



ARTIGO ORIGINAL

## Papel do ecocardiograma transesofágico na avaliação e orientação terapêutica dos doentes com evento cerebral isquémico agudo até aos 65 anos de idade

António Gaspar\*, Isabel Silva, António Costeira Pereira, Nuno Salomé, José António Mariz, Aida Brandão, Francisco Fernandes, Alda Simões, Alberto Salgado, Adelino Correia

Serviço de Cardiologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

Recebido a 30 de novembro de 2010; aceite a 29 de março de 2011

### PALAVRAS-CHAVE

Fonte embólica cardíaca;  
Ecocardiograma transesofágico;  
Hipocoagulação oral

### Resumo

**Introdução:** O acidente vascular cerebral (AVC) isquémico é a principal causa de morte em Portugal, estimando-se que cerca de 30 a 50% dos casos sejam de etiologia embólica cardíaca. O ecocardiograma transesofágico (ETE) tem assumido um papel cada vez mais importante na identificação de potenciais fontes cardíacas de embolização. No entanto, o seu papel na orientação terapêutica tem sido mais controverso.

**Objectivos:** Analisar os dados obtidos pelo ETE na avaliação diagnóstica dos doentes internados com AVC, assim como a influência dos mesmos na orientação terapêutica.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de doentes com AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) até aos 65 anos, sem diagnóstico após ecodoppler dos vasos do pescoço, electrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico (ETT), submetidos à realização de ETE entre 1992 e 2009. Relativamente aos achados do ETE, foram considerados como potenciais fontes embólicas os seguintes diagnósticos: defeito do septo interauricular (SIA) ou comunicação interauricular; *foramen ovale* patente (FOP); aneurisma do SIA (ASIA); vegetação; trombo intracavitário; tumor; placas aórticas > 2 mm (aorta ascendente e arco).

**Resultados:** Foram avaliados 294 doentes com idade média de 45 anos, sendo 56,8% do sexo masculino. O ETE diagnosticou potenciais fontes embólicas cardíacas em 36,7% dos casos, sendo o FOP e o ASIA os diagnósticos mais frequentes. Ao longo do período avaliado, verificou-se um aumento do número de exames realizados assim como do número de diagnósticos, principalmente de FOP e ASIA. Quando comparados os doentes com achado diagnóstico no ETE com os restantes, verificou-se que os primeiros eram mais idosos e mais frequentemente medicados com hipocoagulação oral. Através de análise multivariada, a presença de um achado diagnóstico no ETE foi confirmada como preditor independente da instituição de hipocoagulação oral (OR = 2,48; IC 95%: 1,42-4,34; p = 0,001).

\*Autor para correspondência.

Correio electrónico: antoniog80@portugalmail.com (A. Gaspar).

*Conclusão:* Na população avaliada, o ETE revelou-se útil na pesquisa de potenciais fontes embólicas cardíacas e influenciou a subsequente orientação terapêutica.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

#### KEYWORDS

Cardioembolic source;  
Transesophageal  
echocardiogram;  
Oral anticoagulation

### Role of transesophageal echocardiography in the assessment and therapeutic management of patients with acute ischemic cerebral events before the age of 65

#### Abstract

*Introduction:* Ischemic stroke is the leading cause of mortality in Portugal, with around 30 to 50% of cases being of cardioembolic etiology. Transesophageal echocardiography (TEE) has assumed growing importance in the detection of cardiac sources of embolism. However, there is controversy regarding the implications of TEE findings for the therapeutic approach to patients with ischemic stroke.

*Objectives:* To analyze TEE findings in the diagnostic work-up of patients with ischemic cerebral events and to determine their influence on therapeutic strategy.

*Methods:* We retrospectively studied patients with stroke or transient ischemic attack (TIA) before the age of 65, of no apparent cause after carotid ultrasound, electrocardiogram and transthoracic echocardiography, who underwent TEE between 1992 and 2009. The following diagnoses on TEE were considered as potential embolic sources: atrial septal defect; patent foramen ovale (PFO); atrial septal aneurysm (ASA); vegetations; tumors; intracavitary thrombi; and aortic plaques >2 mm (ascending aorta and arch).

*Results:* We analyzed 294 patients, mean age 45 years, 56.8% men. TEE revealed a potential cardioembolic source in 36.7% of the patients, PFO and ASA being the most frequent. Throughout the period considered, there was an increase in the number of exams performed, as well as in diagnoses, mainly PFO and ASA. Comparison of patients with and without a diagnosis on TEE showed that the former were older and were more often prescribed oral anticoagulation. By multivariate analysis, the presence of a positive TEE finding was shown to be an independent predictor of treatment with oral anticoagulation (OR=2.48; CI 95%: 1.42-4.34; p=0.001).

*Conclusion:* In the population under analysis, TEE was useful in identifying potential cardioembolic sources and influenced the therapeutic strategy.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

O AVC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo<sup>1</sup>. Em Portugal, de acordo com a Sociedade Portuguesa de AVC (SPAVC), é actualmente a principal causa de mortalidade, estimando-se que vitime duas a três pessoas a cada hora<sup>2</sup>.

Estima-se que cerca de 80% dos AVC's sejam de natureza isquémica, dos quais aproximadamente 30 a 50% de etiologia embólica cardíaca<sup>3-5</sup>.

Na pesquisa de fonte embólica cardíaca, o ETE demonstrou ser superior ao ecocardiograma transtorácico (ETT), nomeadamente pela melhor visualização das estruturas cardíacas posteriores (aurícula esquerda, apêndice auricular esquerdo) e aorta torácica, que constituem importantes fontes cardíacas de embolização sistémica<sup>6,7</sup>. Após o reconhecimento da superioridade diagnóstica do ETE, alguns autores ainda questionaram a utilidade do ETE para a orientação terapêutica dos doentes com AVC ou AIT<sup>8</sup>. Pelo contrário, estudos mais recentes evidenciaram uma influência do ETE na definição da estratégia terapêutica<sup>4,9</sup>. Após um evento isquémico cerebral, as opções terapêuticas a longo prazo têm sido a hipocoagulação ou anti-agregação plaquetária, sendo que esta última pode ainda ser simples

ou dupla. Atendendo aos diferentes perfis risco/benefício das terapêuticas disponíveis, o tratamento escolhido deve permitir a maior protecção possível para o menor risco hemorrágico associado. No entanto, deve ser salientado que ainda existe controvérsia sobre o tratamento mais adequado em certas situações, como as placas complexas de ateroma na aorta e o *foramen ovale* patente (FOP), para os quais ainda não existem estratégias terapêuticas baseadas na evidência<sup>4</sup>. Assim alguns achados diagnósticos do ETE são ainda de significado incerto quanto à orientação terapêutica.

Considerando Portugal, identificam-se dois estudos, nomeadamente de Sofia Cabral et al. e Ana Timóteo et al., abordando o papel do ETE na avaliação diagnóstica dos doentes com eventos isquémicos, com resultados indo de encontro com os dos principais autores<sup>10,11</sup>. No entanto, nenhum deles abordou a influência dos achados do ETE na subsequente orientação terapêutica dos doentes.

## Objectivos

Propusemo-nos analisar os doentes com história de AVC e/ou AIT até aos 65 anos de idade e sem causa aparente

após realização de ecodoppler dos vasos do pescoço (ou outro exame avaliando as artérias carótidas), ECG e ETT, submetidos à ETE para pesquisa de fonte embólica cardíaca. Foram caracterizados os achados ecocardiográficos evidenciados por ETE (não vistos ou incertos após ETT) e a influência destes na subsequente orientação terapêutica, através da comparação entre os doentes com potencial fonte embólica detectada no ETE e os restantes.

## Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo avaliando 294 doentes submetidos a ETE entre 1992 e 2009 (período de 18 anos) no Laboratório de Ecocardiografia do Hospital de Braga, para pesquisa de fonte embólica cardíaca no contexto de estudo etiológico de AVC e/ou AIT. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico confirmado de AVC e/ou AIT (através de imagiologia e/ou clínica) e idade inferior a 65 anos. Foram considerados critérios de exclusão a ocorrência de fibrilhação auricular (identificada através de ECG ou monitorização electrocardiográfica), a presença de estenose superior a 50% numa artéria carótida (evidenciada por ecodoppler carotídeo, angiografia ou angioressonância, sendo que todos os doentes realizaram pelo menos um destes exames de diagnóstico) e a presença de um achado claramente diagnóstico no ETT. Relativamente ao ETT, certos achados (suspeita de FOP, aneurisma do SIA, ...) careciam de confirmação, motivando a realização de ETE.

Através da consulta do processo clínico informatizado e/ou em papel, foram colhidos dados demográficos, clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos.

Todos os ETE foram realizados no Laboratório de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital de Braga. Os equipamentos foram sendo substituídos ao longo do período em estudo (de 1992 a 2009). Os ecógrafos utilizados foram, por ordem cronológica: *Hewlet Packard Sonos 2000*; *Acuson Sequoia C256* e *Philips iE33* (o mais recente, em utilização desde 2007, juntamente com a sonda do modelo S7-2 omni).

Todos os exames foram realizados com o doente em decúbito lateral esquerdo e após um jejum de 6 horas. Para maior conforto do doente, era habitualmente administrada uma dose de 5 mg de diazepam por via sublingual e utilizado gel de lidocaína para introdução da sonda na orofaringe. A pesquisa de *shunts* intracardíacos era auxiliada pela injeção endovenosa de soro agitado, durante a manobra de Valsalva.

Relativamente aos achados do ETE, foram considerados como potenciais fontes embólicas os seguintes diagnósticos (com as respectivas definições quando pertinente):

- Defeito do septo interauricular (SIA) ou comunicação interauricular (CIA) - qualquer solução de continuidade do SIA;
- *Foramen ovale* patente (FOP) - presença de *shunt* (fluxo) interauricular, ao nível da *fossa ovalis*, na aparente ausência de solução de continuidade a este nível, ou presença de solução de continuidade característica de FOP - em forma de «túnel», demonstrado por Doppler e/ou teste com soro agitado (soro injectado através de uma veia do membro superior, idealmente do cotovelo,

com passagem, após manobra de Valsalva, de pelo menos 1 bolha para a aurícula esquerda, em três ciclos cardíacos após opacificação da aurícula direita)<sup>12</sup>;

- Aneurisma do SIA (ASIA) - excursão da porção média do SIA de pelo menos 10 mm para além do plano do SIA (habitualmente para uma ou outra aurícula, de acordo com as variações das pressões auriculares ao longo do ciclo cardíaco)<sup>13</sup>;
- Vegetação;
- Trombo intracavitário;
- Tumor;
- Placas aórticas > 2 mm (aorta ascendente e arco) - definiu-se esta dimensão por não existir uma quantificação mais precisa do tamanho das placas acima dos 2 mm; no entanto, embora as placas > 4 mm tenham sido mais fortemente associadas a eventos isquémicos cerebrais, as placas de dimensões inferiores também foram associadas a um risco aumentado de AVC/AIT<sup>14</sup>.

## Análise estatística

O teste de  $\chi^2$  foi usado para comparar variáveis categóricas (expressas em percentagem). As variáveis contínuas (expressas em média  $\pm$  desvio padrão) foram comparadas com o teste *t* de Student, quando apresentavam distribuição normal, ou com o teste de Mann-Whitney, quando assim não acontecia. Foi realizada uma análise multivariada por regressão logística para identificar as variáveis independentemente associadas à instituição de hipocoagulação oral. Foi considerada significância estatística quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

As características basais dos doentes submetidos a ETE encontram-se na Tabela 1.

A idade média dos doentes foi de  $45 \pm 10$  anos; sendo 56,8% do sexo masculino. O evento isquémico foi AVC em 80,6% dos doentes. Quando considerados os factores de risco cardiovascular (diabetes *mellitus*, hipertensão, dislipidemia e tabagismo), constatou-se que 61,2% dos doentes possuíam pelo menos um desses factores, sendo a hipertensão o mais prevalente (em 32,7% dos pacientes).

Os achados do ETE encontram-se discriminados na Tabela 2.

Uma potencial fonte embólica foi identificada no ETE em 36,7% dos doentes avaliados. Os achados mais frequentes foram o FOP (20,1%) e o ASIA (16,7%), sendo que foram encontrados em simultâneo em 10,5% dos doentes.

Quando dividido o período considerado em dois, observou-se um aumento significativo do número de exames realizados (85 *versus* 209), assim como da percentagem de exames com diagnóstico de potencial fonte embólica, principalmente através de um aumento de casos de FOP e ASIA.

Quando considerados especificamente os doentes com FOP ( $n = 59$ ), constatou-se que 52,5% apresentavam também ASIA e 13,6% foram orientados para encerramento percutâneo. Três quartos destes últimos apresentavam também ASIA e a maioria foi orientada nos últimos cinco anos do período avaliado.

Tabela 1 Características basais dos doentes submetidos a ETE	
	n = 294
Idade média (anos $\pm$ desvio padrão)	45 $\pm$ 10
Sexo masculino (%)	56,8
AVC (%)	80,6
Factores de risco cardiovascular:	
Hipertensão (%)	32,7
Diabetes <i>mellitus</i> (%)	11,2
Dislipidemia (%)	27,9
Tabagismo (%)	26,2
Antecedentes cardiovasculares:	
EAM/Angor prévio (%)	3,1
AVC/AIT prévio (%)	13,3
Doença arterial periférica (%)	2

AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; EAM: enfarte agudo do miocárdio.

Tabela 2 Fontes embólicas detectadas no ETE	
Diagnóstico	% da população total (n = 294)
Defeito do septo interauricular	7,8
<i>Foramen Ovale</i> Patente	20,1
Aneurisma do septo interauricular	16,7
Vegetação	0,7
Tumor	0
Trombo	2,4
Placas de ateroma	10,5
Diagnóstico de potencial fonte embólica	36,7
Mais de que um diagnóstico	13,9

Tabela 3 Características basais e orientação terapêutica de acordo com os achados do ETE	ETE diagnóstico	ETE não diagnóstico	p
	(n = 108)	(n = 186)	
AVC (%)	84,3%	78,5%	0,28
Sexo masculino (%)	56,5	57	1
Idade (anos $\pm$ desvio padrão)	47 $\pm$ 10	43 $\pm$ 10	0,008
Factores de risco cardiovascular:			
Hipertensão (%)	38,3	30,2	0,2
Diabetes <i>mellitus</i> (%)	11,2	11,5	1
Dislipidemia (%)	26,2	29,7	0,6
Tabagismo (%)	26,2	26,9	1
$\geq 1$ FRCV (%)	67,3	59,3	0,2
Antecedentes cardiovasculares:			
Angor/EAM prévio (%)	2,9	3,3	1
AVC/AIT prévio (%)	17	11,4	0,2
Tratamento instituído			
Hipocoagulação oral (%)	37,4	20,4	0,002
Anti-agregação plaquetária (%)	63,4	80,4	0,002
Dupla anti-agregação plaquetária (%)	10,3	6	0,25

AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; EAM: enfarte agudo do miocárdio; FRCV: factores de risco cardiovascular.

Foram comparados os doentes com um achado positivo no ETE (doentes ETE positivo, não observado ou incerto por ETT) com os restantes (ver Tabela 3). Os doentes ETE positivo eram mais idosos, não se evidenciando diferenças significativas quanto às restantes principais características basais. Verificou-se que os doentes ETE positivo eram mais frequentemente orientados para hipocoagulação oral. A análise multivariada por regressão logística, com ajuste para os potenciais confundidores, permitiu mesmo identificar a presença de um achado positivo no ETE como preditor independente da instituição de hipocoagulação oral (ver Tabela 4). Nos doentes avaliados, tinha sido identificada uma contra-indicação para a hipocoagulação em apenas um doente (por antecedente de hemorragia intra-craniana).

Tabela 4 Preditores independentes para a instituição de hipocoagulação oral			
	OR	IC 95%	p
Idade	0,96	0,93-0,99	0,008
ETE diagnóstico	2,48	1,42-4,34	0,001

ETE: ecocardiograma transesofágico; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; OR: *odds ratio*. Ajustado para a idade, tipo de evento isquémico, antecedentes cardiovasculares.

## Discussão

Na população avaliada, foi identificada no ETE uma potencial fonte embólica cardíaca em 36,7% dos doentes. Os achados mais frequentes foram o FOP e o ASIA (20,1 e 16,7%, respectivamente), verificando-se frequentemente a associação de ambas as anomalias (em 10,5% dos doentes). Os nossos resultados vão assim de encontro com os de vários estudos sobre o mesmo tema, incluindo os mais recentes<sup>2,15</sup>.

Ao longo do período considerado, verificou-se um aumento significativo do número de exames realizados e também de diagnósticos de potenciais fontes embólicas cardíacas (em termos relativos e absolutos), nomeadamente através da detecção de um maior número de casos de FOP e ASIA. Estes resultados são concordantes com os de Timóteo et al. e reflectem por um lado a grande divulgação e maior facilidade de acesso do ETE como método de rastreio de potenciais fontes cardíacas de embolização sistémica, mas também a maior acuidade diagnóstica para certas anomalias (principalmente FOP e ASIA), através tanto da melhoria dos ecógrafos e sondas disponíveis como da metodologia utilizada<sup>10</sup>.

O significado de muitos dos achados do ETE (particularmente o FOP, o ASIA e as placas de ateroma aórtico), no que diz respeito ao papel causal do AVC/AIT tem sido alvo de controvérsia<sup>9,15-17</sup>. Assim, o tratamento ideal na prevenção secundária de AVC/AIT nesses doentes, tem sido largamente debatido, nomeadamente nos doentes com FOP ou ateroma aórtico. Embora recomendações recentes privilegiem os anti-agregantes em detrimento da hipocoagulação oral nos doentes com AVC criptogénico e FOP, estas não deixam de sublinhar que a recomendação não é forte, sendo na verdade mais uma sugestão, devido à existência de dados conflituosos<sup>18</sup>. Similarmente, não existe nenhum estudo aleatorizado avaliando a terapêutica antitrombótica nos doentes com placas de ateroma aórtico, sendo que as recomendações actuais favorecem, de forma geral, a anti-agregação plaquetária, reservando a hipocoagulação oral para as placas móveis do arco aórtico<sup>18</sup>.

No nosso estudo, a presença de um dos achados predefinidos como potencial fonte embólica, revelou-se um preditor independente da instituição de hipocoagulação oral (OR = 2,48; IC 95%: 1,42-4,34; p = 0,001). Este resultado vai de encontro ao de outros autores que também evidenciaram uma influência dos achados do ETE na subsequente estratégia terapêutica escolhida, principalmente nos doentes jovens<sup>4,19</sup>.

Na população avaliada, os resultados do ETE levaram ainda a um procedimento de encerramento percutâneo de FOP em oito doentes (13,6% dos doentes com FOP). Embora estes procedimentos tenham vindo a multiplicar-se, os dados favorecendo uma estratégia invasiva são escassos<sup>18</sup>. Foram recentemente apresentados os resultados do estudo CLOSURE I, primeiro estudo randomizado comparando encerramento percutâneo de FOP e tratamento médico na prevenção secundária do AVC/AIT, que não evidenciou superioridade do encerramento percutâneo<sup>20</sup>. Outros estudos aleatorizados avaliando esta problemática encontram-se actualmente em curso e trarão novas informações, nomeadamente os estudos CLOSE, PC, RESPECT e REDUCE.

Uma vez que o presente estudo abrange um período de 18 anos (de 1992 a 2009), deve ser lembrado que as terapêuticas descritas não reflectem propriamente as terapêuticas actualmente recomendadas mas antes uma espécie de síntese das diferentes terapêuticas tidas como mais adequadas em determinado tempo e para determinado paciente. Assim devemos ter em conta as várias modificações ocorridas ao longo do tempo, relativamente à evidência e recomendações disponíveis para a orientação terapêutica destes doentes, que tem sido alvo de muito incerteza ao longo dos últimos 20 anos.

Assim no período avaliado e apesar das incertezas ou controvérsias quanto ao tratamento mais adequado para determinadas anomalias, constatou-se que os achados do ETE tiveram uma influência na definição da estratégia terapêutica, confirmando o papel importante de ETE no âmbito do AVC/AIT em doentes jovens.

## Limitações

Algumas limitações devem ser tidas em conta na interpretação do presente estudo. Tratando-se de um estudo retrospectivo e não-aleatorizado conduzido num único centro, os resultados podem ter sido influenciados por factores confundidores identificados e não identificados. Devido a uma impossibilidade em melhor quantificá-lo através dos registos, o tamanho considerado para as placas de ateroma na aorta (> 2 mm) não correspondeu ao tamanho globalmente aceite como mais significativo para o risco de embolização<sup>14,21</sup>. No entanto e apesar desta limitação, deve salientar-se que os resultados referentes às placas de ateroma na aorta não diferiram dos achados de outros autores<sup>10</sup>.

## Conclusões

No presente estudo, onde foram avaliados doentes até aos 65 anos, com AVC ou AIT e sem causa aparente após realização de ECG, ecodoppler dos vasos do pescoço e ETT, o ETE permitiu a identificação de potenciais fontes embólicas cardíacas num grande número de pacientes.

Verificou-se ainda que os achados do ETE influenciaram de forma independente a escolha da estratégia terapêutica (hipocoagulação oral ou anti-agregação plaquetária), reforçando ainda mais o papel do ETE na avaliação dos doentes jovens com AVC/AIT sem causa aparente após realização de ECG e ecodoppler dos vasos do pescoço.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
2. SPAVC. 2006. <http://www.spavc.org/engine.php?cat=59> (consultado Nov 2010).

3. Morgenstern L, Kasner S. Cerebrovascular disorders. Em: *Medicine Neurology: IV. WebMD Scientific American*. 2002. p. 1-15.
4. Wolber T, Maeder M, Atefy R, et al. Should routine echocardiography be performed in all patients with stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16:1-7.
5. Ulrich JN, Hesse B, Schuele S, et al. Single-vessel versus multivessel territory acute ischemic stroke: value of transesophageal echocardiography in the differentiation of embolic stroke. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:1165-9.
6. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, et al. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:66-72.
7. Reynolds HR, Tunick PA, Kronzon I. Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with stroke. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18:340-5.
8. Warner MF, Momah KI. Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia. Is it really necessary? *Arch Intern Med*. 1996;156:1719-23.
9. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysm: a prospective, long-term study. *Am Heart J*. 2000;139:149-52.
10. Timóteo A, Branco L, Galrinho A, et al. Pesquisa de fonte embólica cardíaca por ecocardiografia transesofágica: revisão da experiência de 12 anos. *Rev Port Cardiol*. 2007;26:993-1006.
11. Cabral S, Oliveira F, Pereira S, et al. Transesophageal echocardiography in the assessment of patients presenting with ischemic cerebral events without previous evidence of a cardiac source of emboli. *Rev Port Cardiol*. 2001;20:247-58.
12. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol*. 1996;77:1202-9.
13. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 187.
14. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994;331:1474-9.
15. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, et al. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicenter study. *Eur Heart J*. 2001;22:261-8.
16. Serafini O, Misuraca G, Greco F, et al. Prevalence of structural abnormalities of the atrial septum and their association with recent ischemic stroke or transient ischemic attack: echocardiographic evaluation in 18631 patients. *Ital Heart J Suppl*. 2003;4:39-45.
17. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:440-5.
18. Albers G, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:630S-669S.
19. Harloff A, Handke M, Reinhard M, et al. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:859-64.
20. Furlan A. The CLOSURE I Trial. Results presented at: American Heart Association 2010 Scientific Sessions; Nov 13-17; Chicago 2010.
21. Accadia M, Ascione L, Tartaglia PF, et al. Aortic atheroma: an unknown source of ischemic stroke. *Minerva Cardioangiol*. 2002;50:53-61.