

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	
O NATS tem um papel técnico consultivo. O presente parecer é elaborado segundo este princípio.	
Data da solicitação	07/2023
Data do parecer	11/2023
I – CONTEXTO INSTITUCIONAL E CARACTERIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	
Sumário	Dispositivo para fechamento de forame oval patente
Nome	Prótese oclusora de forame oval patente
Tipo de tecnologia	Produtos para Saúde, conforme a ANVISA
Situação regulatória no Brasil (registro ANVISA)	Encontrou-se Registro na ANVISA válido apenas para um produto (havia outros dois que estavam cancelados) SPECIALMED COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES LTDA. OCLUSOR DE FORAMEN OVAL PATENTE CARDIA PFO. FABRICANTE: CARDIA INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Registro 10258220054
Descrição / Fabricantes	Classificação: Produtos para Saúde.
Serviço ou área proponente	Gerência de Interunidades- SADTS (origem primária Hemodinâmica)
Indicações /Aplicações	Uso seria no fechamento percutâneo de FOP em pacientes com alto potencial emboligênico.
Contexto de uso / Caracterização da situação atual	A tecnologia não está disponível no GHC ou no SUS.
Justificativa / Motivo para incorporação: mudanças potenciais do processo de trabalho; contexto	A necessidade de fechamento do FOP é indicada tendo em vista a associação etiológica existente entre a presença de FOP e a ocorrência de AVC isquêmico. A incorporação da tecnologia proposta possibilita o fechamento percutâneo do FOP em substituição ao tratamento cirúrgico convencional que apresenta alta taxa de morbidade

assistencial e benefícios; melhorias em relação à prática atual.	
II. PERFIL DE EFICÁCIA/BENEFÍCIOS	
Evidências apresentadas pelo solicitante	Saver, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med 2017;377:1022-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1610057. Estudo randomizado, multicêntrico, aberto, com julgamento cego dos desfechos. Pacientes de 18 a 60 anos de idade com forame oval patente (FOP) e histórico de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) criptogênico. Pacientes foram randomizados para submeter-se ao fechamento do FOP (=grupo de fechamento do FOP) ou receber terapia médica isolada (aspirina, varfarina, clopidogrel ou aspirina combinada com dipiridamol= grupo de terapia médica). O desfecho primário de eficácia foi um composto de AVCi não fatal recorrente, AVCi fatal ou AVC precoce e morte (após randomização). Um total 980 pacientes (idade média de 45,9 anos) em 69 centros. Os pacientes foram acompanhados por um tempo médio de 5,9 anos. A exposição ao tratamento nos dois grupos foi desigual (3.141 pacientes-ano no grupo de fechamento do FOP vs. 2.669 pacientes-ano no grupo de terapia médica), devido a uma maior taxa de abandono no grupo de terapia médica. Na análise '<i>intention to treat</i>' o AVCi recorrente ocorreu em 18 pacientes no grupo de fechamento do FOP e em 28 pacientes no grupo de terapia médica, resultando em taxas de 0,58 eventos por 100 pacientes-ano e 1,07 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente em cada grupo; taxa de risco com fechamento do FOP vs. terapia médica, 0,55; IC95%: 0,31 a 0,999; P = 0,046. AVCi recorrente de causa indeterminada ocorreu em 10 pacientes no grupo fechamento do FOP grupo e em 23 pacientes no grupo de terapia médica; taxa de risco, 0,38; IC 95%:0,18 a 0,79; P = 0,007. Tromboembolismo venoso (embolia pulmonar e trombose venosa profunda) foi mais comum no grupo de fechamento do FOP do que no grupo de terapia médica. Entre adultos que tiveram AVCi criptogênico, o fechamento de FOP foi associado a uma taxa mais baixa de AVCi recorrentes do que a terapia médica isolada durante o período de acompanhamento. Mas, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med 2017;377:1011-21.DOI: 10.1056/NEJMoa1705915. Estudo randomizado, multicêntrico, aberto. Pacientes de 16 a 60 anos de idade que Tiveram AVC cerebral recente atribuído a FOP, com lesão do septo atrial associada aneurisma ou grande shunt interatrial, foram randomizados para: fechamento transcater do FOP mais antiplaquetário a longo prazo terapia (=grupo de fechamento do FOP), terapia antiplaquetária isolada (=grupo antiplaquetário) ou anticoagulação oral (=grupo anticoagulação). Pacientes com contraindicações para anticoagulantes ou para fechamento do FOP foram aleatoriamente designados para a alternativa de tratamento não contraindicada. Desfecho primário foi a ocorrência de AVC. Um total de 663 pacientes foram randomizados e acompanhados por uma média

	($\pm$DP) de 5,3$\pm$2,0 anos. Nenhum AVC ocorreu entre os 238 pacientes no grupo de fechamento do FOP, enquanto AVC ocorreu em 14 dos 235 pacientes no grupo de antiplaquetários risco, 0,03; IC 95%, 0 a 0,26; P<0,001). A taxa de fibrilação atrial foi maior no grupo de fechamento do FOP do que no grupo com apenas antiplaquetários (4,6% vs. 0,9%, P = 0,02). O número de eventos adversos graves não diferiu significativamente entre os tratamentos grupos (P = 0,56). Ocorreram AVCs em 3 dos 187 pacientes atribuídos a anticoagulantes orais e em 7 de 174 pacientes designados para terapia antiplaquetária. Entre os pacientes que tiveram um AVC criptogênico recente atribuído ao FOP com aneurisma do septo atrial ou grande shunt interatrial, a taxa de recorrência de acidente vascular cerebral foi menor entre aqueles designados para fechamento do FOP combinado com terapia antiplaquetária do que aqueles designados para terapia antiplaquetária isolada. O fechamento do FOP foi associado a um risco aumentado de fibrilação atrial. Ntaios, et al. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2018;49:412-418. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020030. Revisão no PubMed até setembro de 2017 estudos comparando o fechamento do FOP com o tratamento médico em pacientes com AVC criptogênico/AIT utilizando os termos: AVC ou AIT e forame oval patente ou embolia paradoxal e ensaio ou estudo. Foram 851 artigos identificados, destes 5 foram elegíveis. Em 3.627 pacientes com seguimento médio de 3,7 anos, houve diferença na recorrência de AVCi (0,53 vs 1,1 por 100 pacientes-ano, respectivamente; razão de chances (OR)= 0,43; IC95% 0,21–0,90; redução do risco relativo, 50,5%; redução absoluta do risco= 2,11% e NNT para prevenir 1 evento, 46,5 por 3,7 anos). Não houve diferença significativa nos AITs (0,78 vs 0,98 por 100 pacientes-ano, respectivamente; OR= 0,80; IC 95%, 0,53–1,19) e mortalidade por todas as causas (0,18 vs 0,23 por 100 pacientes-ano, respectivamente; OU, 0,73; IC 95%, 0,34–1,56). A fibrilação atrial de início recente ocorreu com mais frequência no braço de fechamento do FOP (1,3 vs 0,25 por 100 pacientes-ano, respectivamente; OU, 5,15; IC 95%, 2,18–12,15) e resolvido em 72% dos casos em 45 dias, enquanto as taxas de infarto do miocárdio (0,12 versus 0,09 por 100 pacientes-ano, respectivamente; OR, 1,22; IC 95%, 0,25–5,91) e qualquer os eventos adversos (7,3 versus 7,3 por 100 pacientes-ano, respectivamente; OR, 1,07; IC 95%, 0,92–1,25) foram semelhantes. Em pacientes com AVC criptogênico/AIT e FOP que têm o FOP fechado, a recorrência de AVCi é menos frequente em comparação com pacientes que recebem tratamento médico. A fibrilação atrial é mais freqüente no grupo fechamento FOP, em especial a transitória. Não há diferença em AIT, mortalidade por todas as causas ou infarto do miocárdio entre os dois grupos. A despeito de ter mencionado que o procedimento solicitado evitaria cirurgias cardíacas nenhuma das evidências fornecidas pelo solicitante tem como opção ao uso de oclusão não cirúrgica de FOP, qualquer procedimento cirúrgico. Todos os estudos tiveram apenas controles medicamentosos, voltados para a consequência
--	--

	mais relevante do FOP TEV. Neste particular o estudo de Saver et al (fornecido pelo solicitante) mostrou aumento de TEV no grupo tratado com oclusão de TEV comparado ao de tratamento medicamentoso. Também o grupo tratado com oclusão do FOP associou-se a maior frequência de FA transitória quando comparado nos estudos de Mas et al e Ntaios et al.
Benefícios /eficácia comparativa	Houve redução na frequência de AVCi isolados ou recorrentes e AITs no grupo fechamento (não cirúrgico) de FOP. Porém o TEV foi mais comum no grupo FOP em 1 estudo e a FA transitória, por sua vez, foi mais comum no grupo fechamento do FOP em 2 estudos. Nenhum comparou o fechamento por cirurgia cardíaca convencional.
Resultados de busca adicional de evidências	Cifarelli, et al. Long-term outcome of transcatheter patent foramen ovale closure in patients with paradoxical embolism. International Journal of Cardiology. 2010; 141:304 – 310 Pacientes com ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral relacionado ao FOP foram submetidos ao fechamento do FOP. Os pacientes foram avaliados clinicamente e ecocardiograficamente 1, 6 e 12 meses após o procedimento e anualmente a partir de então. Os desfechos primários foram morte, acidente vascular cerebral recorrente ou AIT. O shunt residual da direita para a esquerda (SPI) foi monitorado por ecocardiografia transtorácica (ETT) ou Doppler transcraniano (TCD) em Acompanhamento de 6 meses. Um número de 202 pacientes consecutivos foi submetido ao fechamento percutâneo do FOP para prevenção secundária de tromboembolismo (TE). A migração de dispositivo foi observada em um paciente 24 horas após o procedimento. Nenhum caso de morte ou acidente vascular cerebral relacionado ao procedimento ocorreu durante um acompanhamento médio de $3 \pm 1,3$ anos. Três AITs recorrentes foram observados nos primeiros 6 meses de acompanhamento. A probabilidade cumulativa estimada de taxa de sobrevivência livre de TE recorrente após o fechamento do FOP foi de 99% em pacientes com idade ≤ 55 anos, 84% em pacientes com idade >55 anos Van Bardeleben, et al. Long term follow up after percutaneous closure of PFO in 357 patients with paradoxical embolism: Difference in occlusion systems and influence of atrial septum aneurysm. International Journal of Cardiology. 2009; 134: 33 – 41. Entre 1º de janeiro de 1998 e 30 de novembro de 2006 foi realizado fechamento percutâneo do FOP em 357 pacientes com história de ≥ 1 embolia paradoxal usando três dispositivos diferentes: Amplatzer PFO-(n = 199), Starflex-(n = 48) e Helex Occluder (n = 110). Todos os pacientes foram designados para um protocolo pós-intervenção com ecocardiografia transesofágica (ETE) com contraste em 1 e 6 meses e a cada 6 a 12 meses em caso de fechamento incompleto. O fechamento definitivo foi confirmado em pelo menos dois estudos consecutivos de ETE. As curvas de tempo de fechamento entre os três dispositivos foram significativamente diferentes ($p = 0,0072$). Dispositivos de 25 mm ou menos tiveram melhor oclusão. A diferença entre as curvas de tempo de fechamento do FOP e FOP + ASA em relação a cada tipo de dispositivo foi significativa para o Helex ($p = 0,006$) e Starflex ($p = 0,030$). Em relação ao período de acompanhamento cumulativo de 1.265 pacientes-ano, a

	taxa de recorrência de doenças cerebrais e periféricas eventos tromboembólicos foi de 0,7% por paciente-ano. Nenhuma relação com desvio residual do FOP ou com formação de trombos foi observada. Não houve complicações técnicas peri-intervencionistas. Em cinco pacientes do grupo Starflex foram detectados trombos nos controles de quatro semanas. Vaduganathan M, et al. Patent Foramen Ovale Closure for Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke: Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Med. 2018; 131(5):575-577. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.027. Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicados avaliando o fechamento do foramen oval patente vs terapia médica em pacientes com AVC recente ou AIT usando PubMed, EMBASE 480 estudos selecionados incluíram 5 ensaios clínicos randomizados na metanálise, nos quais 3.440 pacientes foram randomizados para fechamento do forame oval patente (n = 1.829) ou terapia médica (n= 1.611), acompanhados por de 2,0 a 5,9 anos. O desfecho primário foi a combinação de AVC/AIT e morte (em 3 ensaios) ou AVC isolado (em 2 ensaios). O fechamento do forame oval patente reduziu o desfecho primário (0,70 vs 1,48 eventos por 100 pacientes-ano; razão de risco (RR) 0,52; [0,29-0,91]; $I^2 = 55,0\%$ e AVC/AIT (1,04 vs 2,00 eventos por 100 pacientes-ano; RR 0,55 [0,37-0,82]; $I^2 = 42,2\%$ com heterogeneidade modesta em comparação com a terapia médica. A ocorrência de sangramento não foi diferente entre os braços do estudo (1,8% vs 1,8%; RR, 0,94 [0,49-1,83]; $I^2 = 29,2\%$, mas a FA de início recente aumentou com o fechamento do FOP 6,6% vs 0,7 %; RR 4,69 [2,17-10,12]; $I^2 = 29,3\%$. Homma et al. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. Stroke. 1997;28(12):2376-81. doi: 10.1161/01.str.28.12.2376. Acompanhamos 28 pacientes com AVC criptogênico (17 homens, 11 mulheres; idade média, 41 +/- 13 anos) com FOP definido pela ecocardiografia transesofágica que foram submetidos ao fechamento do FOP por toracotomia aberta. Todos os pacientes selecionados para cirurgia recusaram, não podiam usar ou falharam à anticoagulação com varfarina. Não houve complicações cirúrgicas. O tempo de seguimento médio foi de 19 meses, quatro pacientes apresentaram recorrência de evento neurológico, um AVC e três AITs. A análise de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou que a taxa atuarial de recorrência foi de 19,5% (IC95%= 2,2-36,8%) em 13 meses de acompanhamento. Nenhum dos 17 pacientes (0%) com menos de 45 anos sofreu recorrência, enquanto quatro dos 11 pacientes (35%) com 45 anos ou mais apresentaram recorrência do evento neurológico (P < 0,02). Utilizando um modelo de regressão de riscos proporcionais, o aumento do risco relativo com o aumento da idade foi de 2,76 por 10 anos (IC95%= 1,07 a 7,16). Os autores concluíram que embora o FOP fosse facilmente reparável em pacientes com AVC criptogênico, seu fechamento não prevenia consistentemente a recorrência de eventos isquêmicos. A recorrência parece ocorrer com mais frequência em pacientes idosos. Devuyst, et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous
--	--

	transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. Neurology . 1996;47(5):1162-6. doi: 10.1212/wnl.47.5.1162. Trinta pacientes (20 homens e 10 mulheres) com acidente vascular cerebral e FOP foram selecionados prospectivamente entre 138 pacientes com acidente vascular cerebral e FOP para um estudo que avaliou fechamento cirúrgico de FOP. Os pacientes elegíveis tinham < 60 anos de idade, apresentavam resultados negativos de uma busca sistemática por outra causa de acidente vascular cerebral (primeiro critério) e preenchiam dois dos quatro critérios a seguir: (1) eventos cerebrovasculares clínicos recorrentes ou múltiplas lesões isquêmicas na RM cerebral, (2) FOP associado a aneurisma de septo atrial, (3) > 50 microbolhas contadas no átrio esquerdo na ecocardiografia transesofágica (ETE) contrastada e (4) manobra de Valsalva ou tosse precedendo o acidente vascular cerebral. Os pacientes selecionados dessa forma para cirurgia foram considerados um subgrupo com maior risco de recorrência de AVC. Resultados: Todos os pacientes tiveram sutura direta do FOP durante a circulação extracorpórea sem registro de complicação significativa precoce ou tardia. Todos os pacientes foram submetidos a uma nova ressonância magnética cerebral e ETE simultânea à ultrassonografia Doppler transcraniana após injeção de contraste 8 +/- 3 meses após a cirurgia. Após um seguimento médio de 2 anos sem tratamento antitrombótico, não se desenvolveu nenhum evento cerebrovascular recorrente (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório [AIT]) e nenhuma nova lesão na ressonância magnética. O ETE contrastado pós-operatório e a ultrassonografia Doppler transcraniana mostraram que dois pacientes apresentavam shunt interatrial direito-esquerdo residual, embora muito menor do que antes da cirurgia, associado à sutura contínua simples versus dupla. Conclusões: Nosso estudo de 30 pacientes selecionados com AVC com sutura cirúrgica do FOP mostrou uma taxa de recorrência de AVC de 0% e nenhuma complicação significativa. O desvio residual da direita para a esquerda pode ser evitado pela sutura dupla contínua do FOP. Na ausência de estudos controlados para orientar as decisões terapêuticas individuais, nossos achados mostram que o fechamento do FOP pode ser feito com segurança e pode ser considerado para evitar a recorrência em pacientes selecionados com longa expectativa de vida e suposta embolia paradoxal.
Pareceres relacionados	Não se aplica
Análise de riscos	Os riscos mais relevantes associados à condição de base (FOP) dizem respeito à ocorrência de fenômenos tromboembólicos centrais (AVCs/AITs). Em relação à tecnologia avaliada, os riscos se relacionam ao procedimento de oclusão da FOP em si. Segundo os estudos avaliados as complicações cirúrgicas diretas são muito baixas (Cifarelli et al, Homma et al), porém todos indicam que há um aumento da FA transitória naqueles submetidos a fechamento de FOP com técnica transcater. Já a ocorrência de sangramento não foi diferente entre grupos tratados com fechamento transcater ou medicamentoso (Homma et al). Em relação a TEV apenas um dos estudos mencionou aumento do risco naqueles submetidos a fechamento do FOP (convém ressaltar que no referido estudo os pacientes submetidos a procedimento de fechamento de FOP não faziam uso de anticoagulação ou antiplaquetários).
Impacto ambiental	Segundo solicitante, não haveria impactos ambientais.

Infraestrutura	Segundo solicitante, a infraestrutura existente no Serviço de Hemodinâmica hoje é suficiente para a incorporação desta tecnologia.
Implicações éticas	Já existe tratamento efetivo para a condição no SUS e a tecnologia avaliada não está disponível neste contexto. Nenhum dos membros do NATS/GHC tem qualquer relação com fornecedores do equipamento, não havendo conflito de interesses referente a esta demanda.
Custos diretos da tecnologia	O procedimento “Fechamento Percutâneo de Comunicação Interatrial (CIA) Septal” (04.06.03.015-4) tem um custo de R\$ 17.144,18. O fechamento do FOP é diferente da CIA, mas este procedimento não está previsto na tabela SUS. Não foram encontrados procedimentos no SIGTAB com o termo forâmen oval. O dispositivo necessário para o fechamento do FOP tem custo aproximado de R\$ 22.000,00. O fechamento cirúrgico de CIA septal em crianças e adolescentes no SIGTAP (04.06.01.145-1) é R\$ 9.175,01. E em adultos (04.06.01.053-6) é R\$ 7.445,17
Repercussões no uso de outras tecnologias/recursos	Solicitante informou que o procedimento solicitado possibilita o fechamento percutâneo do FOP em substituição ao tratamento cirúrgico convencional. Não deu, no entanto, mais detalhes: haveria critérios específicos para uso do procedimento percutâneo, ou todos os candidatos migrariam para o novo procedimento? Estes aspectos seriam de grande relevância para a organização deste parecer.
Demanda assistencial e impacto orçamentário	Não foi informado pelo solicitante nada neste sentido. Identificamos (avaliando os últimos 23 anos de internações) uma média de 6,4 casos/ano de internações por comunicação interatrial como diagnóstico principal no HNSC (CID Q21.1); esta média sobe para 12 casos ao ano se considerarmos todo o GHC. A apuração de custos de 1 paciente com o tratamento padrão (cirúrgico) realizado no HNSC foi levantada pela equipe do NATS e; considerando os custos da cirurgia cardíaca, com as horas de bloco cirúrgico, a necessidade de internação hospitalar e cuidados de terapia intensiva; identificamos um custo em torno de R\$40.000 por internação.
Fontes de financiamento e recursos específicos	Este procedimento não tem cadastro SIGTAP e nem está disponível pelo SUS, não tendo portanto uma fonte específica de financiamento. Assim, o custeamento do mesmo se daria através da verba utilizada para custeio geral de material e procedimentos recebida pelo GHC.
Aspectos gerenciais e de capacitação	Segundo solicitante: No Serviço de Hemodinâmica já existem profissionais médicos capacitados para o uso desta tecnologia. Quanto aos demais profissionais (enfermagem / radiologia), visto que é um procedimento percutâneo com processo semelhante a outros já realizados no serviço, também não existe a necessidade de treinamento específico.
Impacto no processo de trabalho	O demandante não enviou nenhuma estimativa do quantitativo de procedimentos por semana, mês ou ano. Também não indicou quantas cirurgias seriam evitadas com o uso do FOP. A inexistência desses dados compromete de forma relevante a quantificação de

assistencial	possíveis gastos, assim como quaisquer economias em termos monetários ao se comparar procedimentos
---------------------	--

V. PARECER

A alegação, do solicitante de que o uso da abordagem transcater poderia evitar cirurgias cardíacas não foi respaldada por evidências em publicações científicas (assim perde força de evidência para tanto), posto que não se encontrou comparação direta entre a estratégia de cirurgia cardíaca aberta e oclusão com o uso de cateteres.

Nenhum artigo recuperado tem comparação direta entre as duas estratégias.

Outro aspecto relevante é que as cirurgias têm indicação em um pequeno subgrupo daqueles com FOP, aqueles que não teriam redução em eventos tromboembólicos centrais a partir do uso de medicamentos.

Considerando este subgrupo e em comparação com a estratégia tratamento medicamentosos, a abordagem transcateter de oclusão de FOP, segundo a literatura avaliada, parece reduzir consistentemente os eventos isquêmicos centrais (AVCs e AITs).

No entanto, o grupo tratado com oclusão do FOP, segundo a literatura analisada, associa-se a maior frequência de FA transitória quando comparado com tratamento medicamentoso isolado.

O demandante não enviou nenhuma estimativa do quantitativo de procedimentos por semana, mês ou ano. Também não indicou quantas cirurgias seriam evitadas com o uso do FOP.

A inexistência desses dados compromete de forma relevante a quantificação de possíveis gastos, assim como quaisquer economias em termos monetários ao se comparar procedimentos.

Sem estes dados que permitiriam avaliar o impacto orçamentário não é possível uma conclusão definitiva.

O que se pode inferir é que:

Em pacientes com FOP (adultos e crianças) que apresentam falha ao tratamento medicamentoso para prevenção de AVC/AIT, a possibilidade de fechamento de FOP com metodologia transcater levaria a um custo adicional (direto) de R\$ 12.824,99 em crianças/adolescentes e de R\$ 14.455,83 em adultos, quando comparada com a abordagem de cirurgia aberta.

Conclusão:

() Recomendada a incorporação da tecnologia

(x) Recomendada a incorporação da tecnologia com as restrições a seguir:

Casos muito bem selecionados de pacientes com FOP que apresentassem falha ao tratamento medicamentoso para prevenção de AVC/AIT, a possibilidade de fechamento de FOP com metodologia transcater. Lembrando, no entanto que haveria um aumento de custos diretos de R\$ 12.824,99 em crianças/adolescentes e de R\$ 14.455,83 em adultos (se compararmos com a abordagem de cirurgia aberta para estes casos).

() Não recomendada a incorporação da tecnologia

VI. REFERÊNCIAS

Saver, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med 2017;377:1022-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1610057

Mas, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.DOI: 10.1056/NEJMoa1705915.

Ntaios, et al. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49:412-418. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020030.

Cifarelli, et al. Long-term outcome of transcatheter patent foramen ovale closure in patients with paradoxical embolism. *International Journal of Cardiology*. 2010; 141:304 – 310.

Van Bardeleben, et al. Long term follow up after percutaneous closure of PFO in 357 patients with paradoxical embolism: Difference in occlusion systems and influence of atrial septum aneurysm. *International Journal of Cardiology*. 2009; 134: (2009) 33 – 41.

Vaduganathan et al. Patent Foramen Ovale Closure for Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke: Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Med*. 2018; 131(5):575-577. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.027

Homma et al. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke*. 1997; 28(12):2376-81. doi: 10.1161/01.str.28.12.2376.

Devuyst et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* . 1996;47(5):1162-6. doi: 10.1212/wnl.47.5.1162.