

# Avaliação Ecocardiográfica de Pacientes com Forame Oval Patente e Acidente Vascular Cerebral Criptogênico

*Echocardiographic Evaluation of Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke*

Carlos Antônio da Mota Silveira<sup>1,2</sup>, José Maria Del Castillo<sup>1,2</sup>

Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco,<sup>1</sup> Recife, PE; Escola de Ecografia de Pernambuco,<sup>2</sup> Recife, PE, Brasil.

## Resumo

Recentes estudos indicaram que o forame oval patente (FOP) pode ser responsável pelo acidente vascular cerebral criptogênico (AVC) em pacientes jovens que apresentam condições anatômicas favoráveis a essa anomalia e que a oclusão transcaterter reduz a incidência do acidente vascular cerebral quando comparada ao tratamento clínico. A injeção de soro agitado durante o estudo ecocardiográfico, associada à manobra de Valsalva, pode evidenciar *shunt* direita-esquerda com alta sensibilidade (89%) e especificidade (92%) quando se utiliza o ecocardiograma transesofágico. Avaliando as características clínicas de pacientes com acidente vascular cerebral e forame oval patente, o *trial Risk of Paradoxical Embolism*, conhecido pela sigla RoPE, (Risk of Paradoxical Embolism) estabeleceu um escore de risco para acidente vascular cerebral criptogênico e, por meio de um modelo de regressão multivariada, identificou seis variáveis: idade, presença de isquemia cortical, diabetes, hipertensão, AVC e acidente isquêmico transitório prévio. Os escores mais elevados foram observados em jovens com AVC e sem fatores de risco vascular e os escores mais baixos em idosos com fatores de risco vascular, de modo que o forame oval patente sugere ser acidental. Condições anatômicas do FOP predispõem à embolia sistêmica (separação do FOP > 2 mm; túnel do FOP > 10 mm; ângulo entre a veia cava inferior e o *flap* do FOP < 10°; intensidade do *shunt* com manobra de Valsalva; presença de aneurisma do septo interatrial e rede de Chiari ou válvula de Eustáquio proeminente). O fechamento do FOP pode prevenir a embolia paradoxal, reduzindo a incidência de acidente vascular cerebral em pacientes considerados com de risco elevado.

A relação entre Acidente Vascular Cerebral (AVC) criptogênico e a presença de Forame Oval Patente (FOP) tem despertado particular interesse, baseada em estudos recentes que demonstraram que a oclusão transcaterter do FOP reduziu a incidência de AVC criptogênico, quando comparado ao tratamento medicamentoso.<sup>1</sup>

Trombos atravessando o forame oval podem ser

observados em exames ecocardiográficos e em autópsias, confirmando esse mecanismo como responsável pela embolia paradoxal, ou seja, um trombo venoso passando para a circulação arterial por um *shunt* direita-esquerda. Entretanto, essa visualização ecocardiográfica é rara e existem poucos estudos publicados<sup>2,3</sup> (Figura 1).

Alguns estudos clínicos demonstram a propensão do FOP ser o responsável pela embolia paradoxal. Pacientes portadores de diabetes, hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronária têm baixa prevalência para o FOP ser o responsável pela embolia paradoxal. Por outro lado, história de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, viagens prolongadas, manobra de Valsalva precedendo o início de sintomas de AVC, enxaqueca e apneia do sono tem sido descrita como fatores de risco independentes para a associação entre FOP e eventos cerebrovasculares.<sup>4</sup>

Mesmo sendo pouco frequente a visualização de trombos em forame oval, a observação epidemiológica nos leva a acreditar que o FOP é o responsável por um número considerável de acidentes vasculares cerebrais.<sup>5</sup>

A prevalência de FOP em um estudo com autópsia em 965 corações normais é de 27%, com similar distribuição entre homens e mulheres. Essa prevalência declina com a idade, sendo de 34% em menores de 30 anos, 25% entre 30 e 80 anos e 20% em maiores de 80 anos.<sup>6</sup> Em pacientes com AVC criptogênico, entretanto, a prevalência é particularmente elevada, chegando a 40% em pacientes com idade inferior a 55 anos.<sup>7</sup>

É importante ressaltar que a presença de FOP em pacientes com AVC criptogênico não é a única etiologia para o embolismo paradoxal. Outros mecanismos podem ser responsáveis, como fibrilação atrial não detectada, tumores cardíacos (mixoma e fibroelastomas), presença de contraste ecocardiográfico espontâneo em átrio esquerdo, valvopatia mitral reumática, calcificação do anel valvar mitral, próteses cardíacas biológicas e mecânicas, estados de hipercoagulabilidade e ateroma de aorta ascendente.<sup>8</sup>

O estudo ecocardiográfico é parte da rotina na avaliação do FOP, principalmente o Ecocardiograma Transesofágico (ETE) com utilização de solução salina agitada (macrobolhas). Considera-se um *shunt* pequeno quando passam de três a dez bolhas, médio de dez a 30 bolhas e grande se mais de 30 bolhas contadas nos primeiros batimentos após a injeção.<sup>9</sup>

Além da detecção do *shunt*, o ETE avalia as características anatômicas do FOP, assim como o diagnóstico diferencial com a comunicação interatrial e com o *shunt* pulmonar.<sup>10,11</sup>

Trabalhos comparando o ETE utilizando macrobolhas com os achados de autópsia mostram sensibilidade de 89% e especificidade de 92%, sendo que a autópsia é considerada padrão-ouro.<sup>12</sup>

## Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral; Forame Oval Patente; Ecocardiografia.

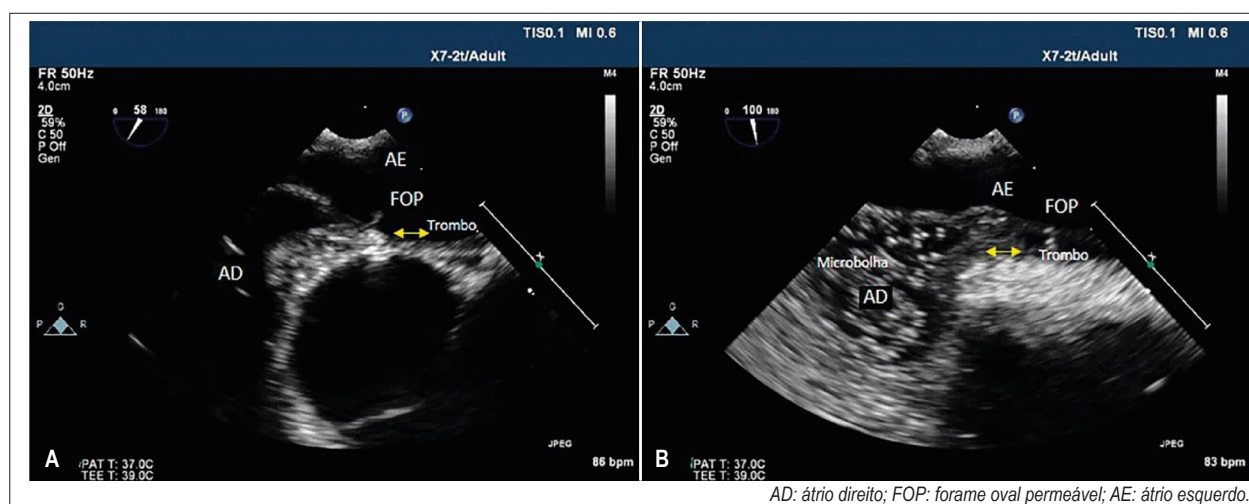
Correspondência: José Maria Del Castillo •

Rua Jorge de Lima, 245, apto. 303 – Salute. CEP: 51160-070 – Recife, PE, Brasil. E-mail: castillojmd@gmail.com

Artigo recebido em 10/7/2020; revisado em 10/9/2020; aceito em 17/11/2020

DOI: 10.47593/2675-312X/20213401eabc123





**Figura 1** – Ecocardiograma transesofágico mostrando a presença de trombo em forame oval patente (FOP) sem evidências de passagem de contraste de macrobolhas. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo.

A realização de uma manobra de Valsalva eficiente, quando se utiliza a solução com macrobolhas, é extremamente importante. Com frequência, esse aspecto é negligenciado, principalmente quando o exame é realizado com sedação profunda, o que pode resultar em um exame falso-negativo. Recomenda-se a sedação superficial ou o uso apenas de anestesia local orofaríngea, quando da utilização de injeção da solução de macrobolhas para pesquisa de FOP.<sup>13</sup>

O Doppler transcraniano tem demonstrado ser mais sensível, porém menos específico, que o ETE no diagnóstico de FOP. Sua insensibilidade de fazer diagnóstico diferencial entre *shunt* cardíaco e pulmonar, além da limitação no diagnóstico das alterações anatômicas que favorecem a presença de FOP, como a presença de aneurisma de septo interatrial e a mobilidade do septo, justifica essa menor especificidade.<sup>14</sup>

Em relação a melhor opção terapêutica para os pacientes com AVC criptogênico (terapia medicamentosa ou fechamento percutâneo), no CLOSURE Trial de 2012,<sup>15</sup> e no RESPECT<sup>16</sup> e PC Trial,<sup>17</sup> ambos de 2013, não foram demonstrados benefícios da terapia percutânea para fechamento do FOP em relação à terapia medicamentosa. Em 2017, porém, uma mudança de conduta terapêutica foi determinada pelos ensaios randomizados CLOSE,<sup>18</sup> REDUCE<sup>19</sup> e RESPECT,<sup>20</sup> que demonstraram ser o fechamento percutâneo do FOP superior ao tratamento medicamentoso na prevenção de AVC criptogênico em população específica. Após essa mudança de conduta, nos últimos anos, vários estudos procuraram aperfeiçoar e determinar com maior precisão quais pacientes têm maior probabilidade de serem beneficiados com o tratamento intervencionista.

O estudo *Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)*<sup>21</sup> avaliou as características clínicas de pacientes com AVC criptogênico e FOP e propôs um escore de risco, estratificando pacientes pela idade e pela presença ou ausência de fatores de risco vascular. Usando dados clínicos e radiológicos de 3.000 pacientes, um modelo de regressão multivariada identificou seis variáveis associadas ao AVC criptogênico, criando um escore com dez pontos para estratificar a probabilidade da presença de um FOP estar associado a um AVC ou ser um evento acidental.

As variáveis analisadas incluíram idade, presença de AVC cortical em estudo de imagem e presença ou ausência dos seguintes fatores: diabetes, hipertensão arterial sistêmica, AVC ou ataque isquêmico transitório prévio. O escore de risco foi calculado com essas variáveis, sendo estimado para um período de 2 anos em cada grupo (Tabela 1).

Pacientes jovens, com AVC superficial e sem fatores de risco vasculares, apresentam escore elevado. A prevalência de FOP aumenta de 23%, nos pacientes com zero a três pontos, para 73%, nos pacientes com nove a dez pontos. Escores elevados são observados em pacientes jovens com poucos ou sem fatores de risco tradicionais que apresentam infartos cerebrais superficiais. Em pacientes com escores baixos, idosos e com fatores de risco vasculares, a presença de FOP sugere ser acidental. O risco de AVC ou ataque isquêmico transitório em 2 anos é calculado para cada grupo<sup>22</sup> (Tabela 2).

Estudo recente demonstrou que algumas características anatômicas do FOP predispoem à formação e à passagem

**Tabela 1** – Escore Risk of Paradoxical Embolism (RoPE).

Características	Pontos
Ausência de história de hipertensão	1
Ausência de história de diabetes	1
Ausência de história de AVC ou AIT	1
Não tabagista	1
Infarto de AVCi cortical na imagem (TC ou RM)	1
Idade, anos	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥70	0

Fonte: Thaler et al.<sup>21</sup> AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

de trombos do átrio direito para o esquerdo sendo a causa de embolias sistêmicas.<sup>23</sup> São elas:

- Largura do FOP: a separação máxima entre o *septum primum* e o *septum secundum* é considerada grande quando > 2 mm. Estudo comparando 58 pacientes submetidos à oclusão de FOP após sofrer AVC criptogênico e em 58 pacientes com FOP assintomáticos, avaliados por ETE, observou FOP mais largos no grupo com AVC ( $p < 0,001$ ).<sup>24</sup>
- Túneis longos, >10mm, ocorrem com maior frequência em pacientes com AVC criptogênico (46% versus 17%,  $p < 0,01$ ).
- O grau do *shunt* direita-esquerda é avaliado em repouso e após manobra de Valsalva, utilizando-se contraste com solução salina agitada. O número de macrobolhas é contado em um único *frame*, e, quando superior a 20 macrobolhas, é considerado um *shunt* importante, com maior risco de AVC (16% versus 5%;  $p < 0,06$ ).
- O ângulo entre a Veia Cava Inferior (VCI) e o *flap* do forame oval também deve ser medido. Um ângulo < 10° é considerado de maior risco para AVC.
- O aneurisma do septo interatrial é definido pela presença de tecido redundante, móvel, na região da fossa oval, com excursão fásica de 10 a 15 mm durante a respiração.<sup>25</sup> Sua prevalência, avaliada com ETE, é de 2,2% na população geral.<sup>26</sup> Há elevada prevalência de aneurisma de septo em pacientes com AVC,

variando de 7,9% a 15%, em pacientes com possível AVC embólico, e sendo de 28% em pacientes com evento cerebral isquêmico e artérias carótidas normais.<sup>27</sup> Dois mecanismos têm sido propostos como responsáveis pela embolia paradoxal causada por aneurisma ou hiper mobilidade do septo interatrial:

- Como este aneurisma é frequentemente associado ao FOP, a embolia paradoxal ocorreria pela passagem do trombo do átrio direito para o átrio esquerdo, através do FOP (Figura 1). Um *shunt* intracardíaco tem sido observado em 78% dos pacientes com aneurisma. Em 54% a 84% dos pacientes com AVC e aneurisma de septo, também há *shunt* interatrial devido ao FOP.
- Em pacientes com aneurisma do septo interatrial sem *shunt* intracardíaco, pequenos trombos de fibrina e plaquetas podem se formar no lado esquerdo do septo, desprendendo-se com a oscilação do aneurisma e causando embolia sistêmica (Figura 2A).

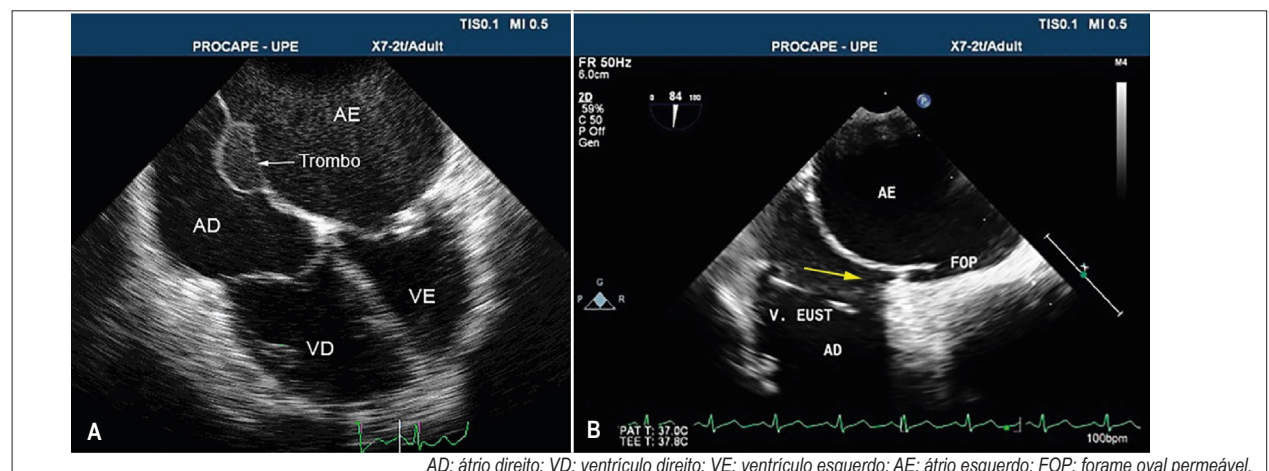
- Válvula de Eustáquio e rede de Chiari: a válvula de Eustáquio está localizada na junção entre a VCI e o átrio direito e, em alguns indivíduos, é redundante (Figura 2B). A rede de Chiari consiste em uma malha de estruturas filamentosas e fibrosas no átrio direito, originadas da região das válvulas de Eustáquio e Tebéσιο, próxima ao orifício da VCI, inserida na parede do átrio direito ou no septo interatrial. Estudo de revisão de 1.436 ecocardiogramas transesofágicos detectou presença de rede de Chiari em 2% dos exames, dos quais 83% apresentavam FOP e 27% aneurisma de septo interatrial. A rede de Chiari ocorre com maior frequência em pacientes que realizaram ETE por AVC criptogênico do que em estudos realizados por outras indicações (4,6% versus 0,5%).<sup>28</sup> Essas estruturas podem direcionar o fluxo, que chega pela VCI diretamente para o septo interatrial, favorecendo a persistência do forame oval e do aneurisma do septo interatrial, e, indiretamente, facilitando a embolia paradoxal. Um FOP com grande *shunt* direita-esquerda foi observado com maior frequência nos pacientes que tinham rede de Chiari (55% versus 12%).<sup>29</sup>

A análise multivariada dessas observações evidenciou que pacientes com FOP e AVC criptogênico têm FOP mais largos (> 2 mm) e mais extensos (> 10 mm) (Figura 3A e 3B); septos

**Tabela 2 – Risco de acidente vascular cerebral.**

Total de pontos	Risco de o AVC ser relacionado ao FOP (%)
0-3	0
4	38
5	34
6	62
7	62
8	84
9-10	88

Fonte: Kent et al.<sup>22</sup> AVC: acidente vascular cerebral; FOP: forame oval permeável.



**Figura 2 – A:** Ecocardiograma transesofágico mostrando aneurisma do septo interatrial sem evidências de FOP com presença de trombo na face esquerda. **B:** Ecocardiograma transesofágico mostrando a posição da válvula de Eustáquio dirigindo o fluxo em direção ao FOP (seta). AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; FOP: forame oval patente; V. Eust: válvula de Eustáquio.



interatriais mais móveis; válvulas de Eustáquio e rede de Chiari proeminentes e ângulo entre FOP e VCI < 10° (Figura 3C). Esses fatores são preditores independentes de eventos cerebrais isquêmicos<sup>23</sup> (Tabela 3). Baseado nesses dados anatômicos analisados pela ecocardiografia, foi elaborado um escore de risco para o FOP ser responsável pela embolia paradoxal em pacientes que apresentarem AVC (Tabela 4).

Escore elevado são observados em pacientes jovens com infartos cerebrais superficiais sem ou com poucos fatores de risco tradicionais. Pacientes com escores baixos, idosos e com fatores de risco vascular sugerem que a presença de FOP é acidental e não diretamente responsável pelo evento isquêmico. O risco de ocorrer AVC ou ataque isquêmico transitório é calculado para um período de 2 anos.

### Conclusão

O fechamento percutâneo do forame oval patente pode prevenir a embolia paradoxal e reduzir o risco de acidente vascular cerebral criptogênico recorrente em grupos de pacientes avaliados como de risco elevado. Para tal, escores de risco foram desenvolvidos na tentativa de determinar quais pacientes serão beneficiados pela terapêutica intervencionista. O primeiro estudo observacional avaliando dados anatômicos pela ecocardiografia transesofágica permitiu elaborar um escore de risco que determina quais pacientes portadores de forame oval patente podem apresentar acidente vascular cerebral criptogênico para os quais haveria indicação de fechamento percutâneo.<sup>23</sup>

Com esses parâmetros ecocardiográficos de avaliação do forame oval patente, abre-se uma nova perspectiva no diagnóstico, no prognóstico e na indicação terapêutica

**Tabela 3 – Cálculo de risco de acidente vascular cerebral provocado por forame oval permeável.**

Variáveis	Pontos
Túneis longos do FOP > 10 mm	1
Hipermobilidade do septo interatrial	1
Extensa válvula de Eustáquio ou rede de Chiari	1
Grande <i>shunt</i> durante manobra de Valsalva	1
Ângulo FOP-VCI < 10°	1

Fonte: Nakayama et al.<sup>23</sup> FOP: forame oval patente; VCI: veia cava inferior.

**Tabela 4 – Risco de acidente vascular cerebral.**

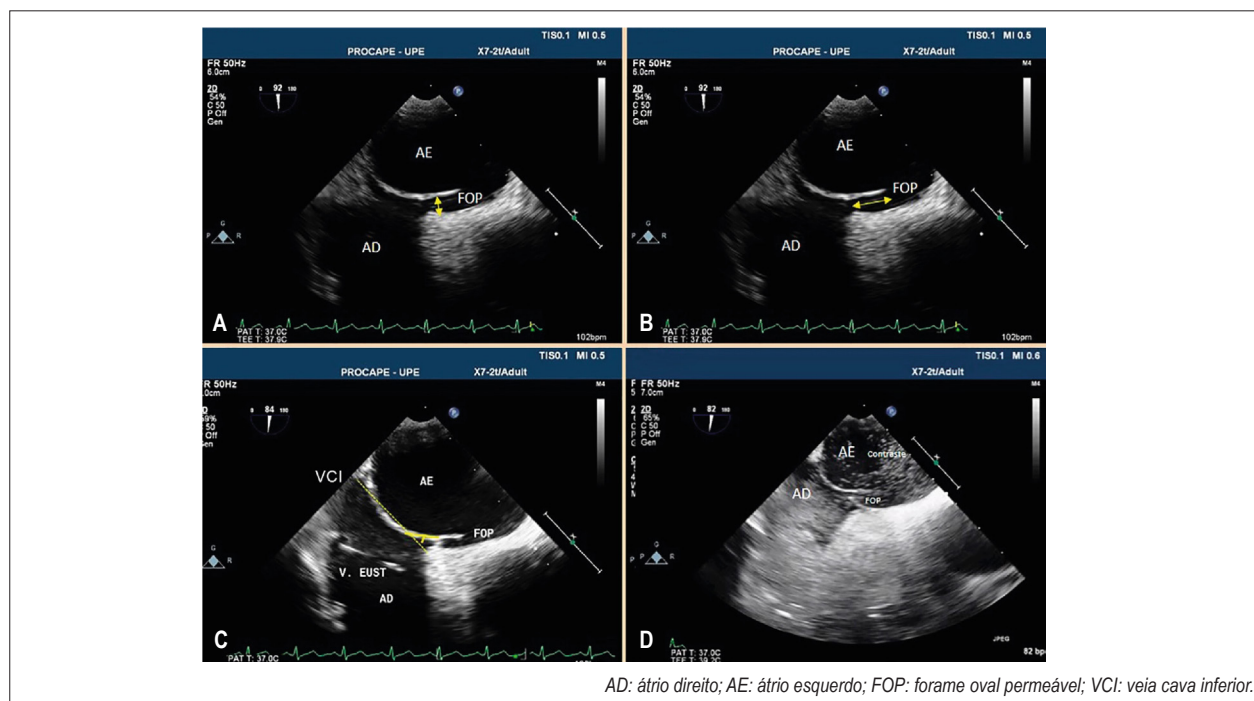
Escore	Risco de AVC (%)
0	5
1	17
2	80
3	87
4	89

AVC: acidente vascular cerebral.

em pacientes jovens com risco de acidente vascular cerebral criptogênico e mesmo em pacientes com idade superior a 60 anos.

### Contribuição dos autores:

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual



**Figura 3 – Características do forame oval patente (FOP). (A) Largura do FOP, (B) extensão do FOP, (C) Ângulo entre FOP e a veia cava inferior (VCI), (D) FOP com injeção de macrobolhas evidenciando *shunt* entre o átrio direito (AD) e o átrio esquerdo (AE).**

importante: CAM Silveira; análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: JM Del Castillo.

## Referências

- Mojadidi MK, Elgendy AY, Elgendy IY, Mahmoud AN, Elbadawi A, Eshtehardi P, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure after cryptogenic stroke: an updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(21):2228-2230. doi: 10.1016/j.jcin.2017.09.002. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(9):918-919.
- Baydoun H, Barakat I, Hatem E, Chalhoub M, Mroueh A. Thrombus in Transit through Patent Foramen Ovale. *Case Rep Cardiol.* 2013;2013:395879. doi: 10.1155/2013/395879
- Lu C, Li J, Wang W, Gong K, Zhao L, Fu X. Large thrombus-in-transit within a patent foramen ovale in a patient with pulmonary embolism: a case report. *J Int Med Res.* 2018;46(10):4332-7. doi: 10.1177/0300060518789820
- Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, Dias B, Spence JD. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008;275(1-2):121-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.018
- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation.* 2005;112(7):1063-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318(18):1148-52. doi: 10.1056/NEJM198805053181802
- Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1768-76. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.038
- Ay H, Benner T, Arsavva EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896
- Stewart MJ. Contrast echocardiography. *Heart.* 2003;89(3):342-8. doi: 10.1136/heart.89.3.342
- Mojadidi MK, Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, Tobis JM. Transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(9):933-934. doi: 10.1016/j.echo.2017.05.006
- Chessa M, Drago M, Krantunkov P, Bini MR, Butera G, De Rosa G, et al. Differential diagnosis between patent foramen ovale and pulmonary arteriovenous fistula in two patients with previous cryptogenic stroke caused by presumed paradoxical embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(8):845-6. doi: 10.1067/mje.2002.120289
- Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, Msaouel P, Tobis JM. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography.* 2014;31(6):752-8. doi: 10.1111/echo.12462
- Wei D, Ju Y. Importance of an adequately performed Valsalva maneuver for detecting a right-to-left shunt indicating foramen ovale reopening. *J Ultrasound Med.* 2015;34(5):879-83. doi: 10.7863/ultra.34.5.879
- Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, Romero J, Goodman-Meza D, Gevorgyan R, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(3):236-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE II Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366(11):991-9. doi: 10.1056/NEJMoa1009639
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083-91. doi: 10.1056/NEJMoa1211716
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussion JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G; CLOSE Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020;382(10):978.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057
- Thaler DE, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Griffith J, Homma S, et al. The risk of paradoxical embolism (RoPE) study: initial description of the completed database. *Int J Stroke.* 2013;8(8):612-9. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00843.x
- 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. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59
- Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, Watanabe N, Ikeda M, Nakagawa K, et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(7):811-816. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.021
- Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, de Oliveira EI, Borek PP, Krasuski RA, et al. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am J Cardiol.* 2009;103(1):124-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.036
- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(5):1223-9. doi: 10.1016/0735-1097(91)90539-1
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation.* 1999;99(15):1942-4. doi: 10.1161/01.cir.99.15.1942
- Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J.* 2001;22(3):261-8. doi: 10.1053/euhj.2001.2293
- Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(1):203-10. doi: 10.1016/0735-1097(95)00144-0
- Rigatelli G, Dell'avvocata F, Braggion G, Giordan M, Chinaglia M, Cardaioli P. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with patent foramen ovale: an intracardiac echocardiographic study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Dec 1;72(7):973-6. doi: 10.1002/ccd.21761