde o disco direito apresenta maior diâmetro que o disco esquerdo (Figura 7) e um outra versão de discos de diâmetros iguais, semelhantes às próteses cribriformes, para CIA multifenestrada. Em ambas as versões a cintura é extremamente fina, para que não haja deformação do túnel do FOP, sendo a oclusão provocada pela barreira física imposta exclusivamente pelos discos.

É possível utilizar a mesma técnica de implante descrita para a CIA OS na grande maioria dos casos (Figura 8).⁶⁴ Às exceções se dão nos casos onde o orifício efetivo do FOP é maior do que 7,0 mm e naqueles onde o túnel do FOP é longo (>12-15 mm). Na primeira situação, em virtude do orifício maior, deve-se considera-lo uma CIA OS para fins práticos, inclusive, ponderando-se a realização do diâmetro estirado do defeito para a escolha do dispositivo

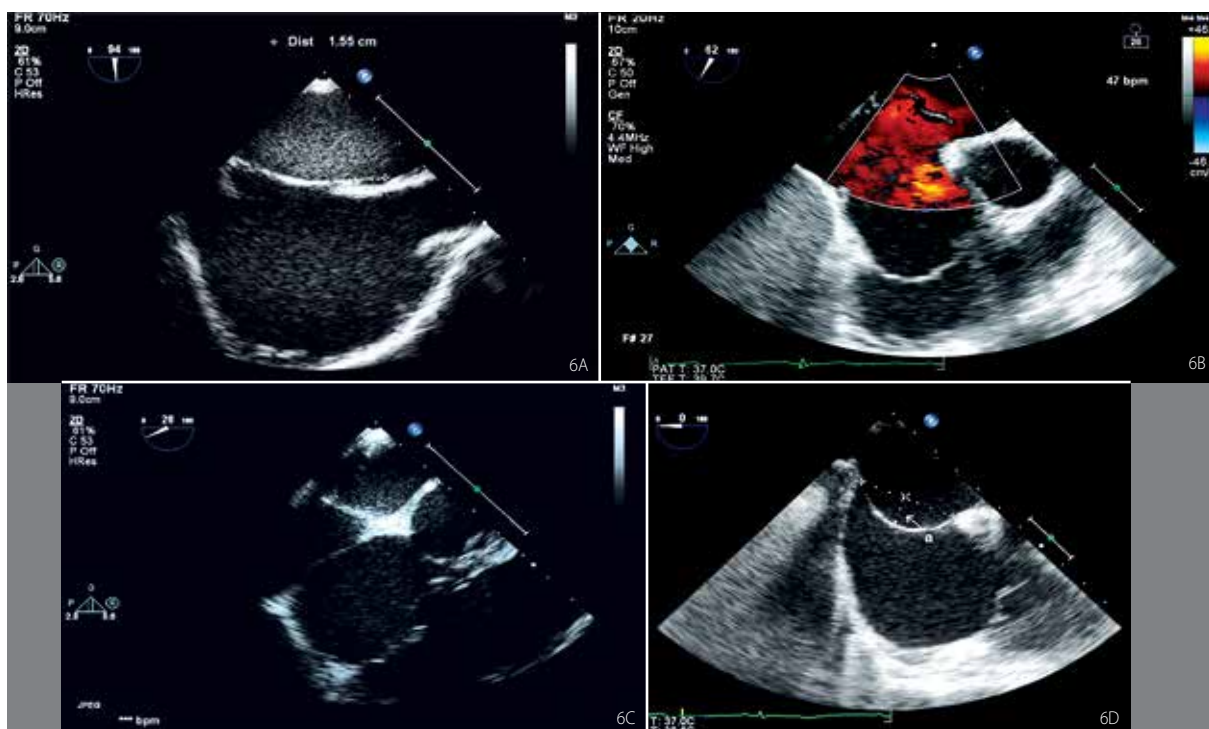


Figura 6. Avaliação do Forame Oval Patente (FOP) para o procedimento. Rotina de avaliação das estruturas associadas ao FOP ao ecocardiograma transesofágico bidimensional para o planejamento terapêutico: A. Túnel longo, por sobreposição das lâminas do FOP e do septo interatrial. B. Fluxo do átrio direito para o esquerdo intenso através do FOP, que apresenta abertura limítrofe. C. Valva de Eustáquio hipertrofiada, direcionando o fluxo da veia cava inferior para o FOP. D. Aneurisma do septo interatrial, com abaulamento do septo em direção ao átrio direito.

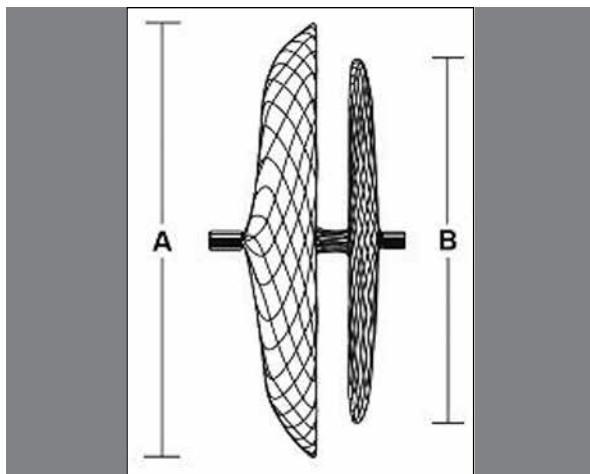


Figura 7. Prótese AMPLATZER para oclusão do forame oval patente. Nota-se discos de tamanhos diferentes, sendo o disco direito (A) maior do que o esquerdo (B).

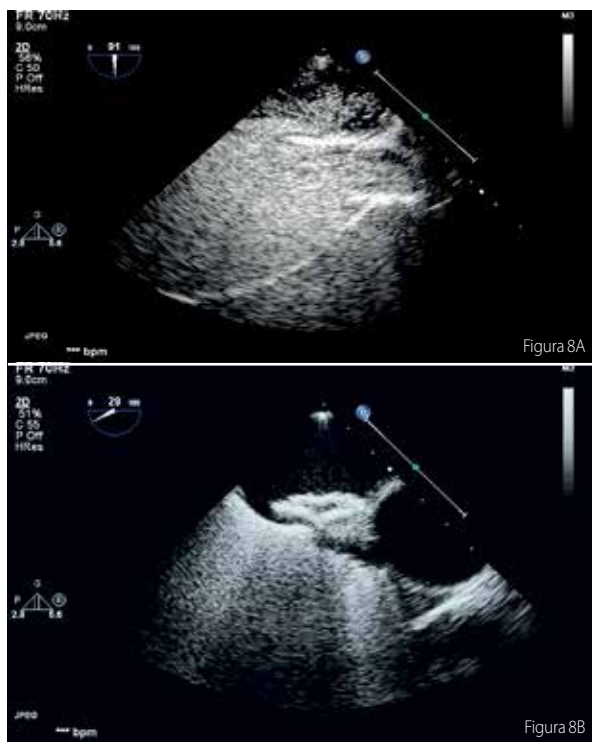


Figura 8. Teste de infusão de solução salina agitada antes e após a oclusão do forame oval patente. A. Intensa passagem de microbolhas do átrio direito para o átrio esquerdo através do forame oval patente, após manobra de Valsalva. B. Após a oclusão do defeito, a prótese se encontra bem posicionada e estável no septo interatrial, com mínima passagem de microbolhas, mesmo após Valsalva, através da malha da prótese (habitual nas primeiras horas após o procedimento).

para oclusão de CIA OS.²³ Na segunda situação, em virtude do longo túnel não permitir a conformação adequada dos discos, afastando os demasiadamente e favorecendo o fluxo residual, pode-se realizar uma punção transseptal logo abaixo do orifício do FOP no átrio direito, criando uma comunicação direta com o átrio esquerdo. Neste caso, a prótese escolhida deve ter diâmetro suficiente para ocluir

também o orifício nativo do FOP no átrio direito, assim como estabilizar o túnel.⁶⁵

Na maioria das vezes, encontramos FOPs de anatomia pouco complexa e bastam próteses cujo disco direito tenha 25 mm para ocluí-los satisfatoriamente. No entanto, na presença de aneurisma do septo interatrial, túnel maior do que 7,0 mm, dilatação aneurismática da raiz da aorta ou infiltração lipomatosa do septo interatrial, deve-se utilizar próteses com disco maior, escolhendo entre as demais opções, com 30, 35 e 40 mm. Deve-se estar atento para a pesquisa de outros pequenos orifícios associados no septo interatrial, especialmente naqueles cujo septo é aneurismático, onde é relativamente frequente a sua ocorrência na porção pósterio-inferior⁶⁴. Recomendamos heparinização e antibióticoprofilaxia semelhante ao utilizado na oclusão da CIA OS. Não é necessária a suspensão do AAS para o procedimento.

SEGUIMENTO CLÍNICO

Recomenda-se o início de clopidogrel (1 mg/kg/dia, dose máxima de 75 mg/dia) logo após o procedimento, em regime de antiagregação dupla com AAS por três meses. A partir de então, mantemos somente o AAS por um ano nas mesmas doses preconizadas para a CIA OS⁶⁴. Da mesma forma, recomenda-se rotinas de profilaxia para endocardite infecciosa.

O paciente deve ser acompanhado um, seis e 12 meses após o tratamento, com exame clínico, eletrocardiograma e ETT com teste de infusão de microbolhas. No sexto mês do segmento, recomenda-se a realização do Doppler transcraniano para a pesquisa de padrão compatível de fluxo direito-esquerdo residual. Caso este seja detectado, deve-se confirmar o posicionamento da prótese com um ETE²³. Este procedimento deve ser realizado a cada seis meses, na persistência do fluxo residual. Caso confirmado fluxo periprótese, deve-se manter o paciente antiagregado com AAS indefinidamente, até que este não seja mais visualizado. Na ocorrência de fluxo residual observado no primeiro mês, avaliar sua magnitude e considerar a retirada do dispositivo e sua substituição por outro de maior diâmetro ou o implante de um segundo.

CONCLUSÕES

O tratamento percutâneo da CIA OS é notoriamente factível, seguro e eficaz em todas as faixas etárias em que foi empregado, com dados de seguimento tardio que o torna, inquestionavelmente, a primeira opção para o tratamento dos casos de anatomia favorável.

Para a oclusão percutânea do FOP, as evidências científicas ganharam ainda mais robustez após a liberação dos dados do segmento estendido dos pacientes do ECR RESPECT Trial, o que culminou com sua liberação para a prática clínica pelo FDA e que, certamente, forçará a revisão das últimas recomendações da AAN/AHA com objetivo de incluir esta modalidade terapêutica no arsenal clínico da profilaxia secundária do AVCI/AIT em pacientes cuidadosamente selecionados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Rashkind W. Congenital Heart Disease. Stroudsburg, PA: Hutchinson Ross, 1982:102.
- Rokitansky K. Die Defecte der Scheidewande des Herzens. Vienne, 1875.
- Assmann H. Die Klinische Roentgendagnostik der Inneren Erkrankungen. Leipzig, 1921.
- Roesler H. Interatrial septal defect. Arch Int Med. 1934;54:339-80.
- Bedford DE, Papp C, Parkinson J. Atrial septal defect. Br Heart J. 1941; 3(1):37-68.
- Felton TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(22):2607-52.
- Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002;39(12):1890-900.
- Benson DW, Sharkey A, Fatkin D, Lang P, Basson CT, McDonough B, et al. Reduced penetrance, variable expressivity, and genetic heterogeneity of familial atrial septal defects. Circulation 1998;97(20):2043-8.
- Campbell M. Natural history of atrial septal defect. Br Heart J 1970;32:820-6.
- Bull C, Deanfield J, de Leval M, Stark J, Taylor JF, Macartney FJ. Correction of isolated secundum atrial septal defect in infancy. Arch Dis Child 1981;56(10):784-6.
- Fraisie A, Losay J, Bourlon F, Agnoletti G, Lusson JR, Godart F, et al. Efficiency of transcatheter closure of atrial septal defects in small and symptomatic children. Cardiol Young 2008;18(3):3437.
- Ribeiro MS, Pereira FL, Nascimento WT, Costa RN, Kreuzig DL, Pedra SRFF, et al. Factibilidade, segurança e eficácia do fechamento percutâneo da comunicação interatrial em crianças pequenas. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2013;21(2):165-75.
- Galal MO, Wobst A, Halees Z, Hatle L, Schmaltz AA, Khougeer F, et al. Peri-operative complications following surgical closure of atrial septal defect type II in 232 patients: a baseline study. Eur Heart J. 1994;15(10):1381-4.
- Hopkins R, Bert AA, Buchholz B, Guarino K, Meyers M. Surgical patch closure of atrial septal defects. Ann Thorac Surg. 2004;77(6):21449.
- Butera G, Carminati M, Chessa M, Youssef R, Drago M, Giamberti A, Pome G, Bossone E, Frigiola A. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. Am Heart J. 2006;151(1):228-34.
- Costa RN, Ribeiro MS, Pereira FL, Pedra SR, Jatene MB, Jatene IB, et al. Percutaneous versus surgical closure of atrial septal defects in children and adolescents. Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):347-54.
- Kotowycz MA, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Owens CG, Pilote L, Martucci G, et al. Long-term outcomes after surgical versus transcatheter closure of atrial septal defects in adults. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(5):497-503.
- Ooi Y, Kelleman M, Ehrlich A, Glanville M, Porter A, Kim D, et al. Transcatheter Versus Surgical Closure of Atrial Septal Defects in Children: A Value Comparison. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(1):79-86.
- O'Byrne ML, Gillespie MJ, Shinohara RT, Dori Y, Rome JJ, Glatz AC. Cost comparison of transcatheter and operative closures of ostium secundum atrial septal defects. Am Heart J. 2015;169(5):727-35.
- Mylotte D, Quenneville SP, Kotowycz MA, Xie X, Brophy JM, Ionescu-Ittu R, et al. Long-term cost-effectiveness of transcatheter versus surgical closure of secundum atrial septal defect in adults. Int J Cardiol. 2014;172(1):109-14.
- Pedra SR, Pontes SC Jr, Cassar Rde S, Pedra CA, Braga SL, Esteves CA, et al. O papel da ecocardiografia no tratamento percutâneo dos defeitos septais. Arq Bras Cardiol. 2006;86(2):87-96.
- Yared K, Baggish AL, Solis J, Durst R, Passeri JJ, Palacios IF, et al. Echocardiographic assessment of percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure complications. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2(2):141-9.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(8):910-58.
- Tobis J, Shenoda M. Percutaneous treatment of patent foramen ovale and atrial septal defects. J Am Coll Cardiol. 2012;60(18):1722-32.
- Rastogi N, Smeeton NC, Qureshi SA. Factors related to successful trans-catheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. Pediatr Cardiol. 2009;30(7):888-92.
- Pedra CA, Pedra SR, Esteves CA, Cassar R, Pontes SC Jr, Braga SL, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with complex anatomy. J Invasive Cardiol. 2004;16(3):117-22.
- Awad SM, Garay FF, Cao QL, Hijazi ZM. Multiple Amplatzer septal occluder devices for multiple atrial communications: immediate and long-term follow-up results. Catheter Cardiovasc Interv. 2007;70(2):265-73.
- Hu Z, Zhang Y, Zhang T, Cheng G, Xie X, He X, et al. Comparison of the effectiveness and safety of single versus dual occluders for the closure of multiple atrial septal defects. J Invasive Cardiol. 2015;27(6):E90-7.
- Jones TK, Latson LA, Zahn E, Fleishman CE, Jacobson J, Vincent R, et al. Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. Multicenter Pivotal Study of the HELEX Septal Occluder Investigators. J Am Coll Cardiol. 2007;49(22):2215-21.
- Pac A, Polat TB, Cetin I, Ofllaz MB, Balli S. Figulla ASD occluder versus Amplatzer Septal Occluder: a comparative study on validation of a novel device for percutaneous closure of atrial septal defects. J Interv Cardiol. 2009;22(6):489-95.
- Patel A, Cao Q, Koenig PR, Ziyad MH. Intracardiac echocardiography to guide closure of atrial septal defects in children less than 15 kilograms. Catheter Cardiovasc Interv. 2006;68(2):287-91.
- Oliveira EC, Pauperio HM, Oliveira BM, da Silva RA, Alves FM, Adjuto GL. [Percutaneous closure of atrial septal defect using transhepatic puncture]. Arq Bras Cardiol. 2006; 87(2):193-6.
- Seshagiri RD, Patnaik AN, Srinivas B. Percutaneous closure of atrial septal defect via transjugular approach with Blockaid device in a patient with interrupted inferior vena cava. Cardiovasc Interv Ther. 2013;28(1):63-5.
- Gupta SK, Sivasankaran S, Bijulal S, Tharakan JM, Harikrishnan S, Ajit K. Trans-catheter closure of atrial septal defect: Balloon sizing or no Balloon sizing - single centre experience. Ann Pediatr Cardiol. 2011;4(1):28-33.
- Numan M, El Sisi A, Tofeig M, Gendi S, Tohami T, El-Said HG. Cribiform amplatzer device closure of fenestrated atrial septal defects: feasibility and technical aspects. Pediatr Cardiol. 2008;29(3):530-5.
- Moore JW, Vincent RN, Beekman RH 3rd, Benson L, Bergersen L, Holzer R, et al. Procedural results and safety of common interventional procedures in congenital heart disease: initial report from the National Cardiovascular Data Registry. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(23):2439-51.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 132(15):1435-86.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(3):e28-e292.
- Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent

foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262-8.

40. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1148-52.
41. Pavoni D, Zanuttini D, Spedicato L, Mazzaro E, Ugolino L. Large interatrial thrombus-in-transit resulting in acute myocardial infarction complicated by atrioventricular block and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1329.
42. Zimmermann FM, Peels KH. Simultaneous massive pulmonary embolism and acute myocardial infarction, associated with patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2014;35(30):2046.
43. Pilgrim T, Meier B, Khattab AA. Death by patent foramen ovale in a soccer player. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(3):162-4.
44. 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.
45. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):440-5.
46. Di Tullio MR1, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(7):797-802.
47. 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*. 2012;366(11):991-9.
48. 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*. 2013;368(12):1083-91.
49. 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*. 2013;368(12):1092-100.
50. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2013;34(43):3342-52.
51. Khan AR, Bin Abdulhak AA, Sheikh MA, Khan S, Erwin PJ, Tleyjeh I, et al. Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1316-23.
52. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):907-17.
53. Kernan W, Ovbiagele B, Black H, 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.
54. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(8):815-21.
55. RESPECT: Final Long-term Outcomes From a Prospective, Randomized Trial of PFO Closure in Patients With Cryptogenic Stroke. In: <https://www.tctmd.com/slide/respect-final-long-term-outcomes-prospective-randomized-trial-pfo-closure-patients>
56. In: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120021a.pdf
57. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-25.
58. Tariq N, Tepper J, Kriegler J. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate -- A Review. *Headache*. 2016;56(3):462-78.
59. 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*. 2016;37(26):2029-36.
60. Honěk J, Srámek M, Seč L, Januška J, Fiedler J, Horváth M, et al. Effect of catheter-based patent foramen ovale closure on the occurrence of arterial bubbles in scuba divers. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):403-8.
61. Smart D, Mitchell S, Wilmshurst P, Turner M, Banham N. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving Hyperb Med*. 2015;45(2):129-31.
62. Shah AH, Osten M, Leventhal A, Bach Y, Yoo D, Mansour D, et al. Percutaneous Intervention to Treat Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: The Toronto Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(18):1928-38.
63. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1740-6.
64. Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, King ME, Lock JE, Palacios IF, et al. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1311-6.
65. Thompson AJ, Hagler DJ, Taggart NW. Transseptal puncture to facilitate device closure of "long-tunnel" patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(6):1053-7.