



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PATRÍCIA COELHO DE AZEVEDO

***Avaliação da eficácia e segurança do encerramento
percutâneo de foramen ovale patente***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES

DR. LUÍS MANUEL VILARDOURO PAIVA

NOVEMBRO/2018

Avaliação da eficácia e segurança do encerramento percutâneo de foramen ovale patente

Patrícia Coelho Azevedo¹, Dr. Luís Manuel Vilardouro Paiva², Professor Doutor Lino Manuel Martins Gonçalves^{1,2}

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Professor Doutor Lino Manuel Martins Gonçalves

Avenida Bissaya Barreto 3000-076, Coimbra

LGONCALV@CI.UC.PT

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MÉTODOS	9
Desenho do estudo.....	9
Seleção da amostra	9
Período periprocedimento.....	10
Seguimento Clínico.....	10
Identificação das variáveis	11
Análise estatística	11
RESULTADOS.....	13
Amostra do estudo.....	13
Período periprocedimento.....	15
Seguimento clínico	15
DISCUSSÃO	18
Limitações do estudo	21
CONCLUSÃO	22
AGRADECIMENTOS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

RESUMO

Introdução: A associação entre um evento cerebrovascular isquêmico e a presença de *foramen ovale* patente (FOP) não é consensual. Esta investigação visa estudar doentes com evento cerebrovascular isquêmico, de etiologia indeterminada (criptogénico), e avaliar a eficácia e segurança do encerramento percutâneo na prevenção de novo evento cerebrovascular.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, que incluiu doentes com antecedentes de acidente isquémico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC), criptogénicos, submetidos a encerramento percutâneo de FOP para prevenção secundária de embolia paradoxal. O desfecho primário de eficácia foi definido como ocorrência de AVC/AIT ou embolismo periférico durante o seguimento. O desfecho primário de segurança foi definido como ocorrência de fibrilhação auricular de novo. Os desfechos secundários foram a ocorrência de morte, evento cardiovascular ou hemorragia *major* no seguimento clínico.

Resultados: A amostra incluiu 113 casos de encerramento percutâneo de FOP com seguimento médio de 14.8 ± 8.9 meses. Foram registadas as características anatómicas do FOP e as características clínicas de risco de recorrência isquémica. Os algoritmos de risco RoPE, AF-RoPE e CHA₂DS₂VASc foram obtidos para cada doente. Não se registaram complicações relacionadas com o procedimento. No seguimento, observaram-se 3 desfechos primários de eficácia na forma de AVC (2.8%), traduzindo uma redução de 59.4% no risco de recorrência de AVC/AIT comparativamente à terapêutica médica. Observaram-se 3 desfechos de fibrilhação auricular paroxística (2.8%) e uma tromboembolia pulmonar aguda (0.9%). Não se registou mortalidade. O AF-RoPE score foi significativo na discriminação de recorrência de AVC ($p=0.035$).

Discussão: Os nossos resultados estão de acordo com os estudos que demonstram eficácia e segurança do encerramento do FOP na prevenção de eventos adversos cerebrovasculares, e vantagem da utilização do AF-RoPE score para a seleção dos doentes que beneficiam do encerramento.

Conclusão: O encerramento percutâneo de FOP é um procedimento eficaz e seguro na prevenção de eventos adversos cerebrovasculares, particularmente em doentes com alto AF-RoPE score.

Palavras-Chave: acidente vascular cerebral; foramen ovale patente; embolia paradoxal; encerramento percutâneo; criptogénico.

ABSTRACT

Introduction: The association between an ischemic cerebrovascular event and the presence of patent *foramen ovale* (PFO) is not consensual. This research aims to study patients with cerebrovascular event of unknown etiology (cryptogenic) and to evaluate the efficiency and safety of the percutaneous closure in the prevention of new cerebrovascular event.

Methods: Retrospective observational study, which included patients with a history of transient ischemic attack (TIA) or stroke, cryptogenic, undergoing percutaneous closure of FOP for secondary prevention of paradoxical embolism. The primary efficacy endpoint was defined as the occurrence of stroke/TIA or peripheral embolism during follow-up. The primary safety endpoint was defined as the occurrence of atrial fibrillation. Secondary outcomes were death, major cardiovascular events, or major bleeding at follow-up.

Results: The sample included 113 cases of percutaneous closure of FOP with an average follow-up of 14.8 ± 8.9 months. The anatomical characteristics of PFO and the clinical characteristics of risk of ischemic recurrence were recorded. The risk algorithms RoPE, AF-RoPE and CHA₂DS₂VASc were obtained for each patient. In the follow-up, 3 primary efficacy endpoint (2.8%) were observed, reflecting a 59.4% reduction in the risk of recurrence of stroke/TIA compared to medical therapy. There were 3 cases of paroxysmal atrial fibrillation (2.8%) and one acute pulmonary thromboembolism (0.9%). There was no mortality. The AF-RoPE score was significant in discriminating recurrence of stroke ($p = 0.035$).

Discussion: The results are in line with the studies which demonstrate the efficiency and safety of closure of PFO in the prevention of adverse cerebrovascular events, and an advantage in using the AF-RoPE score for the selection of patients who benefit from the closure.

Conclusion: The percutaneous closure of PFO is an effective and safe procedure in the prevention of adverse cerebrovascular events, particularly in patients with high AF-RoPE score.

Keywords: stroke; patent foramen ovale; paradoxical embolism; percutaneous closure; cryptogenic.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) isquémico mantém-se como uma das principais causas de morte e de incapacidade (1) apesar das estratégias de prevenção primária e secundária implementadas em Portugal.(2)

O *foramen ovale* patente (FOP) não é considerado uma causa primária de AVC, no entanto, quando a pressão da aurícula direita ultrapassa a da aurícula esquerda pode ocorrer um fenómeno de embolia paradoxal que condicione a ocorrência de AVC isquémico. Connheim descreveu a embolia paradoxal e a sua relação com o FOP em 1877, com vários estudos de caso-controlo a indicarem que o AVC criptogénico está fortemente associado ao FOP.(2,3) A prevalência de FOP na população geral ronda os 25%, aumentando para o dobro nos doentes com acidente vascular cerebral (AVC) criptogénico, que correspondem a 40% dos eventos cerebrovasculares isquémicos.(2)

No caso de um doente com AVC e FOP, a probabilidade de o FOP ser um achado incidental é maior se o doente tiver outros fatores de risco de AVC (hipertensão arterial, tabagismo, doença arterial coronária ou fibrilhação auricular). E é menor se o FOP apresentar características anatómicas de alto risco embólico, como aneurisma do septo interauricular (SIA), túnel longo ou shunt espontâneo.(3)

Nos doentes com menos de 60 anos, com AVC criptogénico e FOP, a literatura descreve que o risco de recorrência de evento isquémico é baixo, com taxa de recorrência anual de 1.9%, independentemente da terapêutica antitrombótica selecionada para o doente.(4) Outros estudos observacionais demonstraram um risco de recorrência de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) superior para doentes a realizar tratamento anticoagulante (3 a 12% no primeiro ano).(2) A meta-análise que reuniu os 15 estudos observacionais realizados neste âmbito mostrou uma recorrência de AVC/AIT estimada de 4.0 eventos por 100 doentes/ano. A maioria destes estudos demonstrou ainda que o risco de recorrência aumentava quando os doentes apresentavam um FOP com características anatómicas de alto risco embólico. (2)

A profilaxia secundária de AVC/AIT nos doentes com FOP não se encontra bem definida, devido às diferenças de eficácia e risco hemorrágico de cada estratégia terapêutica.(2) O encerramento percutâneo do FOP tem vindo a constituir-se como uma alternativa ao tratamento anticoagulante na prevenção secundária do AVC criptogénico, sobretudo se o FOP apresentar características anatómicas de alto risco embólico.(5)

Os estudos aleatorizados prévios(6–8) de terapêutica médica *versus* encerramento percutâneo do FOP não mostraram benefício do encerramento na prevenção secundária do AVC. No entanto, esses estudos incluíram limitações importantes como variações na terapêutica médica prescrita e tipo de dispositivo de encerramento utilizado, número reduzido de doentes aleatorizados, e heterogeneidade dos critérios de inclusão. Em suma, os resultados dos estudos aleatorizados e não aleatorizados não mostravam um benefício estatisticamente significativo do encerramento percutâneo sobre a terapêutica médica. Posteriormente, um estudo observacional português,(2) com seguimento de longa duração, mostrou benefício do encerramento percutâneo comparativamente à terapêutica médica, demonstrando uma redução de 68.2% no risco relativo de recorrência de AVC/AIT dos doentes que realizaram encerramento do FOP.

Mais recentemente foram publicados três estudos aleatorizados, RESPECT(9), REDUCE(10) e CLOSE(11) demonstrando eficácia do encerramento percutâneo do FOP na redução da recorrência de AVC, em doentes com evento cerebrovascular isquémico criptogénico. O estudo RESPECT mostrou que o encerramento permitia maior redução do risco de recorrência de AVC do que a terapêutica médica, que podia incluir anticoagulação oral.(9) O estudo REDUCE demonstrou uma redução significativa do risco de AVC isquémico com o encerramento comparativamente à terapêutica com antiagregante plaquetar.(10) O estudo CLOSE também demonstrou menores taxas de recorrência de AVC com o encerramento percutâneo comparativamente ao tratamento antiplaquetário isolado, particularmente nos doentes cujo FOP apresentava características de alto risco embólico (aneurisma do septo interauricular e shunt interauricular direito-esquerdo de grandes dimensões).(11) De salientar que no CLOSE e REDUCE não ocorreram eventos isquémicos cerebrais nos doentes que encerraram o FOP. No entanto, estes estudos também demonstraram que o encerramento percutâneo se associava a um aumento de casos de fibrilhação auricular no seguimento clínico, a maioria restritos ao período periprocedimento. De referir ainda que o encerramento percutâneo pode não ser superior à utilização crónica de anticoagulação oral, considerando a recorrência de evento cerebrovascular isquémico.(10,11) Por fim, uma recente meta-análise(12) que reuniu os 5 principais estudos aleatorizados RESPECT, REDUCE, CLOSE, PC e CLOSURE I, concluiu que, em doentes selecionados, o encerramento de FOP é superior à terapêutica médica na prevenção de AVC, particularmente em doentes com shunt moderado a grande.

Para auxiliar na decisão sobre a melhor opção terapêutica no doente com AVC isquémico criptogénico, estabeleceu-se o RoPE *score* que prevê a ocorrência de AVC com base em variáveis de risco cerebrovascular e de imagem cerebral.(13) A pontuação máxima deste algoritmo de risco é de 10 pontos e inclui variáveis como a idade, presença de enfarte

cerebral cortical, história prévia de AVC/AIT, hipertensão arterial, diabetes mellitus e tabagismo. Quanto maior for o RoPE score, maior a probabilidade do evento cerebrovascular estar relacionado com o FOP(13). Mais recentemente Rigatelli et al publicaram o AF-RoPE (Anatomical-Functional RoPE) score que adicionou as características anatómicas e funcionais do FOP às variáveis incluídas no RoPE score, com o objetivo de melhorar a seleção dos doentes que mais beneficiariam do encerramento percutâneo do FOP.(14) O score máximo é de 17 pontos.(14)

As recentes recomendações internacionais sobre esta temática aplicam-se a doentes com menos de 60 anos com FOP e AVC isquémico criptogénico, estando subjacente uma rigorosa exclusão das etiologias reconhecidas de AVC.(16) Estas recomendam o encerramento de FOP sobretudo nos casos em que a anticoagulação está contraindicada ou é recusada pelo doente. No caso de se escolher uma abordagem farmacológica, deverá ser indicada a terapêutica anticoagulante crónica.

O presente estudo observacional, utilizando uma amostra de doentes que realizaram encerramento de FOP após AVC isquémico criptogénico, visou avaliar a eficácia e segurança em relação à prevenção de novo evento cerebrovascular. Estudar as complicações associadas ao procedimento e risco de ocorrência de eventos adversos, como a fibrilhação auricular, hemorragia major e morte. E ainda, avaliar o comportamento dos modelos RoPE e AF-RoPE nesta coorte tendo em conta o risco de recorrência de evento cerebrovascular.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo do tipo observacional retrospectivo e longitudinal.

Seleção da amostra

A população do estudo foi composta por 113 doentes, que realizaram encerramento percutâneo de FOP no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) no período decorrente entre novembro de 2013 e setembro de 2018. O consentimento informado dos doentes foi obtido previamente ao procedimento e à inclusão no estudo. O presente estudo foi submetido à comissão de ética do CHUC. Todos os dados analisados estavam anonimizados.

Os critérios de inclusão foram: idade compreendida entre os 18 e os 65 anos, antecedentes de AIT ou AVC isquémico de etiologia indeterminada documentado por tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética nuclear (RMN) e presença de FOP no ecocardiograma transesofágico. Os doentes incluídos na amostra foram referenciados de vários hospitais da região centro de Portugal (CHUC, Hospital Distrital da Figueira da Foz, Hospital de São Teotónio – Viseu, Centro Hospitalar de Leiria/Pombal, Centro Hospitalar da Cova da Beira – Covilhã, Hospital Amato Lusitano – Castelo Branco, Centro Hospitalar do Baixo Vouga – Aveiro e Hospital Distrital da Guarda).

A amostra continha dados relativos à idade, sexo, evento isquémico cortical ou lacunar, escala Rankin, presença de fibrilhação auricular, tabagismo, toma de contraceptivos orais, patologia venosa dos membros inferiores, tromboembolia pulmonar (TEP), trombofilia (deficiência de anti-trombina III, C, S, fator V de Leiden, mutação MTHFR, hiperhomocisteínemia, antifosfolípidos ou anticorpos anticardiolipina) (14), neoplasia maligna, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca, doença renal crónica e doença vascular (doença arterial coronária, membros inferiores e carótidas). Foi ainda recolhida informação relativa às características ecocardiográficas do FOP (aneurisma do SIA, túnel longo, shunt espontâneo, válvula de Eustáquio, grau de dilatação da aurícula esquerda e tamanho do shunt). Os modelos de risco RoPE(13), AF-RoPE(14) e CHA₂DS₂VASc(15) foram calculados tendo em conta as variáveis que os constituem. Para o cálculo do CHA₂DS₂VASc não foi considerada a história prévia de evento cerebrovascular, que era comum a todos os doentes da amostra, e quando o doente apresentava apenas a variável sexo feminino esta não foi contabilizada.

O FOP foi definido por ecocardiografia transesofágica como a evidência de passagem de microbolhas da aurícula direita para a aurícula esquerda até três ciclos cardíacos após a infusão de soro agitado, em repouso e durante a manobra de Valsava. O tamanho do shunt

foi classificado em grau 1 (ligeiro, passagem de 1-20 microbolhas) e grau 2 (grande, passagem > 20 microbolhas).(2) O grau de dilatação da aurícula esquerda foi classificado em grau 1 (dilatação ligeira), grau 2 (dilatação moderada) e grau 3 (dilatação grave). A presença de aneurisma do SIA foi definida como a excursão do *septum primum* de ≥ 10 mm para a aurícula.(2) O túnel longo foi definido como comprimento >10 mm no ecocardiograma transesofágico.(14)

O encerramento percutâneo do FOP foi realizado com o dispositivo de *Amplatzer™ PFO Occluder*. O procedimento foi guiado por fluoroscopia e ecocardiografia intracardíaca. O sucesso da intervenção foi determinada pela implantação bem sucedida, sem intercorrências do dispositivo.

Após o procedimento foi realizado um controlo com ecocardiografia transtorácica no momento da alta hospitalar, ao 1º mês e ao 6º mês. O último controlo foi efetuado com novo teste de microbolhas, para confirmar a exclusão de shunt interauricular. Após o encerramento, os doentes realizaram terapêutica médica com aspirina 100 mg/dia e clopidogrel 75 mg/dia durante um mês,(2) seguido de antiagregação plaquetária simples por período de tempo indefinido ou de acordo com a indicação do médico assistente.

Período periprocedimento

Os eventos adversos ocorridos no período periprocedimento foram definidos como eventos ocorridos nos primeiros sete dias após o encerramento percutâneo ou até à alta hospitalar, baseados nos critérios da *Valve Academic Research Consortium-2*,(16) que incluem morte, AVC, AIT, enfarte do miocárdio, embolização sistémica, embolização do dispositivo, derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco e hemorragia major.

Seguimento Clínico

O seguimento clínico dos doentes foi realizado através dos dados obtidos na consulta de seguimento, outros registos clínicos e exames complementares de diagnóstico. No seguimento foram definidos os seguintes desfechos clínicos:

- **Primário de eficácia:** ocorrência de novo AVC/AIT ou embolismo periférico, tendo em consideração as queixas do doente, o exame neurológico realizado por um neurologista e os estudos imagiológicos obtidos nesse contexto.

Devido ao facto do presente estudo não ter grupo controlo estabelecido, a eficácia do encerramento percutâneo na profilaxia secundária de AVC/AIT foi testada comparando a taxa de eventos cerebrovasculares da amostra do estudo com a média da taxa de eventos obtidos sob terapêutica médica antitrombótica dos três principais estudos aleatorizados publicados recentemente, RESPECT(9), REDUCE(10) e CLOSE(11). A

redução do risco relativo dos eventos cerebrovasculares foi calculada de acordo com a fórmula ($[taxa\ de\ eventos\ estimados - taxa\ de\ eventos\ observados] \div taxa\ de\ eventos\ estimados$). O *number needed to treat* (NNT) para provar o benefício do encerramento do FOP foi calculado através da razão inversa da redução absoluta de novos eventos primários ($1 \div [taxa\ de\ eventos\ primários\ observados - taxa\ de\ eventos\ primários\ estimados\ para\ amostra]$).

- **Primário de segurança:** ocorrência de episódio de fibrilhação auricular, documentado em eletrocardiografia, registador Holter ou registo clínico.

- **Secundários:**
 - i) ocorrência de morte de qualquer causa;
 - ii) evento cardiovascular major (enfarte agudo do miocárdio, embolismo periférico, isquemia dos membros inferiores, tromboembolia pulmonar aguda, internamento por insuficiência cardíaca);
 - iii) hemorragia major (hemorragia gastrointestinal, urinária ou cerebral, queda de hemoglobina $>2g/dL$).⁽¹⁶⁾

Identificação das variáveis

As variáveis quantitativas são: idade, CHA_2DS_2VASc , *RoPE score* e *AF-RoPE score*.

As variáveis qualitativas são: evento isquémico cortical/lacunar, antecedentes pessoais e características anatómicas e funcionais do FOP.

Análise estatística

A análise estatística desta amostra foi realizada utilizando o *software* IBM SPSS Statistics 25.0.⁽¹⁷⁾ Realizou-se uma análise descritiva das diferentes variáveis. As variáveis quantitativas foram apresentadas sob a forma de média \pm desvio padrão e as variáveis qualitativas como frequência relativa. A normalidade de todas as variáveis contínuas foi testada com o teste Kolmogorov-Smirnov.

O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar o comportamento dos modelos de risco *RoPE* e *AF-RoPE* nesta coorte tendo em conta a recorrência de novo evento cerebrovascular (AVC/AIT) no seguimento clínico. A análise foi realizada dividindo os indivíduos em dois subgrupos, com os seguintes pontos de corte: baixo *RoPE* (*RoPE score* ≤ 6) *versus* alto *RoPE* (*RoPE score* >6), e baixo *AF-RoPE* (*AF-RoPE score* <11) *versus* alto *RoPE* (*AF-RoPE score* ≥ 11).

As curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) foram utilizadas para inferir sobre o poder discriminativo dos modelos RoPE e AF-RoPE na recorrência de AVC.

Para todos os testes foi considerado um valor de $p < 0.05$ como sendo estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Amostra do estudo

A idade média da amostra foi 49.3 ± 11.3 anos, sendo a maioria mulheres ($n=68$, 60.2%). A população estudada apresentou baixa incidência de comorbidades médicas, sendo a mais frequente a hipertensão arterial ($n=31$, 27.4%). As características principais da amostra estão sumarizadas na Tabela 1.

O CHA_2DS_2VASc da amostra foi de 0.6 ± 0.9 , sendo que 74 doentes (65.5%) apresentaram $CHA_2DS_2VASc=0$. O critério mais pontuado foi a presença de HTA ($N=31$, 27.4%). Tendo em conta o algoritmo de risco, o risco anual estimado de recorrência de evento cerebrovascular era de 0.8%/ano, caso a fibrilhação auricular tivesse sido responsável pelo evento índice e não tivesse sido detetada na abordagem diagnóstica. O risco de embolia paradoxal, traduzido pelo RoPE score, foi de 6.0 ± 1.6 na amostra, com 42 doentes (37.2%) a apresentar um $RoPE > 6$ (maior probabilidade de AVC relacionado com FOP). O risco traduzido pelo AF-RoPE score foi de 10.3 ± 2.0 na amostra, com 51 doentes (45.1%) a apresentar $AF-RoPE score \geq 11$ (maior probabilidade de AVC relacionado com FOP).

As características anatómicas do FOP foram identificadas por ecocardiograma transesofágico previamente ao procedimento, estando registadas na Tabela 1. A maioria dos casos ($n=99$, 87.6%) apresentava túnel longo. Constatou-se também uma incidência importante de outras características de risco, nomeadamente o aneurisma do septo interauricular ($n=57$, 50.4%) e shunt espontâneo ($n=56$, 49.6%). A aurícula esquerda não estava dilatada em 92.9% dos casos, reforçando a baixa prevalência de alteração estrutural cardíaca e risco cardiovascular da amostra.

Tabela 1 - Características basais da população estudada.

Amostra (N=113)	N	%	$\bar{x} \pm \sigma$
Idade (anos)			49.3±11.3
Género feminino	68	60.2	
Evento cerebrovascular (AVC/AIT)			
Cortical	94	83.2	
Lacunar	19	16.8	
Escala Rankin			
Défices não significativos	11	9.7	
Défices com limitação das atividades diárias	3	2.7	
Antecedentes Pessoais			
Fibrilhação auricular paroxística	1	0.9	
Tabagismo	22	19.5	
Contraceptivos orais	3	2.7	
Patologia venosa dos MI	7	6.2	
Tromboembolia pulmonar prévia	2	1.8	
Trombofilia	9	8.0	
Neoplasia maligna prévia	3	2.7	
Insuficiência cardíaca	1	0.9	
Hipertensão arterial	31	27.4	
Diabetes Mellitus	9	8.0	
Doença Vascular (DAC, carótidas e MI)	3	2.7	
Doença renal crónica (TFG<60mL/min)	2	1.8	
<i>Foramen ovale</i> patente			
Aneurisma do septo interauricular	57	50.4	
Shunt espontâneo	56	49.6	
Túnel longo	99	87.6	
Válvula de Eustáquio	30	26.5	
Tamanho do shunt			
Grau 1	39	34.5	
Grau 2	74	65.5	
Dilatação da aurícula esquerda			
Grau 1	6	5.3	
Grau 2	1	0.9	
Grau 3	1	0.9	
CHA ₂ DS ₂ VASc			0.6±0.9
RoPE			6.0±1.6
AF-RoPE			10.3 ± 2.0

TFG: Taxa de Filtração Glomerular; **MI:** Membros inferiores; **DAC:** Doença Arterial Coronária; \bar{x} :média; σ :desvio-padrão.

Período periprocedimento

Os 113 casos de encerramento percutâneo de FOP foram realizados com sucesso. Não se registaram casos de morte, AVC, AIT, enfarte do miocárdio, embolização sistêmica ou de dispositivo, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco ou hemorragia major (com necessidade de cirurgia ou transfusão de Hemo derivados) no período periprocedimento.

Seguimento clínico

O seguimento clínico foi completo em 106 doentes da amostra (93,8%), tendo-se obtido um seguimento médio de 14.8 ± 8.9 meses, num intervalo de 1 a 58 meses. A exposição total da amostra a eventos cerebrovasculares foi de 47 742 dias, correspondendo a 130.8 *patient years*.

Os desfechos considerados no seguimento estão registados na Tabela 2. Não se registaram casos de morte, AIT, embolismo periférico, hemorragia *major*, enfarte agudo do miocárdio, internamento por insuficiência cardíaca ou isquémia dos membros inferiores.

Registaram-se 3 desfechos primários de eficácia (2.8%) para amostra de 106 casos (Tabela 2), o que corresponde a 0.3 eventos por 100 doentes/ano, de recorrência de evento cerebrovascular na forma de AVC. A taxa de eventos obtida na amostra corresponderia a uma redução relativa do risco de 59.4%, no risco estimado de AVC isolado neste contexto clínico (Figura 1) com o encerramento percutâneo. Não houve diferenças significativas no desfecho primário de eficácia entre os grupos RoPE ≤ 6 versus RoPE > 6 (1.9% vs 0.9%; $p=0.889$) ou AF-RoPE <11 versus AF-RoPE ≥ 11 (2.8% vs 0%; $p=0.111$). No entanto, o AVC recorreu mais frequentemente nos doentes com RoPE ≤ 6 (N=2) e AF-RoPE <11 (N=3), ou seja, em grupos de baixa probabilidade do evento cerebrovascular índice se associar ao FOP.

Nas curvas ROC para o modelo de risco RoPE não se observaram resultados estatisticamente significativos na recorrência de AVC (área sob a curva=0.580; valor $p=0.636$). Pelo contrário, para o modelo de risco AF-RoPE observaram-se resultados estatisticamente significativos (área sob a curva=0.858; valor $p=0.035$), correspondendo a uma redução de 85.8% na recorrência de AVC.

Relativamente ao desfecho primário de segurança, registaram-se 3 casos de fibrilhação auricular (2.8%) que não justificaram terapêutica antiarrítmica em ambulatório (Tabela 2). Observou-se que a ocorrência de fibrilhação auricular foi maior nos doentes com AF-RoPE score baixo ($n=2$, 1.9%), em que haveria menos relação entre o evento cerebrovascular índice e o FOP. Nos desfechos secundários registou-se 1 caso de tromboembolia pulmonar aguda (0.9% para amostra de 106 casos) (Tabela 2).

Tabela 2 - Desfechos primários e secundários no seguimento clínico, de acordo com RoPE score baixo/alto e com AF-RoPE score baixo/alto.

Desfechos	Doentes com o desfecho		Desfechos com baixo RoPE (≤ 6)		Desfechos com alto RoPE (>6)		Desfechos com baixo AF-RoPE (<11)		Desfechos com alto AF-RoPE (≥ 11)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Morte	0		0		0		0		0	
Recorrência de AVC	3	(2.8)	2	(1.9)	1	(0.9)	3	(2.8)	0	
Hemorragia major	0		0		0		0		0	
Outro evento CV										
EAM	0		0		0		0		0	
Embolismo periférico	0		0		0		0		0	
Isquémia dos MI	0		0		0		0		0	
TEP aguda	1	(0.9)	1	(0.9)	0		1	(0.9)	0	
Internamento por IC	0		0		0		0		0	
FA	3	(2.8)	1	(0.9)	2	(1.9%)	2	(1.9)	1	(0.9)

AVC acidente vascular cerebral; **CV** cardiovascular; **EAM** enfarte agudo do miocárdio; **MI** membros inferiores; **TEP** tromboembolia pulmonar; **IC** insuficiência cardíaca; **FA** fibrilhação auricular.

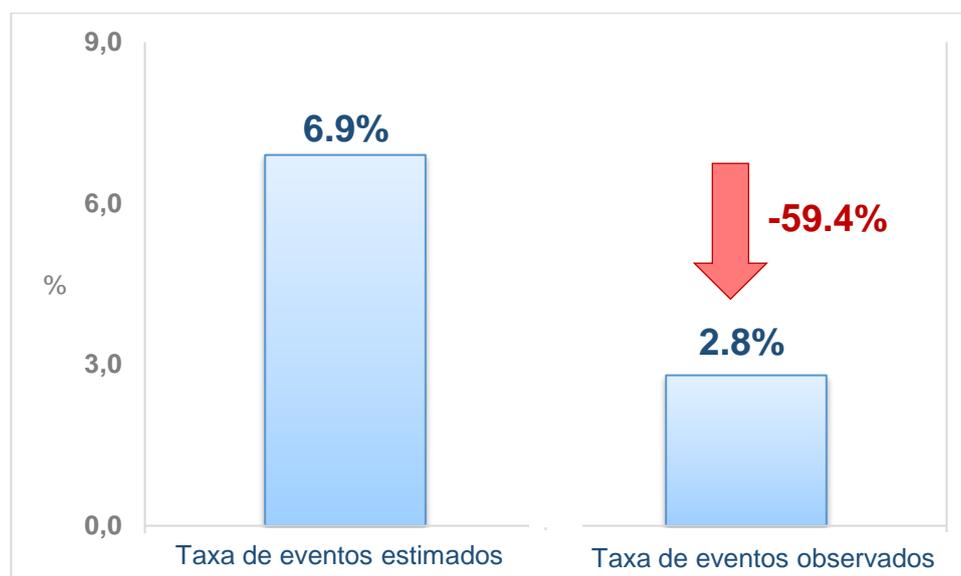


Figura 1 - Comparação da taxa de eventos cerebrovasculares estimados na amostra com a média da taxa de eventos observados em controlos da literatura derivados de estudos aleatorizados(9–11).

A Tabela 3 apresenta as características dos doentes com desfechos primários de eficácia (AVC) e segurança (fibrilhação auricular) no seguimento. Os doentes com AVC no seguimento tratavam-se de indivíduos com mais idade (52.7 ± 9.5 anos). Apresentavam importantes comorbilidades médicas, 2 doentes com trombofilia por fator V de Leiden, 1 doente com diabetes mellitus e 1 doente com tabagismo ativo. Observou-se CHA_2DS_2VASc de 1.3 ± 0.5 com risco estimado de novo evento cerebrovascular de $1.7\%/ano$, se evento relacionado com cardioembolia. Nenhum doente apresentava shunt grande. Tanto o AF-RoPE (8.0 ± 0.8) como o RoPE scores (5.3 ± 1.7) foram baixos. O tempo que decorreu entre o encerramento do FOP e a recorrência de AVC foi em média de 16.3 ± 9.9 meses.

Em relação aos doentes com fibrilhação auricular no seguimento, apresentavam idade média de 46.0 ± 4.9 anos e poucas comorbilidades médicas, 1 doente com patologia venosa dos membros inferiores e 1 doente com tabagismo ativo. Os doentes apresentavam características de risco embólico do FOP, 2 doentes com shunt espontâneo e 1 com aneurisma do SIA. Nenhum doente apresentava shunt grande. O tempo que decorreu entre o encerramento do FOP e a ocorrência de fibrilhação auricular foi em média de 5.3 ± 4.8 meses, variando de 1 a 12 meses.

No seguimento ecocardiográfico da amostra não se registou ocorrência de trombos relacionados com o dispositivo de encerramento percutâneo, nem ocorrência de fluxo peridispositivo após o 6º mês do encerramento.

Tabela 3 - Características dos doentes da população estudada de acordo com os desfechos primários de eficácia (AVC) e de segurança (fibrilhação auricular) no seguimento.

Desfechos	AVC (N=3)	FA (N=3)
Idade (anos)	52.7 ± 9.5	46.0 ± 4.9
CHA_2DS_2VASc	1.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5
RoPE score	5.3 ± 1.7	6.0 ± 1.4
AF-RoPE score	8.0 ± 0.8	10.3 ± 2.1
Meses até ao evento	16.3 ± 9.9	5.3 ± 4.8
Antecedentes Pessoais	DM (N=1) Tabagismo (N=1) Trombofilia (N=2)	Tabagismo (N=1) Patologia venosa dos MI (N=1)
Características do FOP	Shunt espontâneo (N=1) Túnel longo (N=1)	Aneurisma do SIA (N=1) Túnel longo (N=2) Shunt espontâneo (N=3)

AVC acidente vascular cerebral; **FA** fibrilhação auricular; **TEP** tromboembolia pulmonar; **HTA** hipertensão arterial; **DM** diabetes mellitus; **MI** Membros Inferiores; **SIA** septo Interauricular.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo observacional consistiu em determinar, numa amostra de doentes submetidos a encerramento percutâneo de FOP após AVC isquémico criptogénico, a eficácia e a segurança do encerramento em relação à prevenção de eventos adversos cérebro e cardiovasculares.

Na amostra em estudo, a taxa de recorrência de AVC foi de 2.8% (0.3 eventos por 100 doentes/ano). Considerando a média da taxa de eventos cerebrovasculares de etiologia indeterminada recorrentes obtidos nos 3 principais estudos aleatorizados RESPECT(9), REDUCE(10), CLOSE(11) em doentes sob terapêutica médica (6.9%), o encerramento percutâneo do FOP permitiria uma redução relativa do risco de 59.4% (Figura 1), com um *number needed to treat* (NNT) de 24 (encerramentos de FOP). Os nossos resultados refletem um benefício do encerramento percutâneo relativamente à terapêutica médica, e assemelham-se aos resultados publicados nesses 3 estudos que apresentam taxas de recorrência de AVC superiores nos doentes sob terapêutica médica do que nos doentes submetidos a encerramento. A recente meta-análise(12) que reuniu os 5 principais estudos aleatorizados RESPECT, REDUCE, CLOSE, PC e CLOSURE I, apresentou resultados semelhantes, demonstrando um risco ponderado anual de AVC de 0.61% nos doentes submetidos a encerramento percutâneo versus 1.17% nos que realizaram terapêutica médica. A meta-análise demonstrou que o encerramento de FOP resultou numa redução significativa da recorrência de AVC (HR 0.32; IC95% 0.13-0.82; p=0.018).(12)

O encerramento percutâneo do FOP mostrou-se um procedimento seguro com ausência de complicações relacionadas com a intervenção e o dispositivo. Este resultado está de acordo com os resultados obtidos na meta-análise(12) que reuniu os 5 principais estudos aleatorizados RESPECT, REDUCE, CLOSE, PC e CLOSURE, que demonstrou uma baixa taxa de eventos relacionados com o procedimento, ocorrendo em 2.4% dos doentes no RESPECT, 2.5% no REDUCE, 5.9% no CLOSE, 1.5% no PC e 3.2% no CLOSURE-1.(12)

O seguimento clínico da amostra foi completo em 106 doentes (93.8%), com um seguimento médio de 14.8±8.9 meses, num intervalo de 1 a 58 meses, o que permitiu uma exposição total da amostra a eventos cerebrovasculares de 130.8 *patient years*. A exposição total da nossa amostra foi inferior à observada no principal estudo retrospectivo português, que era de 542 *patient years*.(2)

O nosso estudo não mostrou diferenças significativas no desfecho primário de eficácia entre os subgrupos RoPE≤6 *versus* RoPE>6. No entanto, observou-se que o AVC recorreu mais frequentemente (N=2) nos doentes com RoPE baixo (Tabela 2), consistente com o

menor grau de causalidade entre FOP e o evento isquêmico índex. Estes resultados corroboram a literatura, que descreve que quanto maior for o RoPE score, maior a probabilidade do evento cerebrovascular estar relacionado com o FOP.(13) Observou-se também a ocorrência de enfartes cerebrais apenas nos doentes com AF-RoPE<11 (N=3, 2.8%), ou seja, nos casos de AVC criptogénico com menor associação com o FOP. Os nossos resultados parecem favorecer a utilização do AF-RoPE na seleção dos casos que beneficiam do encerramento percutâneo de FOP, o que corrobora a literatura.(14)

Não obtivemos resultados estatisticamente significativos nas curvas ROC utilizadas para avaliar o comportamento do modelo de risco RoPE na recorrência de AVC (área sob a curva=0.580; valor p=0.636). No entanto, obtivemos resultados estatisticamente significativos para o modelo de risco AF-RoPE (área sob a curva=0.858; valor p=0.035). Estes resultados favorecem a utilização do AF-RoPE score conferindo-lhe maior poder discriminativo na recorrência de AVC comparativamente com o RoPE score, associando-se a uma redução de 85.8% na recorrência de AVC. Os nossos resultados são consistentes com o que está descrito na literatura, que sugere que o AF-RoPE score é capaz de estratificar com melhor precisão, sobretudo para doentes com RoPE score entre 8 e 10, aqueles em que o FOP pode ser considerado como causa dos sintomas cerebrais, adicionando informações sobre as características anatómicas de risco do FOP, que melhoram a seleção dos doentes com benefício para encerramento percutâneo.(14)

No desfecho primário de segurança, a taxa de fibrilhação auricular observada na nossa amostra foi baixa (2.8%). Todos os eventos ocorreram no primeiro ano após o procedimento. Os nossos resultados demonstram um risco baixo de fibrilhação auricular estando de acordo com a recente meta-análise(12) que reuniu os 5 principais estudos aleatorizados, RESPECT, REDUCE, CLOSE, PC e CLOSURE-1, que registou um risco anual médio de fibrilhação auricular, associado ao encerramento percutâneo baixo, no entanto, foi superior ao risco dos doentes sob terapêutica médica (1.38% e 0.21%, respetivamente).(12) Isto pode significar maior risco de AVC de causa cardioembólica num seguimento clínico mais tardio.

Nos desfechos secundários, observou-se a ocorrência de 1 evento de TEP (0.9%), com risco de embolia paradoxal que não se terá concretizado pelo encerramento prévio do FOP. Os nossos resultados não são consistentes com o estudo CLOSE, que demonstrou uma taxa de TEP superior nos doentes que encerraram o FOP por via percutânea do que nos doentes sob terapêutica antiplaquetária (2.1% vs 1.7%, respetivamente)(11). Os resultados podem ser diferentes num seguimento mais prolongado.

Em relação ao risco hemorrágico, na nossa amostra não se observaram casos de hemorragia *major* nos desfechos secundários durante o seguimento. Este resultado favorece o encerramento do FOP comparativamente à terapêutica médica que, de acordo com a literatura ocorre entre 1.5-2.2 por 100 doentes/ano, sobretudo com anticoagulação oral.(18,19). O estudo CLOSE(11) demonstrou resultados semelhantes, apresentando maior taxa de hemorragia *major* em doentes tratados com anticoagulação oral do que apenas com terapêutica antiplaquetária (5.3% e 2.3%, respetivamente). Demonstrou ainda maior taxa de hemorragia *major* em doentes tratados com terapêutica antiplaquetária isolada do que naqueles que realizaram encerramento percutâneo (0.8% e 2.1%, respetivamente)(11).

A amostra deste estudo era constituída por doentes com baixo risco cardiovascular, evidenciado pelo baixo CHA₂DS₂VASc (0.6±0.9), com 65.5% dos doentes com score de 0, e pela ausência de mortalidade registada, pelo que não se esperaria observar a ocorrência de eventos cerebrovasculares isquémicos nesta amostra.

Este estudo avaliou as características dos doentes com desfechos primários de eficácia no seguimento clínico (Tabela 3). A recorrência de AVC surgiu em indivíduos com mais idade (média de 53 anos), com história de trombofilia, nomeadamente mutação do fator V de Leiden (N=2), diabetes mellitus (N=1) e todos estavam sob terapêutica antiplaquetária. Porém sem registo de episódios de fibrilhação auricular e com CHA₂DS₂VASc médio de 1.3±0.5, indicando muito baixo risco cardioembólico. Nenhum doente apresentava aneurisma do SIA no FOP, o que está de acordo com a última meta-análise publicada (12) dos 5 principais estudos aleatorizados, que não demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre a presença de aneurisma do SIA e a redução do risco de AVC (p=0.994).

A presença de trombofilia, nomeadamente o fator V de Leiden, é uma variável com associação a eventos cerebrovasculares nos doentes com FOP. Inicialmente a literatura descreveu que esta variável estava mais associada a eventos tromboembólicos venosos (TEP e trombose venosa profunda), do que com o AVC isquémico.(20) Por esse motivo, a relação entre o fator V de Leiden e o AVC isquémico foi associada ao mecanismo de embolia paradoxal através do FOP.(21) Alguns estudos demonstram esta associação(21) pelo que, a presença de uma trombofilia hereditária em doentes com AVC isquémico em contexto de FOP (como observado nos 2 casos da nossa amostra) levanta a possibilidade de que o AVC tenha resultado de um mecanismo de embolia paradoxal. Ainda não está claro na literatura se este facto aumenta a recorrência de AVC, nem se o melhor tratamento para estes doentes é a anticoagulação oral, no entanto, na ausência de evidências de hemorragia cerebral, este é o tratamento preconizado durante, pelo menos, 3 meses após o AVC.(20) Mais estudos seriam necessários para esclarecer esta questão, no entanto, a existir uma forte associação entre a

trombofilia e a recorrência de AVC estes doentes beneficiariam mais da anticoagulação do que do encerramento percutâneo.

A importância do FOP na etiologia do AVC criptogénico tem sido muito debatida.(12) O nosso estudo demonstra que o encerramento percutâneo pode reduzir significativamente o risco de recorrência de AVC, apresentando uma redução relativa do risco de 59.4% (Figura 1), com um *number needed to treat* (NNT) de 24 (encerramentos de FOP). Estes resultados são consistentes com o estudo retrospectivo português(2) que também demonstra um benefício do encerramento, apresentando redução relativa do risco de 68.2% e NNT de 13.

Os resultados do nosso estudo demonstram um benefício da utilização do AF-RoPE score na discriminação de recorrência de AVC ($p=0.035$) e reforçam a importância de seleccionar melhor os doentes que beneficiam do encerramento percutâneo de FOP, suportando a plausibilidade da ocorrência de AVC via embolia paradoxal. Salienta-se que doentes com AF-RoPE score baixo (<11) poderão ter menos vantagem com o encerramento, uma vez que indiciam menor probabilidade de embolia paradoxal do evento índice.(14) Perante os nossos resultados, podemos admitir que doentes com AVC isquémico criptogénico e FOP, com idades mais jovens (<60 anos), poucos factores de risco cardiovascular e com AF-RoPE score alto (≥ 11) apresentarão mais benefício com o encerramento percutâneo do FOP.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta várias limitações que devem ser consideradas: i) trata-se de um estudo observacional retrospectivo; ii) com uma amostra de pequeno tamanho; iii) com evidente viés de selecção, por se tratar de uma coorte referenciada para encerramento percutâneo de FOP, com maior probabilidade de embolia paradoxal; iv) com o período de seguimento clínico limitado; v) sem grupo controlo definido, pelo que o risco de recorrência de AVC não foi avaliado por comparação directa; vi) com uma redução de risco relativo obtida por comparação da taxa de eventos da amostra com controlos da literatura derivados de estudos aleatorizados e vii) com terapêutica médica concomitante que poderá ter influenciado os resultados obtidos.

CONCLUSÃO

Neste estudo observacional retrospectivo, o encerramento percutâneo de FOP mostrou ser um procedimento eficaz e seguro na prevenção de novos eventos cerebrovasculares isquémicos criptogénicos, particularmente nos doentes com alto AF-RoPE score. No seguimento clínico houve baixa incidência de fibrilhação auricular de novo.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste projeto exigiu muita entrega e dedicação e a sua conclusão não teria sido possível sem todas as pessoas que, direta ou indiretamente contribuíram para o seu progresso.

Ao Excelentíssimo Professor Doutor Lino Gonçalves pela oportunidade de iniciar este projeto e realizar a Tese de Mestrado no Serviço de Cardiologia do CHUC.

Ao Dr. Luís Paiva pelo interesse no meu trabalho, pelo apoio, orientação e disponibilidade. Pela partilha dos seus conhecimentos e pelas sugestões fundamentais que me concedeu ao longo deste ano.

À professora Doutora Bárbara Oliveiros e ao Professor Francisco Caramelo pela disponibilidade no esclarecimento de dúvidas relativas à análise estatística.

Às minhas amigas de curso, pela amizade, motivação e companheirismo ao longo destes anos.

Aos meus amigos de infância pelo carinho, apoio e motivação nos momentos mais difíceis.

À minha família, principalmente aos meus pais, por estarem sempre presentes e serem o meu pilar em todos os momentos.

Ao Daniel por todo o apoio, incentivo e compreensão, sem os quais não seria possível concluir esta etapa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jun 26 [cited 2018 Oct 22];370(26):2478–86. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313600>.
2. Paiva L, Dinis P, Providência R, Costa M, Margalho S, Goncalves L. Revista Portuguesa de Encerramento percutâneo de foramen ovale patente-registo da prevenção da embolia cerebral paradoxal. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 7];34(3):151–7. Available from: www.revportcardiol.org.
3. Harloff A, Handke M, Reinhard M, Geibel A, Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(3):859–64.
4. Ghosh S, Ghosh AK, Ghosh SK. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke. *Postgrad Med J*. 2007;83(977):173–7.
5. 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.
6. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(11):991–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417252>.
7. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(12):1083–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1211716>.
8. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(12):1092–100. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301440>.
9. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(11):1022–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610057>.
10. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et

- al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(11):1033–42. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707404>.
11. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(11):1011–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1705915>.
 12. Ma Y, Li D, Bai F, Qin F, Li J, Li Y, et al. Patent foramen ovale closure or medical therapy for secondary prevention of cryptogenic stroke: An update meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11965.
 13. Kent DM, Thaler DE. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials* [Internet]. 2011;12(1):185. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/12/1/185>.
 14. Rigatelli G, Zuin M, Dell'Avvocata F, Pedon L, Zecchel R, Carrozza A, et al. A Modified Anatomical-Functional-RoPE (AF-RoPE) Score Improves Patient Selection for Patent Foramen Ovale Closure. *Int Cardiovasc Forum J* [Internet]. 2018;12:10–3. Available from: <http://icfjournal.org/index.php/icfj/article/view/461>.
 15. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. 2014 [cited 2018 Oct 15]; Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/>.
 16. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Oct 9 [cited 2018 Oct 15];60(15):1438–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109712043446>.
 17. IBM Downloading IBM SPSS Statistics 25 - United States [Internet]. [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg24043678>.
 18. Design S. The New England Journal of Medicine A COMPARISON OF WARFARIN AND ASPIRIN FOR THE PREVENTION OF RECURRENT ISCHEMIC STROKE. 2001;345(20):1444–51.
 19. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625–31.

20. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High Risk of Cerebral-Vein Thrombosis in Carriers of a Prothrombin-Gene Mutation and in Users of Oral Contraceptives. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Jun 18 [cited 2018 Nov 6];338(25):1793–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199806183382502>.
21. Hamedani AG, Cole JW, Braxton ;, Mitchell D, Kittner SJ. Meta-Analysis of Factor V Leiden and Ischemic Stroke in Young Adults The Importance of Case Ascertainment. 2010 [cited 2018 Nov 6]; Available from: <http://stroke.ahajournals.org>.