



PEDRO HENRIQUE TAUFER RODRIGUES

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO II**  
**RELATO DE CASO: FORAME OVAL PATENTE RELACIONADO À ACIDENTE**  
**VASCULAR CEREBRAL CRIPTOGÊNICO**

**CASE REPORT: PATENT FORAMEN OVALE RELATED TO CRYPTOGENIC**  
**STROKE**

Santa Maria, RS  
2020

PEDRO HENRIQUE TAUFER RODRIGUES

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO II  
RELATO DE CASO: FORAME OVAL PATENTE RELACIONADO À ACIDENTE  
VASCULAR CEREBRAL CRIPTOGÊNICO**

**CASE REPORT: PATENT FORAMEN OVALE RELATED TO CRYPTOGENIC  
STROKE**

Trabalho de Final de Graduação (TFG-II)  
apresentado ao curso de Medicina, Área de  
Ciências da Saúde, da Universidade  
Franciscana - UFN, como requisito para  
aprovação na disciplina TFG-II.

Orientador:  
Prof. Gustavo Freb Polenz

Santa Maria, RS  
2020

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>4</b>
1.1	OBJETIVOS .....	4
<b>2</b>	<b>CASO CLÍNICO</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
3.1	EPIDEMIOLOGIA.....	6
3.2	ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA .....	6
3.3	CLÍNICA E DIAGNÓSTICO.....	7
3.4	TRATAMENTO.....	9
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>12</b>

**Resumo**

O forame oval patente (FOP) é uma alteração fisiológica essencial para o desenvolvimento fetal, permitindo a passagem de sangue oxigenado do átrio direito para o esquerdo. Existe uma possível relação entre a presença de FOP e a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) criptogênico, entretanto não é confirmado. O FOP está presente em 25 a 30% da população em geral, sendo a maioria dos indivíduos assintomáticos, porém em alguns está relacionado à presença de AVC. O principal mecanismo deve-se a embolização paradoxal e estagnação do sangue no conduto formado pelo shunt. A presença de FOP pode estar relacionada a acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, enxaqueca e a síndrome de ortodeoxia-platipneia. O tratamento normalmente baseia-se no fechamento do FOP seguido de terapia antiplaquetária, uma vez que o fechamento previne a formação de embolia paradoxal e reduz o risco de AVC recorrente.

**Palavras chaves:** Forame Oval Patente, Acidente Cerebrovascular criptogênico, embolia paradoxal.

**Abstract**

Patent foramen ovale (PFO) is an essential physiological alteration for fetal development, allowing the oxygenated blood flow from the right to the left atrium. There is a possible connection between the presence of PFO and the occurrence of cryptogenic stroke, however it's not confirmed. PFO incidence is 25 to 30% in the general population, and most cases are asymptomatic, although in some cases the presence of stroke are associated to PFO. Paradoxical embolism and blood stasis in the shunt are the most likely mechanism related to the source of cryptogenic stroke. PFO presence may be related to ischemic strokes, migraine and platypnea-orthodeoxia syndrome. Treatment is usually based on FOP closure followed by antiplatelet therapy, since closure prevents the formation of paradoxical embolism and reduces the risk of recurrent stroke.

**Key words:** Patent Foramen Ovale, Cryptogenic Stroke, paradoxical embolism

## **1 INTRODUÇÃO**

O forame oval patente (FOP) é uma alteração fisiológica no septo interatrial essencial para o desenvolvimento fetal, pois permite a passagem de sangue oxigenado do átrio direito para o esquerdo. É formado pelo “septum primum” e “septum secundum” os quais após o nascimento se fundem. O fechamento completo do forame oval até os 2 anos de idade está presente em 70-75% dos indivíduos, ou seja, nos 20-25% restantes ocorre uma fusão inadequada dos septos e o forame permanece aberto. No século XIX, Cohnhein, ao realizar a necropsia de um paciente com acidente vascular cerebral (AVC), relatou a existência de forame oval patente e criou a hipótese de que a passagem de êmbolos através dele tivesse sido a causa do evento. Desde então, foram realizados trabalhos relacionando FOP com AVC isquêmico devido à embolização paradoxal. (Magalhães E, Torreão J, Costa N, Freitas N, Melo A, 2006)

Os eventos cerebrovasculares são a segunda maior causa de morte por doenças não transmissíveis no Brasil, segundo o Ministério da Saúde. Além disso, implica em elevados custos para a saúde pública devido à alta morbidade. Os AVCs podem ser classificados como hemorrágicos ou isquêmicos, sendo o último mais frequente. Quando não conseguimos definir a fonte de um AVC isquêmico, denomina-se como criptogênico sendo em muitos desses encontrados o FOP como possível causa. O principal mecanismo envolvido seria embolia paradoxal, ou seja, a passagem de êmbolos da circulação venosa para arterial. Outro mecanismo associado é a formação do trombo no forame oval por estase sanguínea pela baixa diferença de pressão entre os átrios. (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017)

### **1.1 Objetivos**

Tem como objetivo relatar um caso de um forame oval patente associado a acidente vascular cerebral criptogênico atendido no consultório de um médico cardiologista da região do Vale dos Sinos. Além disso, descrever o quadro clínico, epidemiologia, investigação e, por fim, tratamento.

## 2 CASO CLÍNICO

D.I.E, 49 anos, masculino, branco, casado, empresário, residente de Dois Irmãos, sem comorbidades diagnosticadas. Nega tabagismo, etilismo e cirurgias prévias. Apresenta história familiar de diabetes mellitus, hipertensão e cardiopatia isquêmica. Nega uso de medicações contínuas.

O paciente apresentou 2 episódios de Ataque Isquêmico Transitório (AIT) com intervalo de 1 semana, com quadro clínico caracterizado por hemiparesia à esquerda acompanhada de disfasia em ambos os quadros. Ao exame físico apresentou-se em bom estado geral, hidratado, mucosas coradas, anictéricas e acianóticas. Exame do aparelho cardiovascular sem alterações, com frequência cardíaca de 89, pressão arterial 120/80 mmHg e ECG normal.

Os exames laboratoriais se apresentaram dentro dos limites da normalidade. O estudo por ressonância magnética do encéfalo estava sem sinais de alteração. Foi realizado um ecocardiograma transtorácico que evidenciou a presença de aneurisma do septo interatrial. Em seguida, realizou-se um ecocardiograma transesofágico, que permitiu a visualização do aneurisma do septo interatrial com presença de forame oval patente tuneliforme, com intensa passagem de contraste para o átrio esquerdo, compatível com shunt grau III.

O paciente foi submetido à cirurgia para fechamento percutâneo do shunt com o uso da prótese Amplatzer e iniciou o tratamento medicamentoso de AAS 100mg e Clopidogrel 75mg por 3 meses e após somente AAS. Após a cirurgia foi realizado um ecocardiograma transesofágico que confirmou o posicionamento correto do dispositivo ocluser e a ausência de shunt residual.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 Epidemiologia**

A ocorrência de FOP está presente em 25 a 30% da população em geral. A maioria dos indivíduos são assintomáticos, porém alguns apresentam AVC criptogênico como manifestação clínica inicial. A prevalência da doença diminui progressivamente com a idade, chegando a 20% em idosos acima de 80 anos. Estima-se que 40% dos AVCI em pacientes com menos de 55 anos sejam criptogênicos. No estudo PFO-ASA, dos 581 pacientes com evento cerebrovascular criptogênico, 267 (45,9%) apresentaram FOP. Nesse mesmo estudo, os pacientes com FOP eram mais jovens e não apresentavam fatores de risco tradicionais, como hipertensão, hipercolesterolemia ou AVC prévio. (Negrão E, Brandi I, Nunes S, Beraldo P, 2006; Lamy C, Giannesini C, Zuber M, 2002)

#### **3.2 Anatomia e Fisiopatologia**

O forame oval é uma estrutura entre o septo secundum e septum primum, o qual é essencial na circulação fetal. O sangue oxigenado pela placenta entra no coração do feto pela veia cava inferior para o átrio direito, atravessa o forame oval e entra na circulação sistêmica. O fechamento fisiológico do forame oval está presente em 75% das pessoas ao nascer. Os FOPs podem estar associados a aneurisma do septo interatrial, válvulas de Eustáquio e rede de Chiari. O aneurisma do septo interatrial é definido como um abaulamento/tortuosidade presente no septo na região da fossa oval e está frequentemente associado a FOP. A válvula de Eustáquio está localizada na junção da veia cava inferior com o átrio direito e tem a função de conduzir o sangue para o septo interatrial no coração fetal. A rede de Chiari é uma estrutura filamentar, fenestrada que se origina da região da válvula de Eustáquio até a parede interatrial. As últimas duas não são clinicamente relevantes, porém apresentam um importante papel na alteração do fluxo sanguíneo adulto que favorece a persistência do FOP e desenvolvimento do septo interatrial. (ZIPES, D. et al., 2019)

Os FOPs são investigados para saber sua importância no mecanismo do AVC criptogênico. Apesar dos princípios básicos da relação de FOP com AVC parecerem plausíveis, ainda não houve comprovação em estudo clínico. A embolização paradoxal do átrio direito para o esquerdo pela sua estrutura semelhante a um túnel e propensão de estagnação do fluxo com consequente formação do êmbolo é a principal hipótese. As variações de tamanho do FOP, a anatomia do átrio direito e

condições hemodinâmicas podem contribuir para a embolização paradoxal. Condições fisiológicas e patológicas que aumentam a pressão do ventrículo direito aumentam a pressão do átrio direito favorecendo o desvio de fluxo pelo shunt interatrial. (ZIPES, D. et al., 2019)

### **3.3 Clínica e Diagnóstico**

Alsheikh-Ali (2009), a partir de uma meta análise de caso controle, mostrou que um a cada 3 pacientes foram diagnosticados com FOP incidentalmente, sendo muitos pacientes assintomáticos. Apesar disso, tem-se relacionado a presença de FOP com acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, enxaqueca e a síndrome de ortodeoxia-platipneia.

Existe relato de um aumento da presença de FOP em pacientes com AVCI criptogênico. Segundo Lechat (1988), houve uma prevalência de 54% de FOP nos pacientes que sofreram um AVCI e não apresentavam causa definida. O principal mecanismo envolvido nos acidentes cerebrovasculares isquêmicos de pacientes com FOP é o embolismo paradoxal. Apesar disso, existem evidências de que somente a presença de FOP não está relacionada ao aumento do risco de AVC recorrente. Em 1984, Hagen avaliou a incidência e o tamanho do forame oval patente em pacientes, havendo um aumento progressivo do tamanho do forame com a idade do paciente, passando de 3.4mm aos 10 anos para 5,8 acima dos 90 anos. Isso pode estar relacionado com o fechamento espontâneo durante a vida de forames menores e da patência dos forames maiores. Pelo estudo prospectivo de Mas (2001), o risco de recorrência de um AVC em 4 anos nos pacientes que apresentam apenas FOP é de 2,3%, comparado a um risco de 15,2% entre os pacientes com FOP e aneurisma do septo interatrial e 4,2% nos que não apresentam nenhuma anormalidade cardíaca. Já em relação a ocorrência de um ataque isquêmico transitório, o risco em pacientes que apresentam apenas o forame oval patente é 5,6% em comparação a 6,2% na população em geral, porém quando o FOP está associado a aneurisma do septo interatrial o risco sobe para 19,2%. (Tabela 1)



Tabela 1 – Risco de AVC recorrente nos primeiros 4 anos pelo método de estimativa de Kaplan-Meier

GROUP	AT 1 YEAR		AT 2 YEARS		AT 3 YEARS		AT 4 YEARS	
	RISK OF STROKE	RISK OF STROKE OR TIA	RISK OF STROKE	RISK OF STROKE OR TIA	RISK OF STROKE	RISK OF STROKE OR TIA	RISK OF STROKE	RISK OF STROKE OR TIA
	percent (95 percent confidence interval)							
No atrial septal abnormality	2.0 (0.4–3.6)	3.0 (1.1–4.9)	3.7 (1.6–5.8)	4.7 (2.3–7.1)	4.2 (1.8–6.6)	5.2 (2.6–7.8)	4.2 (1.8–6.6)	6.2 (3.0–9.3)
No. at risk	304	304	294	291	270	267	159	158
Patent foramen ovale alone	1.8 (0.05–3.6)	3.7 (1.1–6.2)	1.8 (0.05–3.6)	4.6 (1.8–7.4)	2.3 (0.3–4.3)	5.6 (2.5–8.7)	2.3 (0.3–4.3)	5.6 (2.5–8.7)
No. at risk	216	216	211	207	204	198	125	122
Atrial septal aneurysm alone	0	0	0	0	0	0	0	0
No. at risk	10	10	10	10	9	9	4	4
Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm	2.0 (0.0–5.8)	5.9 (0.0–12.4)	4.0 (0.0–9.4)	8.0 (0.5–15.5)	6.3 (0.0–13.2)	10.3 (1.7–18.9)	15.2 (1.8–28.6)	19.2 (5.0–33.4)
No. at risk	51	51	48	46	46	44	27	25

\*TIA denotes transient ischemic attack.

Migrânea com aura pode estar associada à presença de shunt cardíaco, principalmente com FOP, apesar das evidências serem contraditórias. Segundo Schwedt, a presença de FOP está relacionada com sintomas de migrânea com aura quando comparado à população em geral, apresentando melhora significativa dos sintomas após fechamento do FOP. A síndrome de ortodeoxia-platipneia é caracterizada pela dispneia e dessaturação arterial em posição ereta que alivia na posição supina. Está relacionada à presença de shunt da direita para a esquerda e comunicação interatrial, como FOP. (Schwedt T, Demaerschalk B, Dodick D, 2008) (Lee M; Chiu I, 2016)

Pacientes com FOP são investigados quando apresentam sintomatologia como AVC criptogênico ou síndrome ortodeoxia-platipneia. Em pacientes com FOP que tiveram eventos isquêmicos deve-se averiguar possíveis fontes de embolia paradoxal. Exames de imagem, como o ultrassom, permitem analisar a presença de FOP, sendo o ecocardiograma transesofágico o mais sensível. Ao realizar o exame é possível observar a passagem de microbolhas do átrio direito ao esquerdo, após infusão periférica de contraste salino agitado. A utilização de manobras que aumentam o retorno venoso, como valsalva e tosse, auxiliam no diagnóstico. O local de infusão do contraste tem grande influência na sensibilidade do exame. Um estudo demonstrou que a infusão de contraste na veia femoral apresentou aumento significativo na sensibilidade em comparação com infusão em veias periféricas. (Gin K, Huckell V, Pollick C, 2000) (Lamy C, Giannesini C, Zuber M, 2002)

### 3.4 Tratamento

A presença de FOP é uma patologia comum na população, estando presente em 1 a cada 4 adultos, sendo difícil definir sua presença como principal fator causal de AVCs. Pacientes com FOP devem ser avaliados para descartar outros mecanismos de embolismo paradoxal que possam ser a causa do AVC. Quando o FOP for o único achado em pacientes com AVC de causa embólica é recomendado o fechamento. (Messé R, Gronseth G, Kent D, 2020). O fechamento previne a formação de embolia paradoxal, sendo assim reduz o risco de AVC recorrente. Segundo estudo de Søndergaard (2020), que analisou indivíduos com acidente vascular cerebral prévio, pacientes com fechamento do FOP combinado com terapia antiplaquetária apresentaram menor risco (1,45%) de AVC isquêmico clínico em comparação com os pacientes que utilizaram apenas terapia antiplaquetária (5,4%). Em relação a ocorrência de um novo AVC, o risco no primeiro grupo foi de 5,7% enquanto no segundo foi de 10,7% (Tabela 2). No entanto, as taxas mais altas de fibrilação atrial e complicações do dispositivo estão presentes nos pacientes com fechamento do FOP. Quando o diagnóstico for incidental normalmente não se faz necessário abordagem terapêutica.

Tabela 2. Risco de AVC isquêmico clínico e novo AVC entre os grupos fechamento de FOP e Terapia antiplaquetária.

End Point	PFO Closure Group	Antiplatelet-Only Group	Effect Size	P Value
	<i>no. of patients/total no. (%)</i>			
Clinical ischemic stroke <sup>†</sup>	6/441 (1.4)	12/223 (5.4)	0.23 (0.09–0.62) <sup>‡</sup>	0.002 <sup>§</sup>
New brain infarction <sup>¶</sup>	22/383 (5.7)	20/177 (11.3)	0.51 (0.29–0.91) <sup>  </sup>	0.04**
Recurrent clinical ischemic stroke	5/383 (1.3)	12/177 (6.8)	0.19 (0.07–0.54) <sup>  </sup>	0.005**
Silent brain infarction only	13/383 (3.4)	7/177 (4.0)	0.86 (0.35–2.11) <sup>  </sup>	0.75**

\* Freedom from clinical ischemic stroke is reported here as the number of recurrent strokes through at least 24 months. New brain infarction was a composite of clinical ischemic stroke or silent brain infarction detected on imaging at 24 months.

<sup>†</sup> Clinical evidence of ischemic stroke was reported through the time of available follow-up, with a minimum of 2 years, maximum of 5 years, and median of 3.2 years.

<sup>‡</sup> Data are presented as a hazard ratio with a 95% confidence interval in the PFO closure group as compared with the antiplatelet-alone group.

<sup>§</sup> The P value was calculated with the use of a log-rank test.

<sup>¶</sup> One additional clinical stroke occurred in the PFO closure group after 2 years and therefore was not included in the composite new brain infarction end point at 24 months. Recurrent clinical ischemic stroke and silent brain infarction are the two components of the second coprimary end point.

<sup>||</sup> Data are presented as a relative risk with a 95% confidence interval in the PFO closure group as compared with the antiplatelet-alone group.

\*\* The P value was calculated with the use of a binomial proportions test.

Messé et al. realizou uma meta-análise a partir de estudos, que comparavam o fechamento do forame oval patente versus terapia medicamentosa, publicados entre os anos de 2015 e 2019. No estudo CLOSURE I, foram analisados 909 participantes entre 18-60 anos com FOP e AVC criptogênico ou AIT onde se constatou que 3,1%

dos pacientes que receberam somente terapia medicamentosa apresentaram AVC comparado com 2,9% dos pacientes no grupo do fechamento. O estudo CLOSE analisou 663 participantes entre 18-59 anos com FOP e AVC onde nenhum paciente que foi submetido ao fechamento percutâneo do shunt apresentou AVC enquanto no grupo de terapia medicamentosa 14 participantes apresentaram. Sendo assim, o fechamento percutâneo do FOP pode diminuir o risco absoluto de AVC em 3,4% (95% CI, 2.0%–4.5%) em 5 anos e apresenta resultado significativo nos casos com FOP grande, que seriam classificados pela identificação da passagem de mais de 20-30 microbolhas pelo shunt.

#### **4 CONCLUSÃO**

O forame oval patente é uma patologia relativamente comum, sendo na maioria das vezes assintomática. Apesar disso, em alguns pacientes com AVC o FOP pode ser responsável pela formação de êmbolos. Portanto, é de extrema importância estabelecer a possível relação entre FOP e AVC criptogênico, bem como a melhor escolha de tratamento.

O caso descrito e as revisões obtidas da literatura trazem à tona a discussão sobre os métodos de tratamento, de forma que até o momento o fechamento percutâneo aparenta ser a melhor escolha para pacientes com FOP e presença de AVC. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para que tenhamos maiores evidências e possamos definir qual a melhor opção de tratamento para os pacientes

## 5 REFERÊNCIAS

- 1- ALSHEIKH-ALI AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic?. *Stroke*. 2009;40(7):2349-2355. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443800/>> Acesso em 02 jul. 2020
- 2- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Brasília, DF, 2017.
- 3- GIN KG, Huckell VF, Pollick C. (2000) Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. In H. Hidehiko (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/patent-foramen-ovale?search=pfo&source=search\\_result&selectedTitle=1~112&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/patent-foramen-ovale?search=pfo&source=search_result&selectedTitle=1~112&usage_type=default&display_rank=1)> Acesso em 02 jul. 2020
- 4- HAGEN PT, Scholz DG, Edwards WD. (1984) Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. In H. Hidehiko (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/patent-foramen-ovale?search=pfo&source=search\\_result&selectedTitle=1~112&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/patent-foramen-ovale?search=pfo&source=search_result&selectedTitle=1~112&usage_type=default&display_rank=1)> Acesso em 02 jul. 2020
- 5- LAMY C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke*. 2002;33(3):706-711. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872892/>> Acesso em 02 jul. 2020
- 6- LECHAT P, Mas JL, Lascault G, et al. (1988). Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. In H. Hidehiko (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/patent-foramen-ovale?search=pfo&source=search\\_result&selectedTitle=1~112&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/patent-foramen-ovale?search=pfo&source=search_result&selectedTitle=1~112&usage_type=default&display_rank=1)> Acesso em 02 jul. 2020
- 7- LEE, Meng-Luen; CHIU, Ing-Sh. Síndrome de Ortodeoxia-Platipneia Causada por Malformação Venovenosa. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 106, n. 4, p. 345-348, Apr. 2016 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2016000400345&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000400345&lng=en&nrm=iso)>. access on 02 July 2020.
- 8- MAS JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1740-1746. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742048/>> Acesso em 02 jul. 2020
- 9- MESSÉ, Steven R. et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention. Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. May 2020, 94 (20) 876-885. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/94/20/876>> Acesso em 18 nov. 2020.
- 10- Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. Apr. 2020. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/94/20/876>> Acesso em: 16 jul. 2020.
- 11- NEGRAO, Edson M. et al . Forame oval patente e acidente vascular cerebral isquêmico em jovens: associação causal ou estatística?. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 88, n. 5, p. 514-520, May 2007 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2007000500003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007000500003&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 July 2020.
- 12- NEGRAO, Edson M. et al . Alterações do septo interatrial e acidente vascular cerebral isquêmico em adultos jovens. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 63, n. 4, p. 1047-1053, dez. 2005 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2005000600025&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000600025&lng=pt&nrm=iso)>. acesso em 02 jul. 2020.

- 13- SCHWEDT TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008;28(5):531-540. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355348/>> Acesso em 02 jul. 2020
- 14- ZIPES, D. et al. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. Eleventh Edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019