

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

**Benefícios da implantação de um
registador de eventos de longa duração
em doentes com AVC candidatos a
encerramento do *foramen ovale* patente**
Joana Filipa Guerreiro Pereira

M

2023



BENEFÍCIOS DA IMPLANTAÇÃO DE UM REGISTADOR DE EVENTOS DE LONGA DURAÇÃO EM DOENTES COM AVC CANDIDATOS A ENCERRAMENTO DO *FORAMEN OVALE* PATENTE

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Joana Filipa Guerreiro Pereira

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Rua Jorge de Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201605808@icbas.up.pt / jfgp.465@gmail.com

Orientador: Professor Doutor André Coimbra Luz

Assistente Graduado de Cardiologia e Professor Associado convidado no ICBAS-UP

Afiliação: Serviço de Cardiologia - Centro Hospitalar da Universidade de Santo António (CHUSA)

Endereço: Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Coorientador: Doutora Carla Sofia Rodrigues Roque

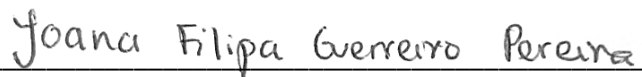
Assistente Graduado de Cardiologia e Assistente convidado no ICBAS-UP

Afiliação: Serviço de Cardiologia – Hospital de Braga

Endereço: Rua das Comunidades Lusíadas 133, 4710-243 Braga

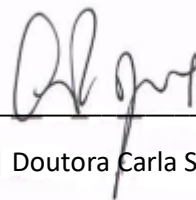
Porto, junho de 2023

**BENEFÍCIOS DA IMPLANTAÇÃO DE UM REGISTADOR DE EVENTOS DE
LONGA DURAÇÃO EM DOENTES COM AVC CANDIDATOS A
ENCERRAMENTO DO *FORAMEN OVALE* PATENTE**



Autor | Joana Filipa Guerreiro Pereira

Orientador | Professor Doutor André Coimbra Luz



Coorientador | Doutora Carla Sofia Rodrigues Roque

Porto, junho de 2023

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor André Luz, meu orientador, e à Doutora Carla Roque, minha coorientadora, pela disponibilidade, dedicação e valiosas contribuições que tornaram este trabalho possível.

À minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, por todo o amor, encorajamento e apoio incondicional ao longo de todos estes anos.

Ao meu namorado, pelo ânimo constante e pelo carinho, paciência e compreensão diários.

Aos meus amigos, que estiveram sempre presentes durante este período, pela amizade, suporte e motivação.

Por fim, ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar Universitário de Santo António, pelos recursos e oportunidades concedidos ao longo do curso.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O *foramen ovale* patente (FOP) é uma condição em que o canal que permite a comunicação entre as aurículas durante a vida intrauterina, conhecido como *foramen ovale*, permanece aberto após o nascimento. A presença de FOP com *shunt* D-E (direito-esquerdo) aumenta o risco de embolismo paradoxal e AVCs. Para estabelecer um nexo de causalidade entre o FOP e um AVC, é essencial uma avaliação cuidadosa que exclua todas as outras causas de AVC. A implantação de registradores de eventos é sugerida como um método para descartar fibrilação auricular (FA) como causa do AVC num grupo selecionado de doentes candidatos a encerramento do FOP.

OBJETIVO: O objetivo desta dissertação é revisitar a literatura científica acerca da seleção de doentes com AVC candidatos a encerramento do FOP elegíveis para monitorização prolongada do ritmo cardíaco com registradores de eventos de longa duração implantáveis.

MÉTODOS: A pesquisa de artigos científicos de investigação, tendo como base a plataforma PubMed® e as palavras-chave definidas, foi a metodologia utilizada para a redação desta dissertação. Foram selecionados artigos em inglês dando prioridade aos artigos entre 2007 e 2023. Também foram incluídos artigos encontrados através de *back-search* de algumas das referências de artigos previamente selecionados.

RESULTADOS: Estudos demonstraram que a monitorização do ritmo cardíaco com registrador de eventos implantável em doentes candidatos ao encerramento percutâneo do FOP permite identificar uma proporção adicional significativa de FA subclínica comparativamente aos meios complementares de diagnóstico habitualmente utilizados, evitando encerramentos do FOP precoces e inapropriados e permitindo uma seleção mais adequada dos doentes para este procedimento. Em indivíduos com idade mais avançada, está relatada uma maior prevalência de *shunts* D-E e de FOP associados a eventos isquémicos criptogénicos, assim como um aumento significativo do risco de recorrência de AVC em doentes com FOP, paralelamente ao aumento da prevalência de FA. O encerramento percutâneo do FOP nestes doentes associou-se a uma incidência relativamente baixa de eventos isquémicos recorrentes, sugerindo ser uma opção segura. A literatura propõe várias abordagens de monitorização do ritmo cardíaco em doentes candidatos ao encerramento do FOP, descritas nesta dissertação, para auxiliar na decisão terapêutica, tendo por base preditores clínicos e anatómicos relativos tanto ao desenvolvimento de FA como de o AVC estar relacionado com o FOP. A maioria das arritmias supraventriculares detetadas após o encerramento do FOP ocorreu nos primeiros meses e consistiu em episódios transitórios, assintomáticos, associados a uma baixa taxa de AVCs.

CONCLUSÃO: A determinação de preditores clínicos e anatómicos pode ajudar a selecionar que doentes devem esperar e implantar detetor de eventos, e quais os que devem avançar para o encerramento do FOP, principalmente em doentes com idade mais avançada, em que a maior prevalência de *shunt* D-E e de FOP (e, por isso, talvez AVC relacionado com FOP) corre em paralelo com a prevalência de FA. A FA subclínica é tanto mais prevalente quanto maior a duração da pesquisa através de registrador de eventos. A sua maior introdução em doentes com idade superior a 60 anos, na presença de fatores de risco vascular ou certas alterações ecocardiográficas, modificará a estratégia terapêutica no sentido de iniciar hipocoagulação oral e considerar não encerrar o FOP. A maioria das arritmias supraventriculares detetadas após o encerramento do FOP parece estar relacionada com o próprio procedimento, não aparentando ter associação com aumento do risco de eventos cerebrovasculares.

PALAVRAS-CHAVE: *Patent foramen ovale, Patent Foramen Ovale Closure, Atrial fibrillation, Loop recorder, Cardiac Monitoring, Stroke, Embolic stroke of undetermined source, Paradoxical embolism.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: The patent foramen ovale (PFO) is a condition in which the canal that allows communication between the atria during intrauterine life, known as the foramen ovale, remains open after birth. The presence of PFO with right-to-left shunt increases the risk of paradoxical embolism and strokes. To establish a causal link between PFO and stroke, careful evaluation that excludes all other causes of stroke is essential. The implementation of event recorders is suggested as a method to rule out atrial fibrillation (AF) as the cause of stroke in a selected group of patients eligible for PFO closure.

OBJECTIVE: The objective of this dissertation is to review the scientific literature on the selection of stroke patients eligible for PFO closure and prolonged monitoring of cardiac rhythm with long-term implantable event recorders.

METHODS: The methodology used in this dissertation was based on the search for scientific articles using the PubMed® platform and the defined keywords. English-language articles were selected, with priority given to articles published between 2007 and 2023. Articles found through back-searching of some of the previously selected articles were also included.

RESULTS: Studies have shown that monitoring cardiac rhythm with an implantable event recorder in patients eligible for percutaneous PFO closure allows for additional identification of subclinical AF compared to conventional diagnostic methods, avoiding early and inappropriate PFO closures and allowing for more appropriate patient selection for this procedure. In older individuals, a higher prevalence of right-to-left shunts and PFOs associated with cryptogenic ischemic events, as well as a significant increase in stroke recurrence risk in patients with PFO, is reported in parallel with the increasing prevalence of AF. Percutaneous PFO closure in these patients is associated with a relatively low incidence of recurrent ischemic events, suggesting being a safe option. The literature proposes several approaches to monitoring cardiac rhythm in patients eligible for PFO closure, described in this dissertation, to aid in therapeutic decision-making based on clinical and anatomical predictors related to the development of AF and PFO-attributable stroke. Most supraventricular arrhythmias detected after PFO closure occurred in the first few months and consisted of transient, asymptomatic episodes associated with a low stroke rate.

CONCLUSION: Determining clinical and anatomical predictors can help select which patients should wait and have an event detector implanted and which should proceed with PFO closure, especially in older patients, where the higher prevalence of right-to-left shunts and PFOs (and therefore possibly PFO-related strokes) runs parallel to the prevalence of AF. Subclinical AF is more prevalent the longer the search through event monitoring. Its greater introduction in patients over 60 years of age, in the presence of vascular risk factors or certain echocardiographic changes, will change the therapeutic strategy to initiate oral anticoagulation and consider not closing the PFO. Most supraventricular arrhythmias detected after PFO closure appear to be related to the procedure itself and do not appear to be associated with an increased risk of cerebrovascular events.

KEY-WORDS: Patent foramen ovale, Patent Foramen Ovale Closure, Atrial fibrillation, Loop recorder, Cardiac Monitoring, Stroke, Embolic stroke of undetermined source, Paradoxical embolism.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF: atrial fibrillation

AIT: acidente isquêmico transitório

AVC: acidente vascular cerebral

ECG: eletrocardiograma

ESUS: acidente vascular cerebral embólico de origem indeterminada

FA: fibrilação auricular

FOP: *foramen ovale* patente

PASCAL: *PFO-Associated Stroke Causal Likelihood*

PFO: Patent Foramen Ovale

RCTs: ensaios randomizados controlados

RoPE: *Risk of Paradoxical Embolism*

SAOS: Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

Shunt D-E: shunt direito-esquerdo

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVO	4
MÉTODOS	5
RESULTADOS	6
Score RoPE e sistema de classificação de PASCAL	6
Monitorização cardíaca com registadores de eventos de longa duração	6
Abordagem diagnóstica e terapêutica em doentes com mais de 60 anos	12
Propostas de monitorização do ritmo cardíaco	14
• Diener <i>et al</i> (2022).....	14
• Feil <i>et al</i> – Catch-up-ESUS (2019)	17
• Pristipino <i>et al</i> – European Position Paper (2019)	18
• Rubiera <i>et al</i> – European Stroke Organisation guideline (2022).....	22
Relação entre o FOP e arritmias supraventriculares	23
Deteção de arritmias supraventriculares após encerramento do FOP	24
CONCLUSÃO	28
APÊNDICE	29
BIBLIOGRAFIA	37

LISTA DE TABELAS

Tabela I – <i>Score RoPE (Risk of Paradoxical Embolism)</i>	29
Tabela II – Sistema de Classificação de PASCAL.....	30
Tabela III – Extrapolação do número de FOPs significativos de acordo com a idade em doentes com AIT ou AVC criptogénicos não incapacitantes na população de 2016 do Reino Unido.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência de FOP em doentes com eventos criptogénicos comparativamente com doentes com eventos de etiologia conhecida.....	32
Figura 2 – Risco de AVC isquémico recorrente após AVC ou AIT criptogénicos em doentes com FOP vs. doentes sem FOP.....	33
Figura 3 – Abordagem de monitorização para exclusão de FA em doentes com AVC criptogénico candidatos a encerramento do FOP, proposta por Diener <i>et al</i>	34
Figura 4 – Protocolo diagnóstico e terapêutico de doentes com ESUS, proposto por Feil <i>et al</i>	35
Figura 5 – Abordagem diagnóstica de FA em doentes com FOP e tromboembolismo esquerdo criptogénico, proposta por Pristipino <i>et al</i>	36

INTRODUÇÃO

O *foramen ovale* é um canal no septo inter-auricular do coração que permite a comunicação entre as cavidades direita e esquerda. A sua presença é fundamental durante a vida intra-uterina, pois possibilita que o sangue oxigenado que vem da placenta entre diretamente na circulação sistémica do feto, sem ter de passar pelos pulmões. Após o nascimento, o aumento das pressões no lado esquerdo do coração originadas pelo aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e a diminuição simultânea da resistência das artérias pulmonares e da pressão da aurícula direita conduzem à fusão dos septos primum e secundum que constituem o septo inter-auricular do coração, resultando no encerramento do foramen oval geralmente até aos dois anos de vida. No entanto, em 25 a 30% dos casos ocorre uma fusão pós-natal incompleta dos septos, originando um *foramen ovale patente* (FOP).^{1,2}

A maioria dos doentes com FOP permanecem assintomáticos. Contudo, a presença de FOP com *shunt* D-E (direito-esquerdo) contínuo ou transitório pode potencialmente desencadear um embolismo paradoxal – embolo venoso passa para a aurícula esquerda através do FOP e entra na circulação sistémica.¹ O embolismo paradoxal é uma causa especulativa de acidente vascular cerebral embólico de origem indeterminada (ESUS), que é definido como um enfarte cerebral não lacunar sem estenose arterial proximal ou fonte cardioembólica.³ Existe ainda outro termo referido ao longo desta dissertação, o de AVC criptogénico, que segundo a classificação TOAST é definido como um enfarte cerebral não atribuível a uma fonte definitiva de cardioembolismo, aterosclerose de grandes artérias ou oclusão de pequenas artérias, apesar de uma avaliação vascular, cardíaca e serológica padrão, ou seja, num sentido clínico mais prático designa um AVC isquémico para o qual não é encontrada uma causa provável apesar de uma avaliação diagnóstica completa.^{4,5} ESUS é, portanto, um subgrupo de AVC criptogénico.

Neste momento, as guidelines internacionais mais recentes recomendam o encerramento percutâneo do FOP associado terapêutica antiplaquetária a longo prazo ao invés de terapêutica antiplaquetária isolada como prevenção secundária de AVC em doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos que tiveram um AVC ou um acidente isquémico transitório (AIT) prévio com FOP como suspeita causal.⁶⁻⁸ Apesar de nos primeiros ensaios não ter sido confirmada a superioridade do encerramento percutâneo do FOP relativamente à terapêutica médica, existem estudos mais recentes que demonstram os benefícios significativos desta intervenção com dispositivos mais atuais na redução de eventos clínicos.^{6,9-13} De salientar os estudos randomizados controlados CLOSE, REDUCE e RESPECT, que verificaram uma redução

significativa de AVCs recorrentes com esta terapêutica, comprovando a segurança e eficácia do encerramento percutâneo do FOP como prevenção secundária de AVC criptogénico em doentes com alta probabilidade do evento isquémico prévio estar relacionado com o FOP e com elevado risco de recorrência.^{10,13,14}

Há uma prevalência aumentada de FOP em doentes com AVC isquémico aparentemente embólico e nenhuma outra fonte evidente de AVC, sugerindo que a embolia paradoxal e/ou outros mecanismos relacionados com o FOP possam ser a causa de alguns AVCs isquémicos. No entanto, a identificação de FOP com *shunt* inter-auricular D-E num doente com AVC isquémico aparentemente embólico não comprova uma relação causal. Para ajudar a estabelecer esse nexo de causalidade, e na ausência de causas mais comuns (nomeadamente síndromes protrombóticas, ou doença aterosclerótica dos vasos do pescoço), é essencial uma avaliação cuidadosa por parte de um cardiologista e de um neurologista para excluir todas as outras causas de AVC – incluindo fibrilhação auricular (FA).

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais comum. A sua prevalência aumenta com a idade, atingindo um pico de 5% em pessoas com mais de 65 anos, e tanto a sua incidência como prevalência estão a aumentar, especialmente em doentes mais velhos. Ao provocar uma contração auricular ineficaz, a FA leva a estase sanguínea, predominantemente no apêndice auricular esquerdo, o que predispõe à formação de trombos e consequente embolização sistémica, nomeadamente cerebral, originando um AVC.¹⁵ De facto, a FA é a causa mais importante de AVC cardioembólico, sendo que até 25% dos AVCs isquémicos podem ser atribuíveis a FA.¹⁶ Na população de doentes com FOP e AVC isquémico sem causa aparente, foi detetada FA em 25% dos doentes, recorrendo a dispositivos de monitorização do ritmo cardíaco prolongados.¹⁷⁻²⁰ Esta relação será ainda mais premente em caso de doentes com fatores de risco vascular, nomeadamente hipertensão arterial e de idade superior a 65 anos. Tendo em conta que a abordagem terapêutica difere, torna-se essencial excluir FA em doentes com FOP e AVC prévio. De acordo com as guidelines internacionais mais recentes, não está recomendado o encerramento percutâneo do FOP caso seja detetada FA, visto que, nesta situação, é mais provável que o FOP seja um achado acidental, mesmo que o FOP tenha características de alto risco. Neste sentido, o encerramento do FOP e a terapêutica antiplaquetária podem representar uma abordagem subótima, implicando recorrências de AVC, sendo a anticoagulação a escolha mais adequada para prevenção secundária de AVC nestes doentes.²¹

A exclusão de FA desempenha, assim, um papel crucial na tomada de decisão em doentes com FOP.²² No entanto, dada a sua ocorrência frequentemente assintomática e

paroxística, pode ser difícil de diagnosticar com os métodos de monitorização tradicionais, fazendo com que a exclusão de FA como fator etiológico do AVC em doentes com FOP seja um desafio. Alguns autores, suportados por resultados de algumas séries observacionais, sugerem que num caso restrito de doentes em que se coloque como possível a FA como causa para o AVC, esta seja descartada através da monitorização prolongada do ritmo cardíaco, uma vez que o estudo Holter de 24 ou 48 horas, maioritariamente utilizado nos ensaios clínicos mais recentes aonde se comprovou a eficácia do encerramento do FOP associado ao AVC, reveste-se de baixa sensibilidade.¹⁶ Apesar de algumas guidelines já recomendarem monitorização prolongada do ritmo cardíaco com registadores de eventos implantáveis para otimizar a deteção de FA subclínica em indivíduos com AVC criptogénico,^{23,24} ainda não existe uma abordagem uniforme e globalmente aceite relativamente à seleção de doentes com ESUS candidatos a encerramento do FOP elegíveis para essa mesma monitorização, bem como relativamente à tecnologia e duração ideais dessa monitorização.

OBJETIVO

O objetivo desta dissertação é revisitar a literatura científica acerca da seleção de doentes com AVC candidatos a encerramento do FOP elegíveis para monitorização prolongada do ritmo cardíaco com registadores de eventos de longa duração implantáveis, isto é, averiguar se e em que circunstâncias vale a pena implantar um registador de eventos de longa duração em doentes com AVC candidatos a encerramento do FOP, com o objetivo de excluir FA com maior segurança.

MÉTODOS

Uma parte dos artigos apresentados na presente revisão foram selecionados através de uma pesquisa na base de dados PubMed®, usando os seguintes termos: *Patent foramen ovale, Patent Foramen Ovale Closure, Atrial fibrillation, Loop recorder, Cardiac Monitoring, Stroke, Embolic stroke of undetermined source, Paradoxical embolism*. Os artigos foram inicialmente selecionados com base no título e no *abstract*, seguindo-se uma leitura cuidadosa e completa que reduziu ainda mais os resultados. Foram incluídos apenas artigos redigidos em língua inglesa e publicados entre janeiro de 2007 e março de 2023. Excepcionalmente, foram incluídos artigos publicados previamente a 2007 devido à sua relevância para o tema. Os artigos que não resultaram da pesquisa original foram encontrados através de *back-search* de algumas das referências de artigos previamente selecionados. Foram excluídos casos clínicos.

Inicialmente, foram selecionados 49 artigos, após uma pesquisa inicial na base de dados PubMed. Uma proporção destes artigos foi excluída após leitura do *abstract*, por não estarem de acordo com o tema e/ou o propósito desta revisão (N=7). Foram excluídos os casos clínicos (N=3). Também foi excluído um artigo ao qual não foi possível obter acesso e um artigo redigido noutra língua, que não a inglesa. Foram ainda incluídos 56 artigos que se revelaram de especial importância no contexto desta revisão, encontrados principalmente através de *back-search* de algumas das referências dos artigos previamente selecionados. Após leitura íntegra dos restantes 37 artigos, 24 foram excluídos por não se enquadrarem nos objetivos desta revisão. Assim, 69 publicações foram incluídas nesta revisão.

RESULTADOS

Score RoPE e sistema de classificação de PASCAL

O *score* RoPE, representado na Tabela I, é uma ferramenta que estima a probabilidade de um FOP ser responsável por um AVC criptogénico, sendo que um *score* mais alto corresponde a uma maior probabilidade. É baseado na presença ou ausência de características individuais que sugiram uma relação causal entre o FOP e o AVC criptogénico. Segundo este *score*, é mais provável o FOP estar na origem do AVC caso se trate de um indivíduo jovem, sem fatores de risco vasculares e com enfarte de localização cortical.^{25,26} Apesar deste *score* ter sido validado, tem como limitações não incluir características associadas a FOP de alto risco e os doentes com RoPE *scores* altos terem menor risco de recorrência de AVC. Neste sentido, o sistema de classificação de PASCAL, representado na Tabela II, integra variáveis anatómicas, tais como a presença de um aneurisma septal inter-auricular e um *shunt* D-E significativo, duas características funcionais e estruturais do FOP associadas a um maior risco de AVC devido ao FOP.²⁶

A avaliação dos doentes segundo o *score* de RoPE e o sistema de classificação de PASCAL pode ser útil no auxílio de algumas tomadas de decisão, nomeadamente na seleção de doentes candidatos ao encerramento do FOP. Assim, em doentes com menos de 60 anos com AVC sem uma causa aparente, é sugerido encerramento do FOP caso o *score* de RoPE seja superior a 7 e/ou o doente apresentar um *shunt* significativo ou um aneurisma septal inter-auricular.²² No entanto, é importante ressaltar que antes de se considerar encerramento do FOP, é essencial realizar uma avaliação cuidadosa para excluir outras causas de AVC, nomeadamente FA.

Monitorização cardíaca com registadores de eventos de longa duração

O encerramento percutâneo do FOP é considerado uma opção segura e eficaz como prevenção secundária em doentes com AVC criptogénico entre os 18 e os 60 anos. A presença de FA subclínica recém-diagnosticada pode questionar a indicação para o encerramento do FOP ou tornar o encerramento desnecessário, especialmente em doentes com idade superior a 60 anos.¹⁶

Atualmente, ainda não foram realizados ensaios randomizados controlados (RCTs) que tenham comparado dispositivos de monitorização implantáveis com dispositivos de

monitorização externos não implantáveis na deteção de FA subclínica em doentes com FOP. No entanto, existem alguns estudos observacionais que relatam a taxa de deteção de FA paroxística em doentes com AVC criptogénico ou ESUS e FOP após implantação de dispositivos de monitorização prolongada do ritmo cardíaco.¹⁶

No estudo observacional prospetivo de Scacciatella *et al*, a população estudada foi especificamente doentes com AVC criptogénico com mais de 55 anos candidatos ao encerramento do FOP. Além disso, foi efetuada uma pré-seleção dos candidatos para implantação de um registador de eventos de longa duração, sendo apenas incluídos aqueles que apresentassem um ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de FA, de modo a reduzir o número de dispositivos implantáveis necessários para detetar FA e melhorar a relação custo-benefício. Os fatores de risco para FA considerados foram insuficiência cardíaca, hipertensão, idade superior a 65 anos, diabetes, episódios de taquicardia auricular, dilatação da aurícula esquerda, hipertrofia do ventrículo esquerdo, patologia pulmonar, patologia tiroideia, obesidade. Assim, 70 doentes com AVC criptogénico, com idade superior a 55 anos, candidatos a encerramento percutâneo do FOP, foram sujeitos a monitorização cardíaca com um registador de eventos de longa duração implantável. Antes da implantação, todos os doentes foram submetidos a um ECG de 12 derivações, telemetria contínua de 48h e monitorização Holter de 24h no hospital. Para ser candidato a encerramento do FOP, o doente teria de apresentar um FOP de alto risco, isto é, com *shunt* D-E significativo e um ou mais dos seguintes fatores de risco: *shunt* D-E permanente, aneurisma do septo inter-auricular, válvula de Eustáquio proeminente, isquemia cerebral recorrente, trombose venosa profunda prévia, trombofilia que não requer anticoagulação oral. Neste estudo, foi considerada uma duração superior a 5 minutos para o episódio de FA ser detetado pelo registador de eventos de longa duração, com posterior confirmação manual por dois observadores independentes. Aos 6 meses, a taxa de deteção de FA foi de 11,4% (8/70 doentes), demonstrando que uma monitorização cardíaca durante 6 meses com um registador de eventos implantável permite identificar uma proporção adicional significativa de FA silenciosa, comparativamente aos meios complementares de diagnóstico habitualmente utilizados.²⁷ Assim, este estudo concluiu que uma FA oculta preexistente pode levar a uma intervenção percutânea desnecessária numa proporção significativa de doentes com mais de 55 anos que sofreram um AVC criptogénico. Neste sentido, Scacciatella *et al* defendem que devem ser criados protocolos mais rigorosos de exclusão pré-operatória de FA para aplicação sistemática neste grupo de doentes, sendo aconselhável a monitorização do ritmo cardíaco durante 6 meses com um registador de eventos de longa duração implantável, permitindo uma seleção mais adequada dos doentes para o encerramento percutâneo do FOP.²⁷

Nos estudos observacionais descritos em seguida, a população em estudo são doentes com AVC criptogénico ou ESUS, incluindo doentes com FOP, assim como outros subgrupos pré-especificados. Todos os estudos mencionados demonstraram um aumento da taxa de deteção de FA paroxística com o prolongamento da monitorização do ritmo cardíaco com registador de eventos implantável comparativamente à monitorização convencional utilizada na abordagem inicial de doentes com AVC criptogénico ou ESUS para diagnóstico de FA paroxística, nomeadamente ECG de 12 derivações, telemetria de 48h ou 72h e Holter de 24h. A maior taxa de deteção de FA com o registador de eventos implantável foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo a presença ou ausência de FOP.

O estudo observacional prospetivo de Israel *et al* inclui 123 doentes com idade média de 65 ± 9 anos com ESUS nos quais foi implantado um registador de eventos de longa duração, tendo sido seguidos durante um período médio de $12,7 \pm 5,5$ meses. Antes da implantação, todos os pacientes foram submetidos a ECGs seriados de 12 derivações, monitorização Holter de 24 horas e monitorização ECG contínua por mais de 72 horas na unidade de AVC. Entre os 123 doentes estudados, 22 doentes tinham um FOP concomitante. Foi definida uma duração mínima de 2 minutos para um episódio de FA ser detetado pelo registador de eventos implantável. Caso fosse detetada FA, o doente iniciaria anticoagulação. Durante este período de seguimento, a taxa de deteção de FA paroxística, após confirmação manual, foi de 23,6% (29/123 doentes), sendo que dentro do grupo de doentes com FOP foi de 22,7% (5/22 doentes).²⁸ O estudo observacional prospetivo de Kitsiou *et al* descreve os resultados da continuação do estudo anterior, com a mesma população de doentes, mas durante um período de seguimento de 3 anos. Após este período, a taxa de deteção de FA paroxística aumentou para 41,4% (51/123 doentes), sendo que no grupo de doentes com FOP aumentou para 40,9% (9/22 doentes).²⁹ Ambos os artigos demonstram um aumento da taxa de deteção de FA paroxística com o prolongamento da monitorização do ritmo cardíaco com registador de eventos implantável comparativamente à monitorização convencional utilizada na abordagem inicial de doentes com ESUS, sendo detetada FA em doentes com FOP até pelos menos 3 anos depois do AVC. Este achado corrobora a necessidade de monitorização prolongada do ritmo cardíaco nestes doentes a fim de esclarecer a etiologia do AVC, reduzindo a taxa global de AVCs criptogénicos ou ESUS. Este estudo acrescenta ainda que a taxa de deteção de FA não é linear, com um maior aumento no período inicial de monitorização, sendo que em 25% dos doentes com ESUS foi detetada FA nos primeiros 12 meses, maioritariamente nos primeiros 45 dias após o AVC, e nos restantes 15% ao longo do segundo e terceiro anos de monitorização, o que demonstra a importância de um início imediato de monitorização cardíaca contínua após ESUS.

Além disso, os resultados deste estudo revelam que 9,3% dos doentes com FA sob anticoagulação (4 doentes) tiveram um AVC recorrente ao longo de um período de 3 anos, o que significa uma taxa anual de recorrência de AVC de 3,1%. Segundo o *score* CHA₂DS₂-VASc, a taxa anual de recorrência estimada para esta população sem instituição de hipocoagulação oral seria 7,2%, que constitui um valor bastante superior, demonstrando o potencial benefício do uso de registadores de eventos implantáveis na redução do risco de AVC por via da instituição da hipocoagulação oral na FA.²⁹

Um outro estudo coorte de Cotter *et al* incluiu 51 doentes entre os 17 e os 73 anos (idade média de 52 anos), com AVC criptogénico nos quais foram implantados registadores de eventos de longa duração, sendo seguidos por um período mínimo de 50 dias e máximo de 154 dias. Antes da implantação, todos os doentes foram submetidos a avaliação com ECG e monitorização com Holter de 24h. Foi definida uma duração mínima de 2 minutos para os episódios de FA serem considerados pelo registador de eventos, com posterior confirmação manual. Entre os 30 doentes nos quais foi investigada a presença de *shunt*, 22 doentes tinham um FOP (73,3%; intervalo de confiança de 95%, 56,5%– 90,1%). Durante o período de monitorização, a taxa de deteção de FA paroxística foi de 25,5% (13/51 doentes; intervalo de confiança de 95%, 13,1%-37,9%) e entre os doentes com FOP foi de 18,2% (4/22 doentes), sendo que 2 dos doentes tinham um FOP isolado e os outros 2 tinham um FOP e um aneurisma septal inter-auricular.¹⁸ Os resultados deste estudo revelam um aumento da taxa de deteção de FA paroxística com o prolongamento da monitorização do ritmo cardíaco com registadores de eventos de longa duração. Além disso, a duração média de monitorização até que fosse detetado o primeiro episódio de FA foi de 48 dias. De notar que o artigo previamente referido de Kitsiou *et al* referia uma maior deteção de FA nos primeiros 45 dias após o AVC.^{18,29} Face à deteção de FA em 4 doentes com anomalias septais interatriais, Cotter *et al* ressaltam a importância da investigação de outras patologias de alto risco, como a FA, em doentes com FOP ou outra anomalia septal inter-auricular, dado o seu papel incerto num AVC isquémico.¹⁸ Por outras palavras, os autores defendem que o facto de ser encontrada uma anomalia septal inter-auricular, neste caso um FOP e um FOP com aneurisma septal inter-auricular, considerada uma característica anatómica de FOP de alto risco, não descarta a investigação de outras etiologias, nomeadamente a FA, pois esta pode ser a causa do AVC prévio. Segundo as guidelines mais atuais, a deteção de FA nestes doentes mudaria a abordagem terapêutica, optando por anticoagulação em vez de encerramento percutâneo do FOP.

O estudo observacional prospetivo de Jorfida *et al* incluiu 54 doentes com AVC criptogénico, com idades compreendidas entre os 18 e os 80 anos, nos quais foi implantado um

registador de eventos de longa duração. Além disso, tal como no estudo de Scaciatela *et al*, de modo a melhorar a relação custo-benefício foi implantado o dispositivo apenas em indivíduos que apresentassem pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de FA, sendo estes ter idade superior a 75 anos, hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, dilatação auricular, presença de cardiomiopatia, pericardite crónica, patologia pulmonar, patologia tiroideia, diabetes e obesidade. Foi definida uma duração superior a 5 minutos para o episódio de FA ser detetado pelo dispositivo implantável, com posterior confirmação manual por dois observadores independentes. Entre os 54 doentes estudados, 10 tinham um FOP. Ao fim de 34 meses, a taxa de deteção de FA paroxística foi de 46,3% (25/54 doentes) e entre os doentes com FOP foi de 60,0% (6/10 doentes).³⁰ Mais uma vez, o aumento da taxa de deteção de FA subclínica com o prolongamento da monitorização contínua do ritmo cardíaco corrobora a sua importância. No caso dos doentes com FOP, mais de metade revelou ter FA, reforçando o facto de a deteção de FA subclínica ou previamente não diagnosticada através de uma monitorização cardíaca contínua poder evitar um encerramento percutâneo do FOP precoce e inapropriado. A maioria dos casos de FA foi detetada nos primeiros 6 meses de monitorização, sugerindo uma relação direta entre o evento arritmico e o AVC. É ainda um achado a ter em conta na discussão da duração da monitorização do ritmo cardíaco com registadores de eventos implantáveis em termos de custo-benefício. Além disso, a elevada prevalência de FA detetada neste estudo provavelmente advém dos critérios de inclusão definidos, que requeriam a presença de pelo menos um fator de risco para FA.³⁰

O estudo de Sanak *et al* incluiu doentes com AVC isquémico criptogénico com idade igual ou inferior a 50 anos que foram submetidos a monitorização contínua do ritmo cardíaco com Holter durante 3 semanas. A presença de FA paroxística foi definida como pelo menos um período de arritmia com mais de 30 segundos de duração, sem ondas P detetáveis e sem um padrão mais consistente com outro diagnóstico. Após 3 semanas de monitorização com Holter, a taxa de deteção de FA paroxística em doentes com FOP foi de 7,4% (2/27 doentes). Antes desta monitorização, todos os doentes foram submetidos a um Holter de 24h.³¹ Apesar de o método de monitorização utilizado não ter sido um registador de eventos implantável, os resultados deste estudo demonstraram um aumento da taxa de deteção de FA com o prolongamento da monitorização do ritmo cardíaco em indivíduos mais jovens, sendo que este aumento apenas estava descrito em indivíduos mais velhos.³¹ Assim, os autores concluem que a FA, quer na sua forma permanente, transitória ou paroxística, representa um risco elevado de AVC isquémico recorrente, requerendo uma investigação diagnóstica mais intensa, especialmente em indivíduos mais jovens com AVC isquémico de causa indeterminada. Este estudo demonstra que

a monitorização com Holter durante 3 semanas pode ter um papel nesse sentido, uma vez que contribuiu para o aumento de deteção de FA paroxística nestes doentes.

Numa análise combinada de alguns destes estudos, a taxa de deteção de FA paroxística em doentes com FOP com os dispositivos de monitorização utilizados foi de 18,4% (10,6% em doentes com AVC criptogénico e 31,6% em doentes com ESUS), que não teria sido detetada se não fosse prolongado o tempo de monitorização do ritmo cardíaco.¹⁶

Apesar da maior taxa de deteção de FA com registador de eventos implantável verificada nos estudos observacionais em doentes com FOP com AVC criptogénico ou ESUS permitir tecer algumas conclusões, são necessários estudos randomizados controlados que comparem dispositivos de monitorização implantáveis com dispositivos de monitorização externos não implantáveis na deteção de FA paroxística em doentes com FOP. Estudos observacionais que comparam dispositivos implantáveis e não implantáveis noutras populações, isto é, sem ser em doentes com FOP, sugerem que a diferença verificada na deteção de FA se deve provavelmente à duração de monitorização e não ao equipamento utilizado.^{32,33} Como um registador de eventos implantável pode permanecer num indivíduo até 3 anos, vai detetar uma taxa de FA superior ao fim desse período e, por isso, é irrealista comparar dispositivos implantáveis com não implantáveis com a mesma duração de monitorização. Neste sentido, vários autores propõem iniciar monitorização do ritmo cardíaco com dispositivos não implantáveis e, posteriormente, se não for detetada FA, utilizar registadores de eventos implantáveis.³⁴⁻³⁶ Contudo, na população de doentes com FOP, é necessário ter em conta a presença deste fator de risco para AVC, balanceando o risco-benefício de prolongar a monitorização cardíaca. Além disso, resta a dúvida se a utilização de registadores de eventos implantáveis desde o início seria mais eficaz na deteção de FA por se revestir de maior sensibilidade, apesar de esta abordagem implicar mais custos.

Milstein *et al* debruçam-se sobre esta questão, ou seja, se em doentes com AVC criptogénico se deve realizar primeiro monitorização eletrocardiográfica com registador de eventos externo durante 30 dias, seguida de monitorização com registador de eventos implantável se a primeira monitorização se revelar não diagnóstica, ou se se deve utilizar um registador de eventos implantável desde o início. Assim, estudou-se a incidência de FA com um registador de eventos implantável em 343 doentes com AVC criptogénico e verificou-se que, ao fim de 30 dias, apenas se tinha detetado FA em 5% dos doentes (18/343). Contudo, ao fim de um ano de seguimento, a taxa de deteção de FA atingiu 21% (67/343). Os resultados deste estudo demonstraram que a probabilidade de um registador de eventos implantável detetar FA

no primeiro mês após o AVC criptogénico é baixa e, portanto, o potencial diagnóstico do uso de um registador de eventos externo durante os primeiros 30 dias também seria limitado. Assim, os autores propõem a implantação de um registador de eventos implantável antes da alta hospitalar, visto que a maioria dos episódios de FA paroxística são detetados no período de seguimento.³⁷

Abordagem diagnóstica e terapêutica em doentes com mais de 60 anos

No que toca a doentes com FOP com mais de 60 anos, a decisão terapêutica permanece uma questão em aberto, tendo em conta que esta população foi excluída dos ensaios clínicos randomizados realizados relativamente à eficácia do encerramento percutâneo do FOP como prevenção secundária de AVC em doentes com FOP e AVC de causa indeterminada. Para que doentes mais velhos sejam integrados nos ensaios clínicos, é necessário demonstrar uma associação do FOP a eventos criptogénicos, nomeadamente AVC isquémico ou AIT, em doentes nesta faixa etária.

Neste sentido, Mazzucco *et al* realizaram um estudo populacional para estabelecer a prevalência de *shunt* D-E na população e efetuar comparações relativamente a eventos criptogénicos e eventos de etiologia conhecida. Os resultados demonstraram que doentes com eventos criptogénicos tinham uma maior prevalência de *shunt* D-E (odds ratio [OR] 1,93, 95% CI 1,32–2,82; p=0,001), sendo este achado consistente em doentes com mais de 60 anos (2,06, 1,32–3,23; p=0,001). Ao extrapolar estes resultados para a população de 2016 do Reino Unido, projetaram 8477 casos anuais de doentes com AIT ou AVC criptogénicos não incapacitantes e um *shunt* D-E significativo, sendo que 70,2% (5951 doentes) desses casos seriam em doentes com mais de 60 anos (Tabela III). Além disso, os autores realizaram uma revisão sistemática que documenta a prevalência de FOP em doentes com AVC ou AIT criptogénicos comparativamente a AVC ou AIT por etiologias conhecidas, constatando que a prevalência de FOP é mais elevada em doentes com eventos criptogénicos do que em eventos de etiologia conhecida, tanto em indivíduos com idade igual ou inferior a 60 anos como com mais de 60 anos (Figura 1). Este achado é consistente em todas as modalidades diagnósticas. Assim, este estudo demonstra uma associação entre a presença de *shunt* D-E e eventos criptogénicos em populações com mais de 60 anos e verifica que, nestes doentes, a presença de um FOP pode desempenhar um papel causal em alguns casos. Estes achados, aliados ao potencial encargo anual projetado de eventos criptogénicos associados à presença de *shunts* D-E significativos no Reino Unido em doentes

mais velhos, justificam a viabilidade de estudos coorte e ensaios clínicos randomizados relativos à eficácia do encerramento do FOP em doentes com mais de 60 anos.³⁸

Mais tarde num outro estudo, Mazzucco *et al* realizaram uma revisão sistemática de estudos coorte que documentam o risco de recorrência de AVC isquémico após AIT/AVC criptogénico em doentes com FOP sob terapêutica médica, e em doentes com e sem FOP, estratificando por idades. Além de verificarem um aumento do risco de recorrência de AVC com o aumento da idade média das coortes de doentes com FOP (meta-regression: $R^2 = 0,31$; $P = 0,003$), demonstraram um aumento significativo do risco de AVC isquémico após AIT ou AVC criptogénico apenas nos doentes com FOP com mais de 65 anos (OR, 2,5; 95% CI, 1,4-4,2; $P = 0,001$) tal como podemos observar na Figura 2. Este achado sugere que o aumento do risco de AVC com a idade verificado na análise das coortes dos doentes com FOP não se deve simplesmente ao aumento do risco vascular com a idade, mas sim à presença do FOP, justificando mais uma vez ensaios clínicos relativos ao encerramento do FOP como prevenção secundária de AVC em doentes mais velhos.³⁹

Recentemente, foram investigados resultados a curto e a longo prazo do encerramento percutâneo do FOP em 388 doentes com mais de 60 anos após um evento isquémico criptogénico, presumidamente associado ao FOP. Segundo os resultados, a taxa de sucesso da intervenção foi alta (99,9%) e de complicações associadas ao procedimento foi baixa (<2%). Após um período de seguimento médio de 3 anos, os doentes com mais de 60 anos apresentaram uma incidência de eventos isquémicos cerebrovasculares de 1,6 eventos por 100 doentes-ano, menor do que o esperado de acordo com o RoPE score (observed-to-expected ratio, 0,31 [95% CI, 0,11–0,91]), porém maiores comparativamente ao grupo de doentes com idade menor ou igual a 60 anos. Estes achados demonstram que, em doentes com mais de 60 anos e um evento isquémico presumidamente associado ao FOP, o encerramento percutâneo do FOP revelou-se ser uma opção segura, associada a uma incidência relativamente baixa de eventos isquémicos recorrentes, comparativamente a coortes previamente documentadas de doentes com a mesma idade que não foram submetidos a encerramento do FOP. Apesar deste estudo apoiar este procedimento num grupo selecionado de doentes com mais de 60 anos, são necessários mais ensaios clínicos randomizados que comprovem a sua eficácia. Além disso, a taxa de FA de novo após o encerramento do FOP foi mais frequente em doentes mais velhos e maior que a esperada (2,66 por 100 doentes-ano vs. 0,49 por 100 doentes-ano, $P < 0,001$). Uma proporção significativa dos episódios de FA detetados ocorreram num período de 2 meses após o encerramento do FOP, favorecendo uma FA relacionada com o procedimento. Ademais, nos doentes que tiveram FA após o encerramento, a taxa de AVC foi muito baixa, o que sugere que

FA pós-procedimento não esteja relacionada com aumento do risco de AVC. No entanto, o perfil clínico deste grupo de doentes com mais de 60 anos, isto é, com uma maior percentagem de fatores de risco vasculares, doença arterial coronária e idade mais avançada, aumenta a probabilidade da presença de FA subclínica, que pode ter um papel importante na etiologia de um futuro evento isquémico. Deste modo, é de salientar a importância de uma monitorização cardíaca prolongada nestes doentes previamente ao encerramento do FOP, recorrendo a um registador de eventos implantável, de modo a excluir FA paroxística com uma maior segurança. Além disso, na decisão terapêutica de doentes com mais de 60 anos e um evento isquémico presumivelmente relacionado com o FOP devem pesar não só os fatores de risco cardiovasculares do doente e o maior risco de desenvolvimento de FA, mas também a maior frequência com a idade de *shunts* direito-esquerdo de maiores dimensões e de aneurismas septais auriculares, que aumentam a probabilidade de o evento isquémico estar relacionado com o FOP, e as incertezas relativamente aos benefícios do encerramento percutâneo do FOP nestes doentes.⁴⁰

Propostas de monitorização do ritmo cardíaco

Apesar de a evidência relativamente ao uso de registadores de eventos implantáveis em doentes com FOP ser limitada, vários artigos, nomeadamente documentos de consensos e guidelines, abordam a necessidade de monitorização mais prolongada do ritmo cardíaco para uma melhor seleção de candidatos ao encerramento percutâneo do FOP, sugerindo propostas de monitorização.

- Diener *et al* (2022)

Considerando que é pouco provável que a monitorização prolongada do ritmo cardíaco em todos os doentes candidatos ao encerramento do FOP seja eficaz em termos de custos, torna-se razoável adaptar a estratégia de monitorização à probabilidade de detetar FA em vários grupos de doentes. Tendo isto em conta, Diener *et al* exploraram as opções disponíveis de deteção de FA e propuseram uma abordagem personalizada de monitorização do ritmo cardíaco em doentes com AVC criptogénico candidatos a encerramento do FOP, baseada na presença de fatores preditivos de FA, representada na Figura 3. De salientar que esta proposta apenas se aplica a doentes com menos de 60 anos, visto que ainda não há evidência em estudos randomizados que apoie o encerramento percutâneo de FOP em doentes mais velhos. Esta abordagem visa fornecer um nível aceitável de confiança de que os doentes que vão ser sujeitos

a encerramento percutâneo do FOP não têm FA. Para obter um nível de confiança semelhante relativamente à ausência de FA, Diener *et al* propõem uma monitorização de baixa intensidade em doentes nos quais a FA é improvável e, por sua vez, uma monitorização mais prolongada em doentes com maior probabilidade para o desenvolvimento de FA, ou seja, doentes mais velhos, com múltiplos fatores preditivos.⁴¹

A idade é utilizada como o parâmetro primário para selecionar a estratégia de monitorização adequada, uma vez que constitui um forte preditor para a deteção de FA em doentes com AVC criptogénico, demonstrado em vários estudos.⁴¹⁻⁴⁴ No estudo CRYSTAL-AF, verificou-se aproximadamente uma duplicação da taxa de deteção de FA aos 12 meses com um registador de eventos implantável por cada década, sendo que em doentes com menos de 55 anos raramente era detetada FA.⁴⁵ O estudo de Yasaka *et al*, que incluiu indivíduos de todas as idades, verificou que o risco de FA era maior em doentes com FOP mais velhos.⁴⁶ Em geral, vários estudos apresentaram concordância relativamente ao facto de FA ser incomum em indivíduos com AVC criptogénico e idade inferior a 55 anos, sendo que a sua probabilidade de deteção aumenta de forma cada vez mais acentuada à medida que a idade avança.⁴¹

A restante estratificação é baseada em fatores de risco ou marcadores adicionais identificados como preditores para deteção de FA em estudos sobre monitorização do ritmo cardíaco a longo prazo, nomeadamente dilatação da aurícula esquerda, intervalo PR prolongado, contrações auriculares prematuras frequentes, bloqueio de condução inter-auricular, diabetes, enfartes cerebrais prévios, leucoaraiose, níveis de BNP/NT-proBNP elevados e história familiar de FA.^{41,45,47-52}

De acordo com esta estratificação, em doentes jovens, com idade igual ou inferior a 40 anos, sem fatores preditivos de FA, está recomendada apenas monitorização a curto prazo, isto é, monitorização contínua por ECG durante 72 horas.⁴¹

Por sua vez, é sugerida monitorização a médio prazo em doentes com idade igual ou inferior a 50 anos com um fator preditivo de FA e em doentes com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos sem qualquer fator preditivo, através de um Holter a longo prazo, um registador de eventos externo de longa duração ou por telemetria cardíaca móvel e ambulatorial (MCOT). Em indivíduos com idade igual ou inferior a 50 anos, é recomendado um período de 1 a 2 meses de monitorização, enquanto em doentes com mais de 50 anos recomenda-se monitorizações repetidas durante 2 a 3 meses de modo a fornecer um nível aceitável de confiança relativamente à ausência de FA.⁴¹

Por fim, é aconselhável monitorização a longo prazo durante 3 meses com um registador de eventos implantável em todos os doentes que apresentem mais do que um fator preditivo para FA e em doentes com mais de 50 anos que apresentem um ou mais fatores preditivos.⁴¹

A abordagem de monitorização do ritmo cardíaco proposta por esta revisão tem como objetivo fornecer um nível de confiança suficiente que justifique o encerramento do FOP em cada um dos estratos de risco em que se encontram os doentes com AVC criptogénico, minimizando atrasos no tratamento de doentes com baixo risco de terem FA. A aplicação desta estratégia pode resultar num uso eficiente e estratégico dos recursos de monitorização do ritmo cardíaco. Ao restringir a implantação de registadores de eventos de longa duração a doentes com risco elevado de FA, esta abordagem permite evitar a monitorização desnecessária a longo prazo em doentes mais jovens com baixa probabilidade de terem FA e a promover o encerramento precoce do FOP nestes doentes. Por outro lado, permite ainda evitar o encerramento do FOP em doentes mais velhos antes de se confirmar razoavelmente a ausência de FA.⁴¹

Algumas características associadas a FOP de alto risco, nomeadamente a presença de *shunt* significativo ou de aneurisma septal inter-auricular, podem requerer o encerramento percutâneo precoce do FOP, encurtando desta forma a duração da monitorização do ritmo cardíaco nestes doentes. Segundo o estudo CLOSE, não houve registo de recorrência de AVC durante um período médio de seguimento de 5 anos em doentes com AVC criptogénico e características associadas a FOP de alto risco que foram submetidos a encerramento percutâneo do FOP.¹³ Além disso, uma meta-análise de estudos de encerramento do FOP relata uma menor probabilidade de detetar FA e maior benefício do encerramento do FOP em doentes com características associadas a FOP de alto risco, comparativamente àqueles sem as características associadas a FOP de alto risco.²⁶ Assim sendo, Diener *et al* defendem que estas características podem constituir parâmetros que auxiliem no ajuste da duração da monitorização do ritmo cardíaco em doentes com AVC criptogénico candidatos a doentes com FOP. No entanto, é necessária mais investigação neste sentido.⁴¹

Relativamente aos doentes com AVC criptogénico que têm um FOP que é provavelmente a causa do AVC, Diener *et al* consideram que se trata de um subgrupo distinto entre os doentes com ESUS. Por esta razão, consideram que é necessária uma extensa investigação diagnóstica para delinear de modo preciso este grupo, de forma a oferecer a possibilidade de encerramento percutâneo do FOP a quem realmente demonstra benefício terapêutico com esta intervenção.⁴¹

- Feil *et al* – Catch-up-ESUS (2019)

Face à ausência de recomendações claras quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica de doentes com ESUS nas guidelines e considerando que a população de doentes com ESUS inclui subgrupos muito heterogêneos com diferentes prevalências de FA, Feil *et al* desenvolveram um estudo observacional prospetivo com o objetivo de fornecer dados clínicos acerca de doentes com ESUS. Para isso, estabeleceram um algoritmo interdisciplinar de diagnóstico e tratamento destes doentes, representado na Figura 4, através da sua estratificação com base em características individuais. Após 3 anos, os dados obtidos neste estudo serão avaliados de forma a identificar a prevenção secundária de AVC mais adequada em doentes com ESUS com base no seu risco individual, determinar a prevalência de FA detetada através de registadores de eventos implantáveis nos diferentes estratos de risco e detetar sistematicamente um FOP nos doentes com ESUS elegíveis para tal, com posterior monitorização dos resultados clínicos após encerramento do FOP. É relevante mencionar que previamente a esta estratificação, os doentes realizaram monitorização do ritmo cardíaco com ECG de 12 derivações, Holter durante 72h ou telemetria de 72h, sem deteção de FA.⁵³

Primeiramente, os doentes são estratificados de acordo com a idade. Caso tenham menos de 60 anos, são alocados ao grupo 1, no qual serão avaliados quanto à presença de um FOP através de ecodoppler transcraniano e de um ecocardiograma transesofágico com teste de soro agitado. Se for encontrado um FOP relevante nestes doentes, permanecem no grupo 1. Caso contrário, são alocados ao grupo 2, juntamente com os doentes com idade igual ou superior a 60 anos, nos quais não se efetuou a procura de FOP.⁵³

Se os doentes do grupo 1 com um FOP relevante tiverem indicação para realizar anticoagulação indefinidamente, por exemplo se tiverem um tromboembolismo pulmonar e/ou trombose venosa profunda e uma trombofilia relevante, são anticoagulados. Por outro lado, se não tiverem qualquer indicação, são considerados candidatos ao encerramento do FOP dentro de 2 a 6 meses, sendo-lhes implantado um registador de eventos de longa duração para excluir FA antes da intervenção percutânea e iniciando terapêutica com antiplaquetário como prevenção secundária de AVC.⁵³

Posteriormente, os doentes do grupo 1 são estratificados de acordo o risco individual para desenvolver FA. Neste estudo, são considerados doentes com alto risco para FA se apresentarem pelo menos um dos seguintes fatores: um score CHA₂DS₂-VASc >4; NT-proBNP ≥125 pg/mL; episódios de FA paroxística detetados por monitorização do ritmo cardíaco;

episódios de taquicardia auricular ectópica detetados por monitorização com Holter; dilatação de ≥ 45 mm da aurícula esquerda no ecocardiograma transtorácico; contraste espontâneo no apêndice auricular esquerdo ou um fluxo no apêndice auricular esquerdo de ≤ 0.2 m/s no ecocardiograma transesofágico. Se o risco dos doentes para FA for baixo e em 2 a 6 meses não for detetada FA pelo registador de eventos implantável, efetua-se o encerramento percutâneo do FOP, em associação com terapêutica antiplaquetária. Caso o risco dos doentes para FA seja alto, prolonga-se a monitorização do ritmo cardíaco até 3 anos antes de se encerrar o FOP, também em associação com antiplaquetário. De salientar que, caso seja encontrada FA, o doente suspende o antiplaquetário e é instituída anticoagulação.⁵³

No caso dos doentes do grupo 2, ou seja, naqueles com idade igual ou superior a 60 anos ou sem um FOP relevante, é implantado um registador de eventos e é instituída terapêutica antiplaquetária como prevenção secundária de AVC. Caso seja detetada FA, é efetuada a mudança terapêutica para anticoagulante.⁵³

De salientar que nos doentes em que é implantado um registador de eventos de longa duração, este deve permanecer até ao fim de vida do dispositivo, ou seja, 3 a 4 anos, independentemente da decisão terapêutica.⁵³

Os resultados deste estudo visam contribuir para a criação de uma abordagem mais individualizada dos doentes com ESUS no futuro através do esclarecimento de várias questões, nomeadamente dos subgrupos com ESUS que mais beneficiariam de anticoagulação. No caso dos doentes com FOP, como o seu encerramento é um procedimento invasivo do qual podem resultar complicações, essas sequelas indesejadas podem ser evitadas em doentes nos quais se verifique uma indicação para realizar anticoagulação indefinidamente, como é o caso da deteção de FA. Além disso, Feil *et al* defendem que a determinação do *score* RoPE em todos os doentes com FOP com o intuito de perceber quais os que têm mais probabilidade de ter tido um AVC causado pelo FOP, bem como o prolongamento da monitorização do ritmo cardíaco após encerramento do FOP, podem ser úteis na identificação dos doentes que mais beneficiariam do encerramento do FOP.⁵³

- Pristipino *et al* – European Position Paper (2019)

Recentemente, foi publicado um estudo interdisciplinar que envolveu oito sociedades científicas europeias com o objetivo de rever as evidências clínicas disponíveis e definir princípios que pudessem guiar tomadas de decisão na abordagem de doentes com FOP. Neste

sentido, os autores defendem que a avaliação e tratamento de um FOP deve-se apoiar em dois pilares: na probabilidade do FOP ter um papel causal no AVC e na probabilidade de recorrência de AVC. Não é possível avaliar estas probabilidades quantitativamente. Por isso, esta avaliação deve ser qualitativa, interdisciplinar e envolver juízo crítico clínico, além de uma estratificação de risco individual tendo em conta características clínicas, anatómicas e imagiológicas.⁶

Pritipino *et al* identificaram várias características que sugerem um papel causal do FOP no AVC criptogénico, com base em estudos randomizados, observacionais e meta-análises existentes. Em termos de características individuais, uma meta-análise de estudos observacionais mostrou uma maior relação do FOP com o AVC criptogénico em doentes com menos de 55 anos, comparativamente a doentes mais velhos.⁵⁴ No entanto, em doentes mais velhos também é observada esta relação, o que indica que o embolismo paradoxal deve ser igualmente considerado nestes doentes caso não seja encontrada outra causa para o AVC.^{38,55} Além disso, a presença de outras comorbilidades ou fatores de risco para AVC, como hipertensão arterial, diabetes, tabagismo ou história prévia de AVC/AIT, não exclui a relação de causalidade entre o FOP e o AVC, apesar de esta relação ser mais provável em indivíduos mais jovens e que carecem destes fatores.^{6,56} No que toca a características imagiológicas, os enfartes corticais são mais frequentemente de etiologia embólica, embora uma meta-análise recente tenha demonstrado que enfartes na substância branca também possam ter origem embólica.^{6,12} No entanto, não foi encontrado um padrão imagiológico específico que sugerisse uma relação de causalidade entre o FOP e o AVC.⁶ Relativamente a características anatómicas do FOP, a presença de um aneurisma septal inter-auricular, um *shunt* moderado a severo e hiper mobilidade do septo auricular podem sugerir um papel causal do FOP em doentes com AVC criptogénico. Do mesmo modo, a presença da válvula de Eustáquio, de rede de Chiari e o tamanho do FOP também podem insinuar uma relação entre o FOP e o AVC. Enquanto em vários estudos foi demonstrada essa associação, noutros não foi observada qualquer relação, reforçando a heterogeneidade de fenótipos existentes entre os doentes com FOP e AVC criptogénico e a necessidade de os identificar.⁶ Existem ainda pistas clínicas que sugerem fortemente uma associação entre o FOP e o AVC, nomeadamente a ocorrência simultânea de tromboembolismo pulmonar e/ou uma trombose venosa profunda na mesma altura que o AVC. Outros fatores podem sugerir esta relação de causalidade, tais como história de imobilização, uma viagem longa, cirurgia major recente, manobra de Valsalva previamente ao AVC ou Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS).⁶

Em termos de risco de recorrência, meta-análises de estudos observacionais e randomizados relataram uma taxa anual de recorrência de AVC entre 0% e 5.8% e uma taxa

anual de recorrência de AVC ou AIT entre 0% e 14% em doentes com FOP sob terapêutica médica, o que reforça novamente a heterogeneidade de fenótipos dentro desta população.⁵⁷⁻⁵⁹ Face a estes estudos, Pristipino *et al* concluem que o risco de recorrência de embolismo em doentes com FOP é baixo, porém não é nulo.⁶ De salientar que, apesar de a população em estudo ser doentes com FOP, as causas de recorrência de AVC podem incluir etiologias não relacionadas com mecanismos mediados pelo FOP. Existem ainda alguns fatores identificados pelos autores que aumentam o risco de recorrência de AVC em doentes com FOP, sendo os principais aneurisma septal auricular e distúrbios da coagulação. Outros incluem diâmetro do FOP, idade mais avançada, necessidade de terapêutica com antiplaquetários ou anticoagulantes orais, AVC ou AIT prévio e AVC sob terapêutica com antiplaquetário ou sob anticoagulação oral.⁶

Segundo Pristipino *et al*, antes de se considerar encerramento do FOP, deve ser realizada uma avaliação não-invasiva inicial a todos os doentes com AVC criptogénico para diagnóstico de arritmias, nomeadamente FA permanente ou episódios transitórios suficientemente longos de FA, através de um ECG de 12 derivações e telemetria em ambiente hospitalar ou um Holter de 24h. Caso seja detetada FA, opta-se por anticoagulação. É de salientar, no entanto, a prevalência de FA paroxística em doentes com AVC criptogénico, pelo que os autores propõem uma estratégia de monitorização do ritmo cardíaco baseada na estratificação do risco individual dos doentes para FA, que deve ser aplicada com juízo clínico crítico. Neste estudo, foram considerados os seguintes fatores de risco major para FA: hipertensão arterial não controlada, alterações cardíacas estruturais (dilatação da aurícula esquerda ou hipertrofia ventricular esquerda), diabetes mellitus não controlada e insuficiência cardíaca congestiva. Outros fatores de risco para FA incluem obesidade, episódios de taquicardia auricular, doença pulmonar ou tiroideia.⁶

Segundo esta proposta de abordagem, representada na Figura 5, o doente é proposto para monitorização do ritmo cardíaco com um registador de eventos implantável durante pelo menos 6 meses antes da decisão terapêutica entre encerramento percutâneo do FOP ou anticoagulação se: tiver menos de 55 anos e apresente pelo menos dois fatores de risco major para FA; tiver entre 55 e 64 anos e apresentar pelo menos um fator de risco para FA; tiver pelo menos 65 anos, independentemente da presença de fatores de risco para FA. Torna-se pertinente acrescentar que durante esta monitorização prolongada, os doentes devem estar sob terapêutica médica. De ressaltar ainda que, independentemente da decisão terapêutica, o registador de eventos de longa duração permanece implantado até ao fim de vida do dispositivo. Em doentes com uma relação causal evidente entre o FOP e o AVC, como a presença de um tromboembolismo pulmonar simultâneo, pode não ser realizada monitorização cardíaca

prolongada com um registador de eventos implantável de modo a não atrasar o encerramento do FOP.⁶

Apesar da premissa de que deve ser instituída anticoagulação oral como prevenção secundária de AVC nos doentes com FOP em que foi detetada FA paroxística, ao invés de serem sujeitos a encerramento percutâneo do FOP, o estudo CRYSTAL-AF não demonstrou aumento da incidência de AVC nos doentes com maior incidência de FA paroxística, detetada por registador de eventos implantável.⁴⁵ Este achado demonstra que episódios curtos de FA podem comportar um menor valor patológico do que um FOP com características de alto risco. Neste sentido, de acordo com os autores, os resultados provenientes da monitorização com o registador de eventos implantável devem ser interpretados tendo em conta outras características clínicas, de modo a pesar o risco embólico por FA vs. o risco embólico por FOP. Este processo de tomada de decisão terapêutica deve ser partilhado com o doente e ter em conta as suas preferências, sendo que este deve estar ciente dos possíveis riscos e da incerteza da sua condição.⁶ O encerramento percutâneo do FOP pode ser ainda considerado quando é necessária apenas anticoagulação oral temporária ou existe um alto risco de recorrência apesar da anticoagulação oral permanente, especialmente quando há embolia pulmonar, onde se observou que o FOP é um preditor independente de lesões cerebrais de novo no seguimento, apesar de anticoagulação oral ótima.^{6,60}

Este artigo acrescenta ainda que episódios paroxísticos de FA com duração superior a 30 segundos detetados com tecnologia intermitente, ou com duração igual ou superior a 5 minutos detetado com um registador de eventos podem ser considerados suficientes para avaliar um doente para anticoagulação oral, de acordo com as diretrizes atuais sobre FA.⁶

De acordo com a metanálise realizada por Pristipino *et al*, doentes entre os 18 e os 65 anos com um FOP com características de alto risco, nomeadamente aneurisma septal auricular, hiper mobilidade do septo auricular, *shunt* moderado ou severo e FOP de grandes dimensões, demonstraram melhores resultados com encerramento percutâneo do FOP comparativamente à terapêutica médica, assim como uma melhor relação custo-benefício em termos económicos e QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) aos 15 anos. Contrariamente, os doentes com FOP de baixo risco submetidos a encerramento do FOP não demonstraram qualquer benefício adicional em comparação com terapêutica médica. Assim, o parecer geral de Pristipino *et al* é de que o encerramento percutâneo do FOP deve ser realizado em doentes cuidadosamente selecionados, com idades compreendidas entre 18 e 65 anos, com um AVC criptogénico confirmado, AIT ou embolismo sistémico e uma alta probabilidade estimada de um papel causal

do FOP avaliada por características clínicas, anatômicas e imagiológicas. No caso dos doentes com menos de 18 e mais de 65 anos, o encerramento do FOP pode ser considerado, caso-a-caso, tendo em conta a falta de evidência científica, os fatores confundidores relacionados com a idade e os riscos adicionais de intervenções cirúrgicas e medicamentosas.⁶

- Rubiera *et al* – European Stroke Organisation guideline (2022)

Em 2022, a European Stroke Organization publicou um artigo com o objetivo de tecer recomendações relativamente ao diagnóstico de FA em doentes com AVC isquémico ou AIT de origem indeterminada. Relativamente a doentes com FOP, tendo por base a bibliografia existente, Rubiera *et al* defendem que em doentes jovens com AVC, a presença de um FOP pode dispensar monitorização prolongada do ritmo cardíaco, principalmente se o doente não tiver fatores de risco para FA e/ou se apresentar características clínicas, imagiológicas ou anatômicas que sugiram um embolismo associado ao FOP. Caso contrário, a monitorização cardíaca prolongada deve ser considerada. No que toca a doentes mais velhos, os autores consideram que esta monitorização deve ser realizada da mesma forma, quer os doentes apresentem FOP ou não.¹⁶

Os ensaios clínicos relativamente ao encerramento percutâneo do FOP apenas incluíram doentes até aos 60 anos, pelo que a redução de AVC recorrente decorrente desta intervenção só está demonstrada neste grupo etário. Assim, em doentes mais velhos, os autores sugerem que, para além da monitorização prolongada do ritmo cardíaco, sejam considerados outros aspetos, nomeadamente características clínicas do AVC ou anatômicas relacionadas com o FOP, para auxiliar na decisão multidisciplinar de encerrar ou não o FOP.¹⁶

A duração máxima recomendada para monitorização do ritmo cardíaco é ainda desconhecida. Porém, em doentes com mais de 55 anos com AVC isquémico ou AIT de origem indeterminada e FOP, os autores sugerem monitorização prolongada do ritmo cardíaco durante mais de 48 horas, de modo a aumentar a deteção de FA subclínica, aumentar a taxa de anticoagulação oral e reduzir as intervenções percutâneas desnecessárias de encerramento do FOP. Além disso, os autores acrescentam que neste grupo de doentes, a monitorização deve ser realizada com registadores de eventos de longa duração implantáveis, ao invés de dispositivos de monitorização externos não implantáveis. Em doentes com menos de 55 anos, Rubiera *et al* defendem que uma monitorização do ritmo cardíaco durante 24 horas com telemetria ou Holter deve ser suficiente para descartar FA subclínica, contudo devem ser tidas em conta características clínicas, imagiológicas e anatômicas relacionadas com o FOP e com o AVC.¹⁶

Apesar das recomendações efetuadas, Rubiera *et al* reforçam que, com base na evidência, permanece a incerteza relativamente aos riscos e benefícios do uso de dispositivos de monitorização implantáveis face a dispositivos de monitorização externa não implantáveis para aumentar a deteção de FA subclínica em doentes com AVC isquémico ou AIT de origem indeterminada e FOP, apelando à necessidade de efetuar mais estudos randomizados controlados para esclarecer questões relacionadas com este tópico.¹⁶

Relação entre o FOP e arritmias supraventriculares

Uma questão que ainda está por esclarecer e é motivo frequente de debate é se a presença de um FOP está associada a uma maior incidência de arritmias supraventriculares. Existem evidências de que a presença de um FOP está relacionada com uma “vulnerabilidade auricular” para desenvolver arritmias pré-existentes, que pode ser explicada pelo estiramento mecânico devido ao *shunting* inter-auricular intermitente, especialmente quando está associado a um aneurisma septal auricular.⁶¹ Alguns estudos caso-controlo, que incluíram doentes com idade igual ou inferior a 55 anos com AVC criptogénico, demonstraram uma incidência significativamente maior de arritmias supraventriculares sustentadas induzíveis (76% vs. 50%; 75% vs. 38%) e vulnerabilidade auricular (58% vs. 25%; 52% vs. 26%) em doentes com defeitos septais auriculares, nomeadamente FOP e/ou aneurisma septal auricular, comparativamente a doentes sem este tipo de anomalias.^{62,63} Estes achados sugerem que, em doentes jovens, podem ocorrer arritmias supraventriculares transitórias na presença de defeitos septais auriculares e que o risco embólico mais elevado pode ser devido a um maior potencial para FA paroxística, ou seja, uma arritmia supraventricular como a FA pode ser a causa de formação de trombos e embolização cerebral nestes doentes.

Com base nos estudos previamente mencionados, Jarra *et al* vão mais longe e equacionam se o encerramento percutâneo do FOP não terá um efeito antiarrítmico em doentes com FOP e FA, por redução do *shunt* D-E e reversão do estiramento auricular anteriormente provocado por este. Na sua meta-análise, que inclui 2570 doentes com FOP e FA pré-existente que foram submetidos a encerramento percutâneo do FOP, demonstram uma redução significativa da prevalência de FA após esta intervenção, com um OR de 0,43 (95% CI 0,26–0,71), sendo que ao usar um modelo de efeitos aleatórios o OR calculado foi de 0,44 (95% CI 0,18–1,04). Face a estes resultados, os autores consideram que o efeito antiarrítmico do encerramento percutâneo do FOP se sobrepõe ao potencial efeito pró-arrítmico da intervenção, provocado por irritação da aurícula pelo próprio dispositivo e posterior resposta inflamatória

local. Assim, este estudo concluiu que o encerramento percutâneo do FOP pode estar associado a uma redução da prevalência de FA e, como tal, os doentes com FOP e FA conhecida podem beneficiar desta intervenção precocemente como prevenção secundária de AVC.⁶¹

Pelo contrário, uma meta-análise recente, desenvolvida por Chen e Thijs com o objetivo de avaliar a presença de FA em doentes com AVC isquémico e FOP, demonstrou resultados que não vão de encontro aos estudos previamente mencionados. Esta meta-análise compilou 14 estudos, totalizando 13.245 pacientes com idade média de 61,2 anos, sendo que 41,3% dos participantes são mulheres. Segundo este estudo, há um menor risco de deteção de FA em doentes com FOP comparativamente a doentes sem FOP (RR 0.52, intervalo de confiança de 95%, 0,41–0,63, $p < 0.001$), concluindo que a presença de um FOP está associada a uma menor incidência de FA em doentes com AVC isquémico ou AIT (acidente isquémico transitório). Este achado é consistente com a premissa de que os doentes com FOP não têm um risco aumentado de arritmias comparativamente à população geral.⁶⁴ De forma concordante, o estudo de Cotter *et al* mencionado acima relata que, entre os 30 doentes nos quais foi investigada a presença de *shunt*, a deteção de FA não foi mais prevalente em doentes com FOP comparativamente a doentes sem FOP (4/22 vs 1/8; $p = 0,71$).¹⁸

Deteção de arritmias supraventriculares após encerramento do FOP

Com a aprovação do encerramento percutâneo do FOP como terapêutica para prevenção secundária de AVC em doentes com FOP, verificou-se que alguns doentes experienciavam palpitações transitórias após o procedimento. Por conseguinte, foram identificadas arritmias supraventriculares, entre elas FA, muito provavelmente relacionadas com inflamação do endocárdio no sítio de implantação do dispositivo de encerramento. Apesar de o mecanismo exato de aparecimento de FA de novo após o encerramento do FOP não estar esclarecido, várias hipóteses foram sugeridas. Além de fatores intrínsecos relacionados com o indivíduo, como a idade avançada, propiciarem o seu aparecimento, também o estiramento local e irritação pelo próprio dispositivo de encerramento podem desempenhar um papel causal. Esta irritação pode desencadear uma resposta inflamatória local que, por sua vez, pode despoletar arritmias auriculares. Além disso, o dispositivo pode causar obstrução elétrica, originando novos circuitos de reentrada.¹

Em ensaios randomizados, são relatadas taxas baixas de FA após este procedimento, inferiores a 6%.^{10,13,14} No entanto, apenas as taxas sintomáticas foram declaradas, por

recorrência do próprio indivíduo aos cuidados de saúde. Assim, algo atualmente muito debatido é a verdadeira taxa de arritmias supraventriculares após o encerramento percutâneo do FOP, que se supõe ser superior face à relatada nos estudos referidos anteriormente, e os riscos que a presença destas arritmias comporta. A crescente utilização de registadores de eventos implantáveis para o estudo de FA em doentes com AVC criptogénico candidatos ao encerramento do FOP possibilitou a investigação destas questões. Neste sentido, existem vários estudos que exploram a taxa de deteção de FA assintomática com registadores de eventos implantáveis após o encerramento percutâneo do FOP, de modo a determinar a sua verdadeira incidência e perceber se se trata de uma FA pré-existente não diagnosticada ou uma complicação do próprio procedimento.

Leclercq *et al* relataram uma taxa de deteção de FA com registadores de eventos implantáveis de 4,7% (3/62 doentes) ao fim de 6 meses após encerramento do FOP, sendo compatível com as taxas relatadas nos estudos randomizados mencionados anteriormente. A maioria dos episódios ocorreram durante o primeiro mês após a intervenção, tendo sido todos paroxísticos e assintomáticos.⁶⁵

Um estudo de coorte prospetivo de Guedeney *et al* relata a taxa de arritmias supraventriculares detetada num período mínimo de 28 dias após o encerramento percutâneo do FOP, nomeadamente FA, flutter auricular ou taquicardia supraventricular, com recurso a registadores de eventos implantáveis em doentes com risco elevado para FA ou com registadores de eventos externos durante 4 semanas nos restantes doentes. Assim, foram detetadas arritmias supraventriculares em 20,9% dos doentes (47/225) (95% CI: 16,1%-26,7%), uma taxa significativamente maior do que a relatada em estudos anteriores. No entanto, a maioria destes episódios foram assintomáticos e os que motivaram procura de cuidados de saúde não pareceram estar relacionados com maior risco de eventos cerebrovasculares no seguimento. O tempo médio de deteção foi de 14,0 dias (IQR: 6,5-19,0 dias) após a intervenção e 85,7% dos episódios identificados com os registadores de eventos implantáveis ocorreram nas primeiras quatro semanas. Os resultados deste estudo acrescentam ainda que estas arritmias relacionadas com o dispositivo são mais frequentes em doentes mais velhos, do sexo masculino e quando são usados dispositivos de maiores dimensões (diâmetro do disco esquerdo ≥ 25 mm). Recorrências após um mês foram raras e necessitam de mais estudos.⁶⁶

No estudo de Scaciatella *et al*, a monitorização prolongada com registador de eventos de longa duração após o encerramento percutâneo do FOP levou a uma taxa adicional de deteção de FA paroxística, que correspondeu a 14,3% (4/28 doentes) num período médio de

6,75 ± 2,06 meses, em comparação com 0% nos restantes 34 pacientes tratados medicamente. É ainda relevante acrescentar que a maioria dos episódios de FA ocorreu nos primeiros meses após a intervenção percutânea.²⁷

Num outro estudo, a taxa de deteção de FA de novo após encerramento percutâneo do FOP com um registador de eventos implantável chegou aos 37% (13/35 doentes), um número muito superior ao esperado, num período médio de monitorização cardíaca de 54,6 ± 39,4 semanas. Em 12 dos 13 doentes nos quais foi identificada FA, os episódios iniciaram-se nas primeiras quatro semanas após o procedimento, com maior frequência na segunda semana, sendo que terminaram às 10 a 12 semanas em todos os doentes. Assim, todos os episódios foram transitórios e apenas menos de metade foram sintomáticos. Além disso, os doentes nos quais foi detetada FA eram mais velhos comparativamente aos restantes (62 ± 11 vs. 52 ± 14 anos, p = 0,03) e não houve registo de recorrência de AVC.⁶⁷

É importante salientar que nos quatro artigos descritos acima, os episódios de FA registados ocorreram maioritariamente nas primeiras quatro semanas após o encerramento percutâneo do FOP, o que sugere tratar-se de FA desencadeada por um mecanismo inflamatório pós-implante devido a irritação mecânica auricular pelo próprio dispositivo de encerramento. Além disso, a taxa de deteção de FA relatada nestes artigos, com exceção do estudo de Leclercq *et al*, foi bastante superior à descrita previamente, tal como era esperado. Esse achado aliado à natureza transitória das arritmias e à ausência de recorrência de AVC isquémico durante o seguimento são consistentes com um baixo risco de eventos cerebrovasculares associado a estes episódios arrítmicos.

Por outro lado, um estudo de Bronzetti *et al*, que comparou a taxa de FA detetada em duas coortes de doentes após encerramento percutâneo do FOP por AVC criptogénico ou por outros eventos, documentou uma taxa de FA de 4,0% (10/246 doentes) na primeira coorte, num período médio de 1,6 meses após o procedimento, e de 0,0% na segunda.⁶⁸ No entanto, não foram utilizados registadores de eventos implantáveis, mas sim eletrocardiogramas de 12 derivações e Holter de 24 horas durante um período de seguimento de 17 meses, o que pode ter levado a subdeteção de episódios de FA paroxística por falta de sensibilidade e/ou continuidade de monitorização. O facto de terem sido documentadas arritmias apenas no grupo de doentes com AVC criptogénico prévio e não no grupo que foi submetido a encerramento percutâneo do FOP por outras razões leva a crer que a ocorrência de FA não esteja relacionada com a implantação do dispositivo de encerramento, mas sim com falha na deteção de FA assintomática previamente ao procedimento por monitorização do ritmo cardíaco insuficiente.

Em vez disso, com base nos resultados de comparação de doentes com e sem detecção de FA, a ocorrência desta parece estar relacionada com a idade (média de 56 anos vs. 46 anos, $p=0,012$) e o diâmetro da aurícula esquerda (4,4 cm vs. 3,7 cm, $p=0,001$).⁶⁸ Assim, os autores ressaltam a importância da monitorização prolongada e contínua do ritmo cardíaco para exclusão de FA com recurso a registadores de eventos em doentes com FOP e AVC criptogénico, com alargamento da aurícula esquerda e com idades compreendidas entre os 50 e os 55 anos, de modo a maximizar o potencial de diagnóstico.⁶⁸

Mais tarde, Noble *et al* desenvolveu um protocolo de seguimento cardíaco e neurológico prospetivo sistemático a doentes submetidos a encerramento percutâneo do FOP com AVC criptogénico prévio, com o objetivo de avaliar a incidência de eventos adversos subsequentes. Ao fim de 12 meses após o procedimento, foi documentada uma taxa de FA de 6,0% (13/217 doentes).⁶⁹ Mais uma vez, pode ter havido subdetecção de episódios de FA por terem sido utilizados registadores de eventos externos de 7 dias em vez de registadores de eventos implantáveis, afetando a sensibilidade e/ou continuidade de monitorização. Seis dos episódios de FA ocorreram nas primeiras 48h após o encerramento do FOP, ou seja, na fase inicial pós-procedimento, estando congruente com uma FA potencialmente relacionada com irritação auricular durante o procedimento ou pelo próprio dispositivo. No entanto, em cerca de 3% da coorte (7 doentes), os episódios de FA foram detetados ao fim dos 12 meses ou após, levantando a hipótese de esta condição ser pré-existente, podendo até estar implicada na etiologia do evento isquémico prévio, e não ter sido diagnosticada previamente ao encerramento do FOP.⁶⁹ Este achado remete para a importância da adoção de uma abordagem mais sistemática de exclusão de outras etiologias previamente ao encerramento do FOP, nomeadamente o uso de registadores de eventos implantáveis na monitorização do ritmo cardíaco para aumentar a detecção de FA paroxística.

Resta, por fim, ressaltar a necessidade de realizar mais estudos para esclarecer esta questão tão debatida atualmente e estabelecer diferenças entre os diferentes grupos etários, os dispositivos aprovados, os fatores de risco para o desenvolvimento de FA e aprimorar recomendações relativamente à abordagem a esta população de doentes.

CONCLUSÃO

A utilização dos detetores de eventos implantáveis na detecção de FA em doentes com AVC critpogénico e candidatos a encerramento de FOP tem sido debatida. Se em doentes mais jovens essa questão dificilmente se aplica, a maior prevalência de *shunt* D-E em idades mais avançadas faz aumentar a prevalência absoluta de FOP (e por isso talvez AVC relacionado com FOP) na sexta década de vida, que corre em paralelo com a prevalência de FA. Parece que a determinação de preditores clínicos e anatómicos pode ajudar a selecionar que doentes devem esperar e implantar detetor de eventos, e quais os que devem avançar para o encerramento do FOP.

Parece plausível com os dados atuais que a FA subclínica é tanto mais prevalente quanto maior a duração da pesquisa através de registador de eventos. A sua maior introdução em doentes com idade superior a 60 anos, na presença de fatores de risco vascular ou certas alterações ecocardiográficas (como a dilatação da aurícula esquerda) modificará a estratégia terapêutica no sentido de iniciar hipocoagulação oral e considerar não encerrar o FOP.

Relativamente à detecção de arritmias supraventriculares após o encerramento do FOP, a maioria parece estar relacionada com o próprio procedimento, consistindo em episódios transitórios, associados a uma baixa taxa de AVCs. Assim, não parecem estar relacionados com um aumento do risco de eventos cerebrovasculares. Contudo, resultados conflitantes na literatura carecem de investigação para esclarecimento desta questão.

APÊNDICE

Tabela I – *Score RoPE (Risk of Paradoxical Embolism)*

Características	Pontos
Sem histórico de hipertensão	1
Sem histórico de diabetes	1
Sem histórico de AVC ou AIT	1
Não fumador	1
Enfarte de localização cortical em imagem	1
Idade (anos)	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥70	0
Score total (soma dos pontos individuais)	
Score máximo (doente com <30 anos sem hipertensão, sem diabetes, sem histórico de AVC ou AIT, não fumador e com enfarte de localização cortical)	10
Score mínimo (doente com ≥70 anos com hipertensão, diabetes, AVC prévio, fumador ativo e sem enfarte de localização cortical)	0

Adaptado de ²⁵.

Tabela II – Sistema de Classificação de PASCAL

Características	Relação causal	
	Score RoPE <7	Score RoPE ≥7
≥1 dos seguintes: 1. FOP + ASA 2. <i>Shunt</i> D-E significativo	Possível	Provável
<i>Shunt</i> D-E pouco significativo, sem ASA	Pouco provável	Possível

Adaptado de ²⁶. Abreviaturas: ASA, aneurisma septal auricular.

Tabela III – Extrapolação do número de FOPs significativos de acordo com a idade em doentes com AIT ou AVC criptogénicos não incapacitantes na população de 2016 do Reino Unido.

Age	Number/ number at risk	Rate (95%CI)	UK population (mid-2016)	Expected number (per year)
0-34	1/44547.3	0.01 (0,0.04)	28628400	184
35-44	3/12943.8	0.07 (0.01,0.19)	8353600	553
45-54	5/13176.5	0.11 (0.04,0.25)	9251100	1003
55-64	9/10845.5	0.24 (0.11,0.45)	7600900	1802
65-74	14/8794.8	0.45 (0.25,0.76)	6488600	2951
75-84	8/5394.3	0.42 (0.18,0.83)	3761200	1594
85+	1/2318.7	0.12 (0,0.69)	3170900	391
Total	41/98020.9	0.12 (0.09,0.16)	67254700	8477†

† Number rounded based on the sum of all expected number with 2 decimal places.

Retirada de ³⁸, com permissão dos autores e da editora.

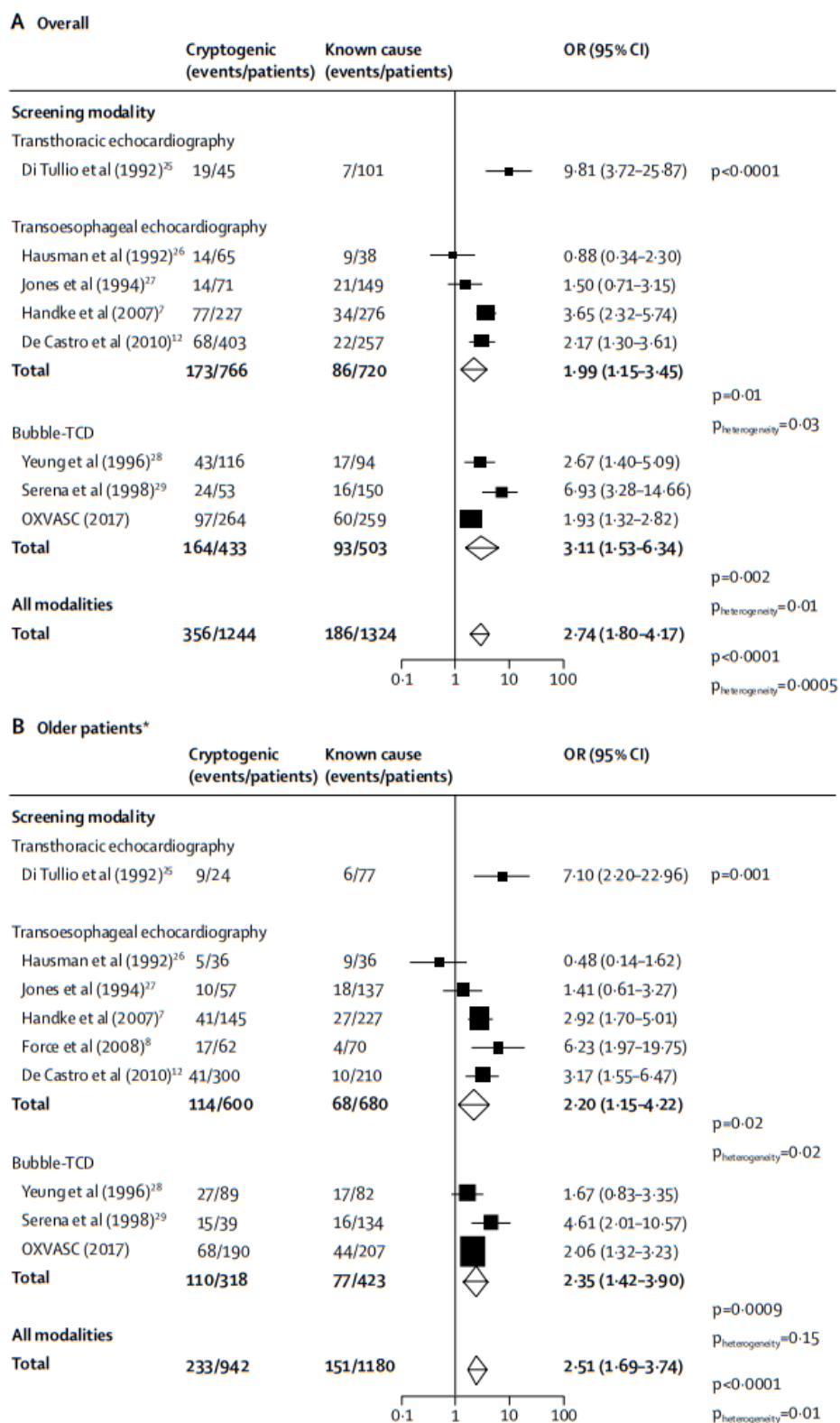


Figura 1 – Prevalência de FOP em doentes com eventos criptogénicos comparativamente com doentes com eventos de etiologia conhecida.

Retirada de ³⁸, com permissão dos autores e da editora. Abreviaturas: PFO, *foramen ovale* patente; OR, *odds ratio*; Bubble-TCD, Doppler transcraniano com contraste; OXVASC, *Oxford Vascular Study*.

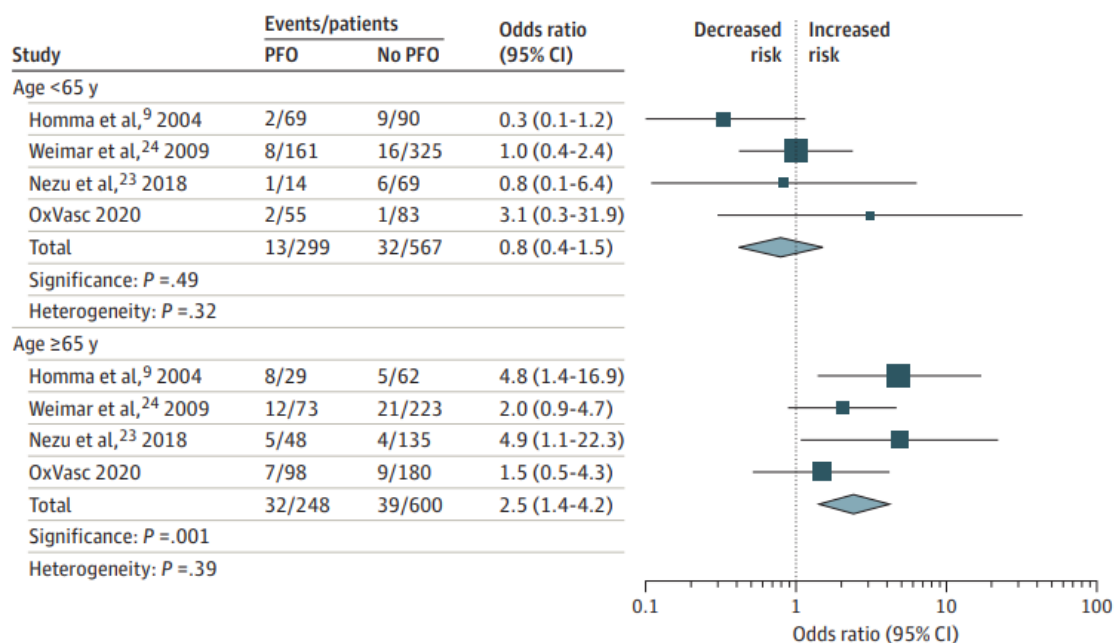


Figura 2 – Risco de AVC isquémico recorrente após AVC ou AIT criptogénicos em doentes com FOP vs. doentes sem FOP.

Retirada de ³⁹, com permissão dos autores e da editora. Abreviaturas: OxVasc, *Oxford Vascular Study*.

Monitoring for cryptogenic stroke patients prior to PFO closure			
	Age ≤40 years	Age 41 – 50 years	Age 51 - 60 years
No risk factors	Short-term monitoring Single Holter 72 hours	Medium-term monitoring Single/multiple long-term Holter or event recordings within a 1 - 2 months period	Medium-term monitoring Repeated long-term Holter or event recordings within a 2 – 3 months period
Single risk factor	Medium-term monitoring Single/multiple long-term Holter or event recordings within a 1 - 2 months period		Long-term monitoring 3 months ICM monitoring
Multiple risk factors	Long-term monitoring 3 months ICM monitoring	Long-term monitoring 3 months ICM monitoring	

↓

Risk factors/markers for AF detection:

- *Structural / functional:* Left atrial enlargement
- *ECG:* Prolonged PR interval, frequent premature atrial contractions, interatrial conduction block
- *Other:* Diabetes, prior brain infarctions (>90 days prior to the index event), leukoaraiosis, elevated BNP / NT-proBNP levels, family history of AF

Figura 3 – Abordagem de monitorização para exclusão de FA em doentes com AVC criptogénico candidatos a encerramento do FOP, proposta por Diener *et al.*

Retirada de ⁴¹, com permissão dos autores e da editora. Abreviaturas: AF, fibrilação auricular; ICM, registador de eventos implantável.

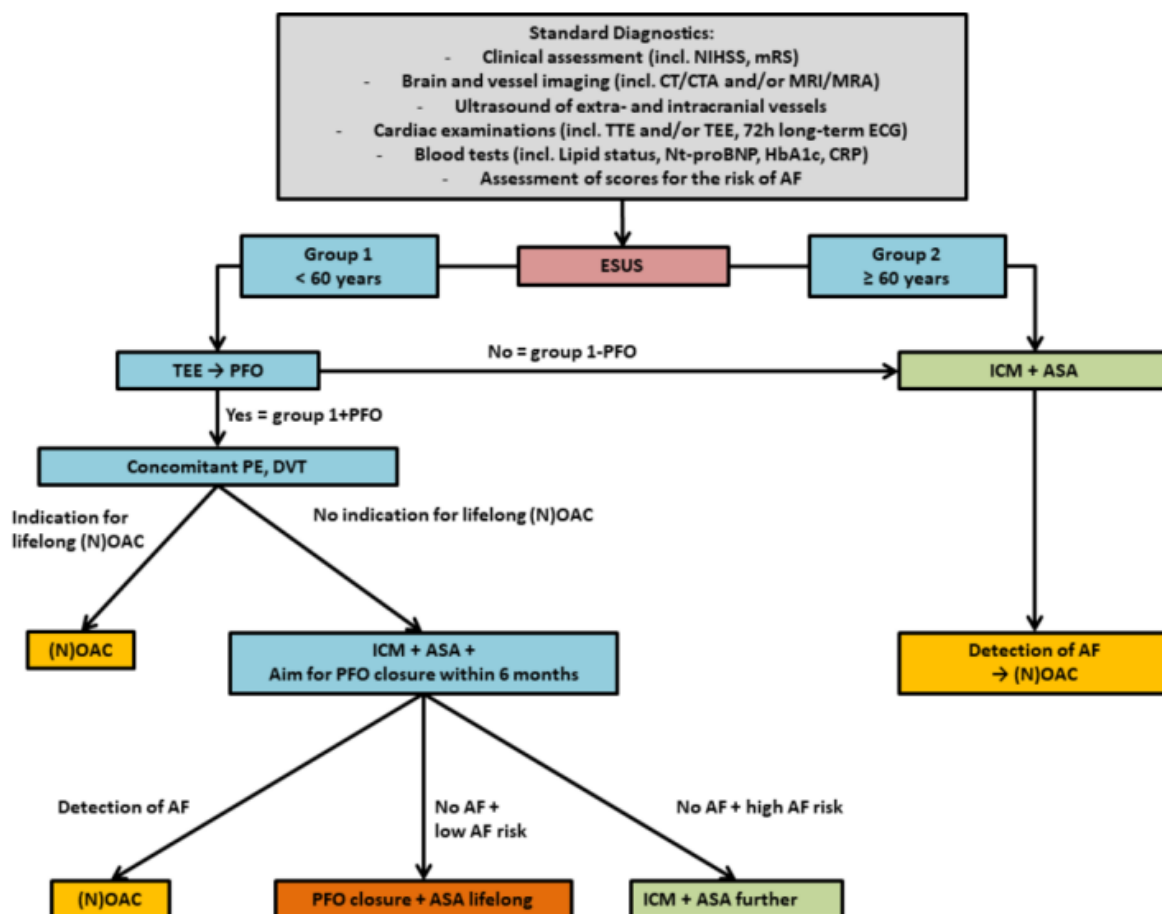


Figura 4 – Protocolo diagnóstico e terapêutico de doentes com ESUS, proposto por Feil *et al.*

Retirada de ⁵³, com permissão dos autores e da editora. Abreviaturas: AF, fibrilação auricular; ASA, ácido acetilsalicílico; CTA, angiografia por tomografia computadorizada; ICM, registador de eventos implantável; MR-A, angiografia por ressonância magnética nuclear; mRS, Escala de Rankin modificada; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; (N)OAC, (novos) anticoagulantes orais; PFO, *foramen ovale* patente; TEE, ecocardiograma transesofágico; TTE, ecocardiograma transtorácico.

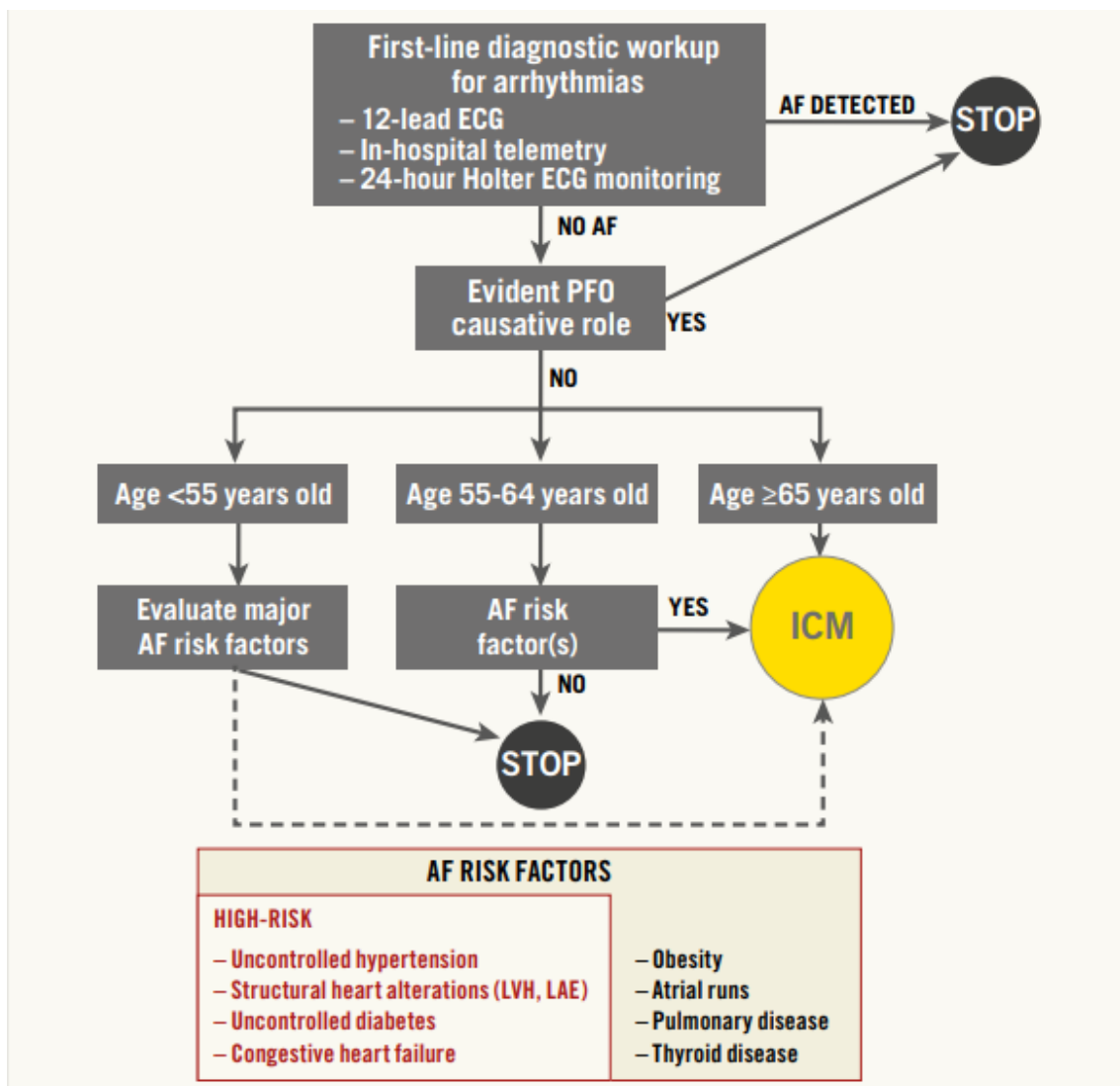


Figura 5 – Abordagem diagnóstica de FA em doentes com FOP e tromboembolismo esquerdo criptogénico, proposta por Pristipino *et al.*

Retirada de ⁶, com permissão dos autores e da editora. Abreviaturas: AF, fibrilação auricular; ICM, registador de eventos implantável; LAE, dilatação da aurícula esquerda; LVH, hipertrofia ventricular esquerda.

BIBLIOGRAFIA

1. Collado FMS, Poulin MF, Murphy JJ, Jneid H, Kavinsky CJ. Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. *J Am Heart Assoc* 2018;7(12) (In eng). DOI: 10.1161/jaha.117.007146.
2. Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(9):1768-76. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.038.
3. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13(4):429-38. (In eng). DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70310-7.
4. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41. (In eng). DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
5. Saver JL. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2016;374(21):2065-74. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMcp1503946.
6. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention* 2019;14(13):1389-1402. (In eng). DOI: 10.4244/eij-d-18-00622.
7. Gladstone DJ, Lindsay MP, Douketis J, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Update 2020. *Can J Neurol Sci* 2022;49(3):315-337. (In eng). DOI: 10.1017/cjn.2021.127.
8. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52(7):e364-e467. (In eng). DOI: 10.1161/str.0000000000000375.
9. Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *European Heart Journal* 2013;34(43):3362-3369. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
10. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *New England Journal of Medicine* 2017;377(11):1022-1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1610057.
11. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36(2):120-8. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehu292.
12. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(8):907-917. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.023.
13. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1011-1021. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1705915.
14. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1033-1042. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.
15. Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr Cardiol Rev* 2012;8(1):54-67. (In eng). DOI: 10.2174/157340312801215791.
16. Rubiera M, Aires A, Antonenko K, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack

- of undetermined origin. *Eur Stroke J* 2022;7(3):Vi. (In eng). DOI: 10.1177/23969873221099478.
17. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 2013;44(7):2064-2089. DOI: doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.
 18. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013;80(17):1546-50. (In eng). DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
 19. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Incidence of Newly Detected Atrial Arrhythmias via Implantable Devices in Patients With a History of Thromboembolic Events. *Stroke* 2010;41(2):256-260. DOI: doi:10.1161/STROKEAHA.109.571455.
 20. Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 2013;44(5):1449-52. (In eng). DOI: 10.1161/strokeaha.111.676189.
 21. Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions* 2022;1(4):100039. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100039>.
 22. Lucà F, Pino PG, Parrini I, et al. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: Integrated Management. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12(5):1952. (<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/5/1952>).
 23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-2962. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 24. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(1):104-132. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
 25. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol* 2016;7:37. (In eng). DOI: 10.3389/fneur.2016.00037.
 26. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, et al. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *Jama* 2021;326(22):2277-2286. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2021.20956.
 27. Scacciatella P, Jorfida M, Biava LM, et al. Insertable cardiac monitor detection of silent atrial fibrillation in candidates for percutaneous patent foramen ovale closure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019;20(5):290-296. (In eng). DOI: 10.2459/jcm.0000000000000790.
 28. Israel C, Kitsiou A, Kalyani M, et al. Detection of atrial fibrillation in patients with embolic stroke of undetermined source by prolonged monitoring with implantable loop recorders. *Thromb Haemost* 2017;117(10):1962-1969. (In eng). DOI: 10.1160/th17-02-0072.
 29. Kitsiou A, Rogalewski A, Kalyani M, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source during 3 Years of Prolonged Monitoring with an Implantable Loop Recorder. *Thromb Haemost* 2021;121(6):826-833. (In eng). DOI: 10.1055/a-1346-2899.
 30. Jorfida M, Antolini M, Cerrato E, et al. Cryptogenic ischemic stroke and prevalence of asymptomatic atrial fibrillation: a prospective study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17(12):863-869. (In eng). DOI: 10.2459/jcm.0000000000000181.
 31. Sanak D, Hutrya M, Kral M, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in young cryptogenic ischemic stroke: A 3-week ECG Holter monitoring study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(2):283-7. (In eng). DOI: 10.5507/bp.2015.019.

32. Buck BH, Hill MD, Quinn FR, et al. Effect of Implantable vs Prolonged External Electrocardiographic Monitoring on Atrial Fibrillation Detection in Patients With Ischemic Stroke: The PER DIEM Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325(21):2160-2168. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2021.6128.
33. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2021;398(10310):1507-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01698-6.
34. Sposato LA, Klein FR, Jáuregui A, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(3):210-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.06.010.
35. Expósito V, Rodríguez-Entem F, Palacio E, et al. Sequential approach for the detection of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *REC: CardioClinics* 2019;54(4):224-230.
36. Haeusler KG, Kirchhof P, Kunze C, et al. Systematic monitoring for detection of atrial fibrillation in patients with acute ischaemic stroke (MonDAFIS): a randomised, open-label, multicentre study. *The Lancet Neurology* 2021;20(6):426-436.
37. Milstein NS, Musat DL, Allred J, et al. Detection of atrial fibrillation using an implantable loop recorder following cryptogenic stroke: implications for post-stroke electrocardiographic monitoring. *J Interv Card Electrophysiol* 2020;57(1):141-147. (In eng). DOI: 10.1007/s10840-019-00628-6.
38. Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2018;17(7):609-617. (In eng). DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30167-4.
39. Mazzucco S, Li L, Rothwell PM. Prognosis of Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale at Older Ages and Implications for Trials: A Population-Based Study and Systematic Review. *JAMA Neurol* 2020;77(10):1279-1287. (In eng). DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1948.
40. Alperi A, Guedeney P, Horlick E, et al. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Older Patients With Cryptogenic Thromboembolic Events. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15(7):e011652. (In eng). DOI: 10.1161/circinterventions.121.011652.
41. Diener HC, Wachter R, Wong A, et al. Monitoring for atrial fibrillation prior to patent foramen ovale closure after cryptogenic stroke. *Int J Stroke* 2022;17474930221124412. (In eng). DOI: 10.1177/17474930221124412.
42. Riordan M, Opaskar A, Yoruk A, et al. Predictors of Atrial Fibrillation During Long-Term Implantable Cardiac Monitoring Following Cryptogenic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2020;9(15):e016040. (In eng). DOI: 10.1161/jaha.120.016040.
43. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, et al. Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *Int J Cardiol* 2017;244:175-179. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.039.
44. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, et al. Real-World Experience with Insertable Cardiac Monitors to Find Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2015;40(3-4):175-81. (In eng). DOI: 10.1159/000439063.
45. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2014;370(26):2478-2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600.
46. Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K. Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med* 2005;44(5):434-8. (In eng). DOI: 10.2169/internalmedicine.44.434.

47. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke* 2015;46(4):936-41. (In eng). DOI: 10.1161/strokeaha.115.008714.
48. Sebasigari D, Merkler A, Guo Y, et al. Biomarkers of Atrial Cardiopathy and Atrial Fibrillation Detection on Mobile Outpatient Continuous Telemetry After Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(6):1249-1253. (In eng). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.016.
49. Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med* 2020;75:30-34. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.002.
50. Palà E, Pagola J, Juega J, et al. B-type natriuretic peptide over N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict incident atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* 2021;28(2):540-547. (In eng). DOI: 10.1111/ene.14579.
51. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, et al. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis* 2015;40(1-2):91-6. (In eng). DOI: 10.1159/000437018.
52. Favilla CG, Ingala E, Jara J, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke* 2015;46(5):1210-5. (In eng). DOI: 10.1161/strokeaha.114.007763.
53. Feil K, Heinrich J, Küpper C, et al. Catch-up-ESUS - follow-up in embolic stroke of undetermined source (ESUS) in a prospective, open-label, observational study: study protocol and initial baseline data. *BMJ Open* 2019;9(12):e031716. (In eng). DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031716.
54. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40(7):2349-55. (In eng). DOI: 10.1161/strokeaha.109.547828.
55. Handke M, Harloff A, Bode C, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a matter of age? *Semin Thromb Hemost* 2009;35(5):505-14. (In eng). DOI: 10.1055/s-0029-1234146.
56. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81(7):619-25. (In eng). DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
57. Abo-Salem E, Chaitman B, Helmy T, Boakye EA, Alkhawam H, Lim M. Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2018;265(3):578-585. (In eng). DOI: 10.1007/s00415-018-8750-x.
58. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009;73(2):89-97. (In eng). DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aa2a19.
59. Dahabreh IJ, Kent DM. Index event bias as an explanation for the paradoxes of recurrence risk research. *Jama* 2011;305(8):822-3. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2011.163.
60. Vindiš D, Hutýra M, Šaňák D, et al. Patent Foramen Ovale and the Risk of Cerebral Infarcts in Acute Pulmonary Embolism-A Prospective Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(2):357-364. (In eng). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.004.
61. Jarral OA, Saso S, Vecht JA, et al. Does patent foramen ovale closure have an anti-arrhythmic effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2011;153(1):4-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.02.027.
62. Somody E, Albucher JF, Casteignau G, et al. [Anomalies of the interatrial septum and latent atrial vulnerability in unexplained ischemic stroke in young adults]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93(12):1495-500. (In fre).

63. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31(2):398-403.
64. Chen JZ, Thijs VN. Presence of Atrial Fibrillation in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2021;12:613758. (In eng). DOI: 10.3389/fneur.2021.613758.
65. Leclercq F, Odorico X, Marin G, et al. Atrial fibrillation screening on systematic ambulatory electrocardiogram monitoring after percutaneous patent foramen ovale closure: A prospective study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021;37:100919. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100919.
66. Guedeney P, Laredo M, Zeitouni M, et al. Supraventricular Arrhythmia Following Patent Foramen Ovale Percutaneous Closure. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15(22):2315-2322. (In eng). DOI: 10.1016/j.jcin.2022.07.044.
67. Krishnamurthy Y, Ben-Ami J, Robbins BT, Sommer RJ. Incidence and time course of atrial fibrillation following patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;100(2):219-224. (In eng). DOI: 10.1002/ccd.30247.
68. Bronzetti G, D'Angelo C, Donti A, et al. Role of atrial fibrillation after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with or without cryptogenic stroke. *Int J Cardiol* 2011;146(1):17-21. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.035.
69. Noble S, Bonvini RF, Rigamonti F, et al. Percutaneous PFO closure for cryptogenic stroke in the setting of a systematic cardiac and neurological screening and a standardised follow-up protocol. *Open Heart* 2017;4(1):e000475. (In eng). DOI: 10.1136/openhrt-2016-000475.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

