

Identificação de preditores de fibrilhação auricular paroxística em doentes com AVC isquémico de causa indeterminada

Carolina Pavão¹, Gustavo Cordeiro², Luís Cunha²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Unidade de AVC, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Portugal

Carolina Maria Costa Pavão
Rua Diogo Castilho, Lote 12, R/C
3000-140 Coimbra - Portugal

carolina.mcpavao@gmail.com

Índice

Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
<i>Abstract</i>	6
Introdução.....	8
Métodos.....	10
A. População em estudo.....	10
B. Variáveis Clínicas.....	10
C. <i>Follow-up</i>	12
D. Análise Estatística.....	12
Resultados.....	13
A. Doentes incluídos no estudo.....	13
B. Caracterização População.....	13
C. Preditores independentes de identificação de FA.....	17
D. Identificação de FA durante o período de <i>follow-up</i>	17
Discussão.....	19
Conclusão.....	22
Agradecimentos.....	23
Referências.....	24
Anexos.....	28

Abreviaturas

AVC: Acidente Vascular Cerebral

TC: Tomografia Computarizada

RM: Ressonância Magnética

FA: Fibrilhação Auricular

FAP: Fibrilhação Auricular Paroxística

AE: Aurícula Esquerda

AEE: Apêndice Auricular Esquerdo

ETT: Ecocardiograma Transtorácico

ETE: Ecocardiograma Transesofágico

HTA: Hipertensão Arterial

DM: Diabetes Mellitus

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

DAP: Doença Arterial Periférica

ACA: Artéria Cerebral Anterior

ACM: Artéria Cerebral Média

ACP: Artéria Cerebral Posterior

VB: Vértebro-Basilar

ACi: Artéria Carótida Interna

LACI: *Lacunar Infarct*

PACI: *Partial Anterior Circulation Infarct*

TACI: *Total Anterior Circulation Infarct*

POCI: *Posterior Circulation Infarct*

ESSV: Extrassístole Supraventricular

Resumo

Introdução: Uma percentagem expressiva de AVCs isquémicos (entre 30 e 40%, de acordo com diferentes séries) persiste sem causa identificada, apesar da investigação exaustiva. Um dos possíveis responsáveis é a fibrilhação auricular paroxística (FAP), muitas vezes indetectável em exames de rotina. O nosso estudo tem como objetivo identificar preditores independentes clínicos, electrofisiológicos e imagiológicos da FAP numa população de doentes com AVC de causa indeterminada.

Métodos: Estudo de coorte histórico que incidiu sobre uma população de doentes com AVC isquémico, admitidos no serviço de neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra (CHUC) no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2011 e 30 de Junho de 2013 e, que receberam a classificação etiológica de «indeterminado» no momento da alta hospitalar. Excluíram-se os doentes que faleceram, aqueles que não foi possível acompanhar em consulta durante todo o período de *follow-up* do estudo (6 meses) e os que foram reclassificados após revisão do processo hospitalar por neurologista vascular.

Resultados e discussão: Foram incluídos 191 doentes com uma média de idades de 72,7 anos (DP: 12.2), 92 (48.2%) do sexo masculino, tendo sido identificada FAP em 56 (29.3%). Assumiram-se como preditores independentes de deteção de FAP as seguintes variáveis: Idade (OR 1.34; IC 95%: 1.09 – 1.65; $p < 0.05$), recorrência de AVC (OR 4.53; IC 95%: 1.50 – 14.44; $p < 0.05$), presença de dilatação (OR 14.00; IC 95%: 1.56 – 12.20; $p < 0.05$) e auto-contraste na aurícula e apêndices auriculares esquerdos (OR 11.07; IC 95%: 4.30 – 8.65; $p < 0.05$).

Conclusão: Em doentes com AVC de causa indeterminada, a idade, a dilatação da AE, e a presença de auto-contraste na AE e/ou AAE e a recorrência precoce revelaram ser preditores independentes de deteção de FAP.

*Identificação de preditores clínicos de fibrilhação auricular paroxística,
em doentes com AVC isquémico de causa indeterminada*

Palavras-chave: AVC isquémico indeterminado, fibrilhação auricular paroxística,
follow-up, cardioembolismo

Abstract

Background A significant proportion of ischemic strokes (30 to 40%, according to different series) persists with undetermined etiology, despite an exhaustive investigation. One possible cause is paroxysmal atrial fibrillation (FAP), that is often undetectable in routine examinations. Our study aims to identify clinical, electrophysiological and imaging independent predictors of FAP in a population of patients with stroke of an undetermined cause.

Methods: This historical cohort study focused on a population of patients with ischemic stroke, classified as «undetermined» at the time of hospital discharge, and admitted to the neurology department of the Centro Hospital e Universitário de Coimbra between the 1st of January of 2011 and the 30th of June 2013. We excluded patients who died, those who have not been able to be evaluated in consultation during the follow-up period of the study (6 months) and those who were reclassified after review of the clinical files by vascular neurologist.

Results and discussion: We included 191 patients, mean age 72,7 years (DP: 12.2), 92 (48.2%) male and FAP was identified in 56 (29.3%) during the six-month follow-up period. The following variables were independent predictors of PAF detection: age (OR 1.34; IC 95%: 1.09 – 1.65; $p < 0.05$), stroke recurrence (OR 4.53; IC 95%: 1.50 – 14.44; $p < 0.05$), presence of left atrial dilation (OR 14.00; IC 95%: 1.56 – 12.20; $p < 0.05$) and “smoke” in left atrium (LA) / left atrial appendage (LAA) (OR 11.07; IC 95%: 4.30 – 8.65; $p < 0.05$).

Conclusion: In patients with stroke of undetermined cause, age, left atrium dilation, the presence of “smoke” in the LA and /or LAA and early recurrence were found to be independent predictors of FAP detection.

*Identificação de preditores clínicos de fibrilhação auricular paroxística,
em doentes com AVC isquémico de causa indeterminada*

Keywords: Undetermined ischemic stroke, paroxysmal atrial fibrillation, follow-up,
cardioembolism

Introdução

O acidente vascular cerebral está associado a uma elevada taxa de mortalidade e morbidade¹. Cerca de 85% dos AVCs têm uma causa isquémica, por oclusão trombótica ou embólica de um vaso². Os restantes resultam de uma hemorragia intracerebral espontânea^{2,3}.

A identificação do mecanismo e etiologia do AVC isquémico é de importância crucial na definição da prevenção secundária adequada.^{4,5} A classificação etiológica TOAST, apesar de algumas limitações, é a mais utilizada na prática clínica. É constituída por cinco subgrupos: *1- doença aterotrombótica de grandes vasos, 2- cardioembolismo 3- oclusão de pequenos vasos, 4- outras etiologias determinadas 5- indeterminada.*⁶ O diagnóstico é baseado na integração de dados clínicos e exames complementares de diagnóstico (análises laboratoriais, ultrassonografia cerebrovascular, electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e/ou transesofágico, TC e/ou RM encefálica com exploração vascular).⁶ Contudo, 30 a 40% dos AVCs isquémicos são classificados como indeterminados, apesar da extensa investigação clínica e realização de testes diagnósticos.^{7,8}

A FA é a arritmia cardíaca mais comum⁹ e resulta de uma contração auricular desorganizada, com consequente deterioração da sua função.¹⁰ Nesta patologia o estímulo elétrico que inicia o ciclo cardíaco é, frequentemente, gerado em focos ectópicos localizados nas veias pulmonares.¹¹ A alteração da funcionalidade auricular contribui para a estase na aurícula e apêndice auricular esquerdos, resultando na formação de trombo.^{10,12} A prevalência da FA aumenta com a idade, sendo 0,5% aos 50-59 e 8,8% aos 80-89 anos.¹⁰ É classificada em paroxística, persistente ou permanente, apresentando as duas primeiras um padrão recorrente. A forma paroxística distingue-se da persistente, na medida em que os episódios intermitentes resolvem espontaneamente, duram menos de 7 dias e, muito frequentemente, menos de 48h.¹³ Embora ainda seja controverso, admite-se que se trate de uma doença que se

auto-promove, na qual a remodelação progressiva eletrofisiológica e anatómica na aurícula desempenha um papel na sua perpetuação.¹⁴ Este facto poderá explicar a evolução, que frequentemente ocorre, da forma paroxística para a persistente ou permanente.¹³

A prevalência da fibrilhação auricular paroxística está, possivelmente, subestimada na medida em que os estudos epidemiológicos se baseiam em episódios sintomáticos e a FAP assintomática, é comum.^{15,16} Admite-se que possa compreender 4 a 29% de todos os episódios de FA observados pelos clínicos a nível hospitalar e cuidados primários.⁷

A FAP é hoje reconhecida como um dos agentes implicados na etiologia de um número não negligenciável de AVCs classificados como indeterminados. De fato, estudos recentes referem que em cerca de 25% dos doentes com AVC isquémico de causa indeterminada foi identificada FAP.⁷

É possível determinar o risco de tromboembolismo, em contexto de FA, recorrendo ao score CHA₂DS₂VASc.¹⁷ Globalmente é cerca de 1.5% aos 50 anos e 24% aos 80 anos.¹

Apesar de alguns estudos recentes, não estão ainda estabelecidas as variáveis que se associam a uma maior probabilidade de identificação de FAP em doentes com AVC de causa indeterminada.

O nosso estudo tem como objetivo identificar os preditores independentes clínicos, eletrofisiológicos e imagiológicos da FAP numa população de doentes com AVC de causa indeterminada.

Métodos

A. População em Estudo

Este estudo de coorte histórico incidu sobre uma população de doentes com AVC isquémico, admitidos no serviço de neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra (CHUC) no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2011 e 30 de Junho de 2013 e, que receberam a classificação etiológica «indeterminado» no momento da alta hospitalar. Para seleção dos doentes foi executada uma pesquisa no SGIC recorrendo às seguintes expressões: «AVC isquémico indeterminado» e «AVC isquémico; etiologia indeterminada». Excluíram-se os doentes que faleceram, aqueles que não foi possível acompanhar em consulta durante todo o período de *follow-up* do estudo (6 meses) e os que foram reclassificados após revisão do processo hospitalar por neurologista vascular.

B. Variáveis Clínicas

Os dados clínicos (antecedentes pessoais, laboratoriais e imagiológicos) foram recolhidos por consulta de instrumento de registo específico do departamento de neurologia do CHUC, preenchido à data de internamento do doente por neurologista vascular (ver Anexo A). O diagnóstico final foi confirmado por consulta de carta de alta. Recolhemos informação correspondente às seguintes variáveis: idade, género, alcoolismo, tabagismo (associámos consumo atual e prévio), hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémia, insuficiência cardíaca congestiva, obesidade, doença arterial periférica, doença coronária (considerando antecedentes de angina de peito e enfarte agudo do miocárdio), implantação de *pacemaker*, e a sua recorrência. Avaliámos, de igual modo, a presença dos seguintes fármacos na lista de medicamentos cumpridos pelos doentes: Beta-bloqueantes, cardiotónicos e outros antiarrítmicos. A diferenciação dos grupos farmacológicos foi feita com base na classificação

estipulada pelo Infarmed (3.2.- Antiarrítmicos: 3.2.1. Bloqueadores dos canais de sódio (Classe I), 3.2.1.1. Classe Ia (tipo quinidina), 3.2.1.2. Classe Ib (tipo lidocaína), 3.2.1.3. Classe Ic (tipo flecainida); 3.2.2. Bloqueadores adrenérgicos beta (Classe II); 3.2.3. Prolongadores da repolarização (Classe III); 3.2.4. Bloqueadores da entrada de cálcio (Classe IV); 3.2.5. Outros antiarrítmicos). Foi recolhida também informação relevante dos seguintes exames complementares: ultrassonografia cerebrovascular, (no que respeita à presença ou ausência de placas regulares ou irregulares nas artérias carótidas internas), ecocardiograma transtorácico/ ecocardiograma transesofágico - ETT/ETE (nomeadamente a presença de placas na aorta, auto-contraste na AE/AEE, dilatação da AE, estado funcional do ventrículo esquerdo- com/sem disfunção), ECG (presença de ESSV), ECG Holter (utilização dos termos descritos no relatório médico «muito frequentes» ou «pouco frequentes» para caracterização das ESSV. Fez se associação das ESSV «raras» com as «pouco frequentes» e das «frequentes» com as «muito frequentes»; esta classificação segue os critérios da *Associação Portuguesa de Arritmologia, Pacing e Eletrofisiologia*: rara- até 10/24h, pouco frequente- até 240/24h, frequente- >240/24h, muito frequente- > 10000/24h) e da TC, em relação às seguintes variáveis: enfarte com localização cortico-subcortical; enfarte prévio com localização cortico-subcortical; presença de hiperdensidade espontânea na artéria que nutre o território sob isquemia aguda; presença de transformação hemorrágica do enfarte. No que diz respeito à avaliação da dilatação da AE, o parâmetro escolhido foi a medição, em *mm*, do diâmetro ântero-posterior. A avaliação desta variável também pode ser feita, utilizando o *cm²* como unidade de medida, contudo decidimos utilizar apenas os dados correspondentes a medições em *mm*, por estar invariavelmente registada nos relatórios médicos do ETT. O valor utilizado como referência para ponto de corte da dilatação foi o estipulado pela *Sociedade Americana de Ecocardiografia*: Mulheres >38 *mm*; Homens >40 *mm*.¹⁸

Por fim, calculámos o CHA₂DS₂VASc a todos os doentes, que é o score de estratificação de risco tromboembólico em doentes com fibrilhação auricular.

C. Follow-up

De acordo com o protocolo do serviço de neurologia do CHUC, é agendada consulta de Risco Vascular um mês após a alta hospitalar aos doentes que sofreram um AVC. A monitorização subsequente é definida em função dos casos concretos, sendo habitual, porém, proceder à reavaliação do doente 3 e 6 meses após o evento vascular. Por conseguinte, os dados e eventos considerados relevantes ocorridos neste período foram registados.

D. Análise Estatística

A nossa análise estatística foi realizada com o SPSS Statistics, versão 22 (SPSS Inc). Procedeu-se à análise univariada, para comparar as variáveis clínicas e demográficas entre a população em que foi diagnosticada FA e aquela que permaneceu indeterminada. Nesta análise utilizámos o teste χ^2 para as variáveis categóricas, o teste *t* Student para as variáveis contínuas e o teste de *MannWhitney* para as variáveis quantitativas não normais (CHA₂DS₂VASc)

Para a identificação de preditores independentes de identificação de FA recorreu-se à análise multivariada, tendo sido realizada uma regressão logística binária com as variáveis que demonstraram significado estatístico na análise univariada ($p < 0.1$). A presença de ESSV no *Holter*, apesar de não ter apresentado significância estatística na análise univariada, foi incluída na regressão logística, devido à sua associação, em outros estudos, com a FAP.¹⁹

Realizámos também uma curva *Kaplan Meier*, para analisar quantos meses, após o AVC isquémico, foi detetada a FA.

Considerámos com significância estatística todos os resultados com um $p < 0.05$.

Resultados

A. Doentes incluídos no estudo

Do total de 258 doentes classificados com AVC isquémico indeterminado, e após aplicarmos os critérios de exclusão referidos anteriormente, foram selecionados 191 para estudo (Figura 1).

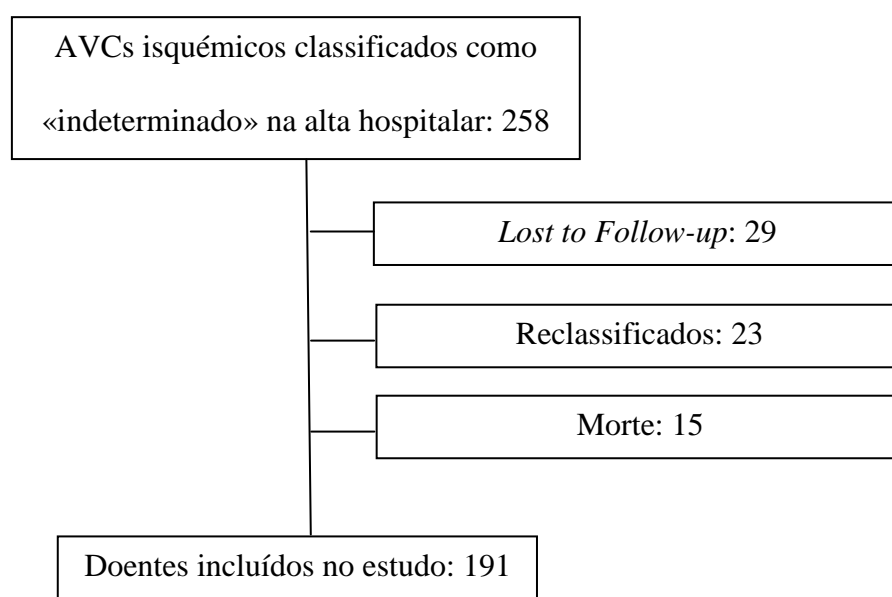


Figura 1 – Algoritmo de seleção dos doentes

B. Caracterização da População

As características da população em estudo estão resumidas em 3 tabelas, que adiante se apresentam. Na Tabela 1 estão sumarizados as variáveis demográficas e antecedentes pessoais; na Tabela 2 estão especificadas as características do AVC, a existência de recorrência e o valor do CHA₂DS₂VASc; por fim na Tabela 3, salientam-se os achados relevantes da investigação diagnóstica complementar, que inclui o período de internamento e de *follow-up*.

Dos 191 doentes estudados, 92 (48.2%) eram do sexo masculino. A média de idades foi de 72,7 anos (DP: 12.2).

Variáveis Demográficas/ Antecedentes	Pop. Total n=191	Pop. Com FA n=56	Pop. Sem FA n=135	P
Idade (anos)	72.7 (12.2)	77.20 (7.4)	70,89 (13,3)	<0.001
Sexo Masculino	92 (48.2%)	18 (32.1%)	74 (54.8%)	0.004
HTA	156 (81.7%)	46 (82.1%)	110 (81.5%)	0.914
DM	51 (26.7%)	14 (25.0%)	37 (27.4%)	0.732
Dislipidemia	98 (51.3%)	25 (44.6%)	73 (54.1%)	0.235
ICC	15 (7.9%)	4 (7.1%)	11 (8.1%)	1.000
Obesidade	20 (10.5%)	4 (7.1%)	16 (11.9%)	0.333
Alcoolismo	13 (6.8%)	3 (5.4%)	10 (7.4%)	0.759
Tabagismo	22 (11.5%)	1 (1.8%)	21 (15.6%)	0.007
DAP	4 (2.1%)	2 (3.6%)	2 (1.5)	0.582
Doença Coronária	22 (11.5%)	8 (14.3%)	14 (10.4%)	0.440
Cardiotónicos	3 (1.6%)	3 (5.4%)	0 (0.0%)	0.024
Antiarrítmicos	15 (7.9%)	10 (17.9%)	5 (3.7%)	0.002
Beta-bloqueantes	27 (14.1%)	11 (19.6%)	16 (11.9%)	0.159
Pacemaker	6 (3.1%)	3 (5.4%)	3 (2.2%)	0.361
AVC Prévio	75 (39.3%)	29 (51.8%)	46 (34.1%)	0.023

Tabela 1. Características da população. Os valores de *P* apresentados correspondem à análise univariada entre as diversas variáveis e a população com FA e sem FA. Os resultados são apresentados como média (DP) ou *n* (%).

Abreviaturas: HTA, hipertensão arterial; DM, diabetes mellitus; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DAP, doença arterial periférica.

Características do AVC	Pop. Total n=191	Pop. Com FA n=56	Pop. Sem FA n=135	P
Lateralidade				
a. Esquerdo	121 (63.7%)	38 (67.9%)	83 (61.9%)	0.439
Território Vascular				
a. ACA	6 (3.1%)	1 (1.8%)	5 (3.7%)	0.051
b. ACM	134 (70.2%)	46 (82.1%)	88 (65.2%)	
c. ACP	27 (14.1%)	8 (14.3)	19 (14.1%)	
d. VB	20 (10.5%)	1 (1.8%)	19 (14.1%)	
e. ACi	4 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (3.0%)	
Bamford				
a. LACI	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0.088
b. PACI	85 (44.5%)	32 (57.1%)	53 (39.3%)	
c. TACI	59 (30.9%)	16 (28.6%)	43 (31.9%)	
d. POCI	46 (24.1%)	8 (14.3%)	38 (28.1%)	
Recorrência (follow-up 6 meses)	8 (4.2%)	6 (3.1%)	2 (1.5%)	0.009
CHA₂DS₂VASc	5 (1.4)	6 (1.0)	5 (2.0)	0.003

Tabela 2. Características da população. Os valores de *P* apresentados correspondem à análise univariada entre as diversas variáveis e a população Com FA e Sem FA. Os resultados são apresentados como média (DP) ou *n* (%).

Abreviaturas: ACA, artéria cerebral anterior; ACM, artéria cerebral média, ACP, artéria cerebral posterior; VB, vértigo-basilar; ACi, artéria carótida interna, LACI, *lacunar infarct*, PACI, *partial anterior circulation infarct*, TACI, *total anterior circulation infarct*, POCI, *posterior circulation infarct*.

Dados da Investigação Complementar	Pop. Total n=191	Pop. Com FA n=56	Pop. Sem FA n=135	P
Ultrassonografia cerebrovascular				
a. Aterosclerose Ausente/Ligeira	160 (83,8%)	48 (85,7%)	112 (83%)	0,639
b. Placas irregulares	31 (16,2%)	8 (14,3%)	23 (17%)	9,639
ETE/ETT				
a. Auto-contraste na AE/AEE	8 (10,1%)	7 (38,9%)	1 (1,6%)	<0.001
b. Dilatação AE	48 (38,7%)	27 (71,1%)	21 (24,4%)	<0.001
c. Disfunção Sistólica VE	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	1.000
d. Placas na Aorta	20 (10,5%)	5 (8,9%)	15 (11,1%)	0.283
ECG baseline				
a. ESSV	21 (11,2%)	8 (14,8)	13 (9,7%)	0.314
Holter				
a. ESSV Pouco Frequentes	47 (24,6%)	11 (19,6%)	36 (26,7%)	0.522
b. ESSV Muito Frequentes	44 (23,0%)	15 (26,8%)	29 (21,5%)	
TC				
a. > 1 Território Vascular	12 (6,3%)	4 (7,1%)	8 (5,9%)	0.749
b. Hiperdensidade espontânea Art.	34 (17,8%)	9 (16,1%)	25 (18,5%)	0.687
c. Transformação Hemorrágica	21 (11,0%)	9 (16,1%)	12 (8,9%)	0.149

Tabela 3. Características da população. Os valores de *P* apresentados correspondem à análise univariada entre as diversas variáveis e a população Com FA e Sem FA. Os resultados são apresentados como média (DP) ou *n* (%).

Abreviaturas: ETT, ecocardiograma transtorácico; ETE, ecocardiograma transesofágico; AE, aurícula esquerda; AEE, apêndice auricular esquerdo; ESSV, extrassistolia supraventricular; Art., artéria.

C. Preditores independentes de identificação de FA

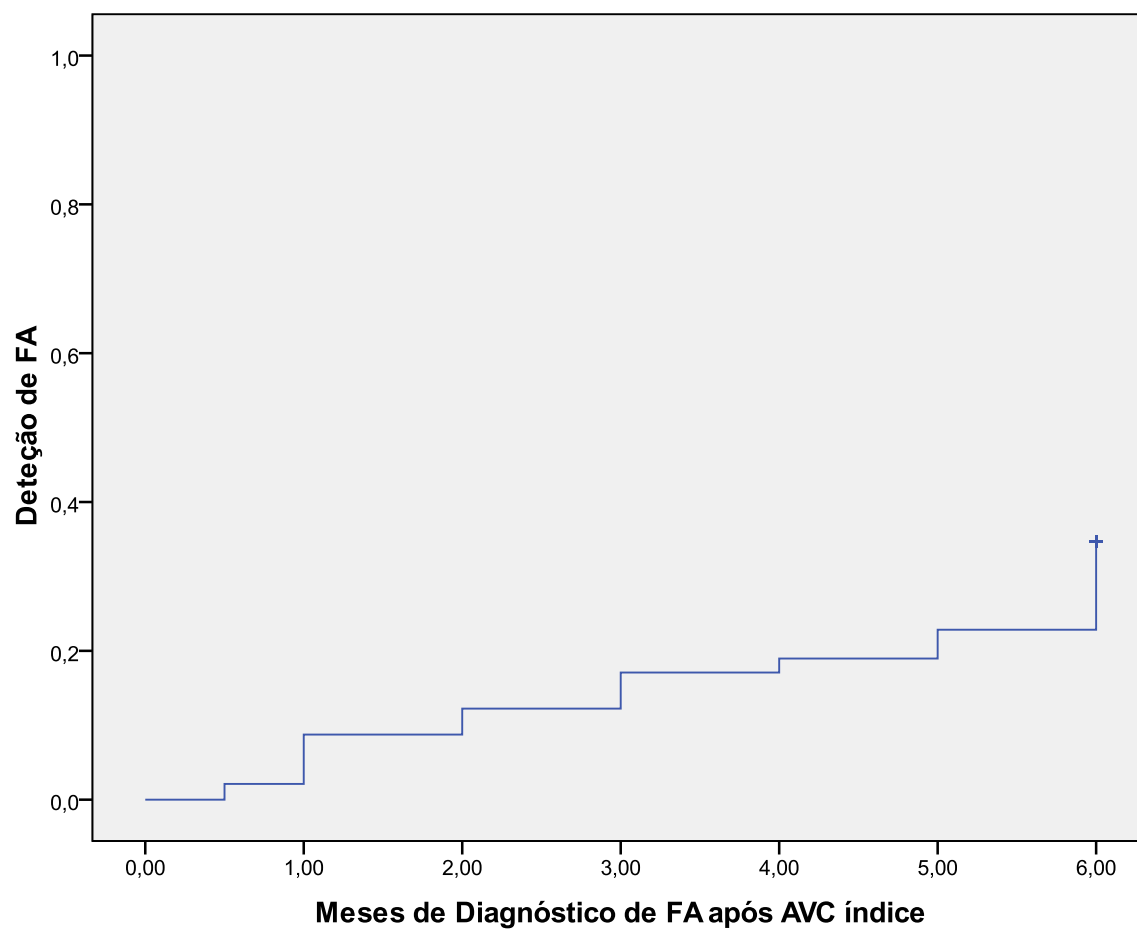
Em função dos resultados obtidos na análise univariada procedemos à análise multivariada das seguintes variáveis: idade, sexo, tabagismo, cardiotónicos, antiarrítmicos, AVC prévio, território vascular, *Bamford*, CHA_2DS_2VASc , recorrência do AVC, presença de auto-contraste AE/AEE, dilatação AE e a presença de ESSV. Como observado, na Tabela 4, as variáveis idade, recorrência de AVC, presenças de dilatação e auto-contraste na AE/AEE assumiram-se como preditores independentes de identificação da FA.

Variável	OR	IC 95%	P
Idade	1.34	1.09 – 1.65	0.005
Tabagismo	0.73	0.74 – 7.20	0.074
Antiarrítmicos	0.00	0.00 – 0.01	0.999
AVC Prévio	5.45	0.83 – 42.16	0.074
Recorrência AVC	4.53	1.50– 14.44	0.028
Auto-contraste AE/AEE	11.07	4.30 – 8.65	0.005
Dilatação AE	14.00	1.56 – 12.20	0.018
ESSV	1.00	0.97 – 1.00	0.127

D. Identificação FA durante o período de *follow-up*

A figura 2 representa a curva de *Kaplan Meier*, em que se pode analisar quantos meses após o AVC isquémico ocorre a deteção de FA. Foram identificados 56 (29.3%) casos de FA neste período de tempo, valor que se mantêm coerente com outros estudos.⁴

Figura 2 – Curva *Kaplan-Meier*- meses de deteção de FA



Discussão

A fibrilhação auricular é a etiologia cardioembólica mais frequente no AVC isquémico, assumindo um forte valor preditivo.^{12,20,21}

Este estudo selecionou os doentes com AVC isquémico de causa indeterminada, com o intuito de identificar preditores independentes para a deteção de FAP. Foi conduzido num período de tempo prolongado (36 meses) e incidiu sobre uma população com elevado número de doentes (n=191). A média de idades foi de 72.7±12.2 anos, semelhante à verificada em muitos outros estudos realizados em doentes com AVC isquémico.²²

A identificação de preditores independentes de deteção de FAP em doentes com AVC isquémico indeterminado é um aspeto determinante, de forma a poder seleccionar adequadamente aqueles que justificam uma monitorização cardíaca mais apertada e prolongada.

A idade correlacionou-se, de forma significativa, com a identificação de FA. Esta associação já foi também comprovada por outros estudos e é concordante com o conhecido aumento da prevalência de FA em função da idade.^{10,23}

A presença de dilatação auricular esquerda demonstrou estar, de igual forma, fortemente relacionada com a deteção de FA.²⁴ A patogénese desta arritmia parece envolver uma interação entre desencadeantes iniciais (habitualmente focos ectópicos localizados na emergência das veias pulmonares) e um parênquima auricular anormal que funciona como substrato para a sua manutenção.^{11,25} Assumindo o conceito da auto-perpetuação, questiona-se se a dilatação da aurícula funciona como causa, consequência ou, muito possivelmente, ambas. Na verdade, podemos especular que o processo de *remodelling* electrofisiológico e anatómico auricular conduzirá, progressivamente, ao desenvolvimento de novos focos ectópicos e à dilatação auricular, num circuito de retroalimentação positiva.¹⁴

A presença de auto-contraste na AE/AEE, condição que se sabe estar associada a estase auricular e à ocorrência de eventos tromboembólicos²⁶, também se constituiu como preditor independente na identificação de FA, após AVC de origem indeterminada. Pode ser detetado em ecocardiografia transtorácica, mas é sobretudo identificado em ecocardiograma transesofágico²⁷, exame que apresenta, neste aspeto, uma maior sensibilidade e especificidade.²⁸ Este resultado é consistente com o de outros estudos prévios e é compreensível, à luz do modelo fisiopatológico que relaciona a contração anormal e descoordenada da AE/AEE com o desenvolvimento de estase e consequente constituição de trombos.²⁹ O AAE é o local mais comumente associado à sua formação³⁰, particularmente em doentes com FA não valvular.²⁸ Cerca de 90% dos trombos auriculares estão localizados no AAE.^{27,28,29}

A recorrência de AVC revelou ser outro fator que se correlacionou com a deteção posterior de FA. Este fato pode ser explicado pela adoção de uma terapêutica ineficaz após o AVC. Com efeito, se um AVC é classificado como indeterminado, a opção clínica passa pela prescrição dos antiagregantes plaquetares em detrimento dos anticoagulantes orais, que provaram ser (se $CHA_2DS_2VASc > 1$), consistentemente, mais eficazes na prevenção secundária dos AVCs cardioembólicos, uma vez identificada a FA.^{4,7,12}

A ESSV não revelou ser, neste trabalho, um preditor independente para a deteção de FAP. Este resultado não é concordante com estudos publicados recentemente que concluem em sentido oposto.¹⁹ Na verdade, a presença de complexos auriculares precoces tem sido associada à presença de FAP. Walmann *et al.* observou uma taxa de deteção significativamente aumentada em doentes com AVC isquémico indeterminado que apresentavam um número de CAPs superior a 3/hora em ECG de 24 horas inicial. No mesmo sentido, Mark Weber-Kruger *et al.* reportou que a deteção de 4 ou mais CAPs/hora em

monitorização de 24 horas se associa, de forma significativa, a identificação de FAP em registo de ritmo cardíaco mais prolongado (7 dias).¹⁹

Nos anos mais recentes observaram-se desenvolvimentos de grande relevância no âmbito da fibrilhação auricular, tanto no domínio diagnóstico como no terapêutico. Na verdade, com o surgimento de novos anticoagulantes orais comprovadamente eficazes, (e não inferiores à varfarina) sem necessidade de monitorização laboratorial³¹ e o desenvolvimento de novos dispositivos de monitorização prolongada do ritmo cardíaco^{7,32} abrem-se novas expectativas, no que diz respeito à definição da investigação a realizar em doentes com AVC de causa indeterminada. É neste contexto que, a identificação de fatores que possam estar associados a FAP, assume particular importância.

Não deixamos de assinalar, por outro lado, que a identificação de FA ocorreu, num número relevante de doentes (cerca de metade) no segundo trimestre do período de follow-up. Este facto reforça a importância da identificação dos preditores, dado o elevado risco de recorrência de AVC em doentes com FAP não anticoagulados, o que este estudo também demonstra.

Aguarda-se a elaboração de um score que nos permita estratificar a probabilidade de identificação desta arritmia, neste contexto. Na sua ausência, e perante estes dados, julgamos que, um doente com AVC de causa indeterminada de idade avançada, com dilatação da aurícula esquerda e, eventualmente, com identificação de auto-contraste na AE/AEE, deverá ser submetido a monitorização cardíaca apertada no sentido de identificar paroxismos de FA.

Como limitações durante este estudo existem dois fatores importantes a salientar. É de referir, primeiramente, que muitos dos exames complementares de diagnóstico realizados pelos doentes, no período de *follow-up*, não se concretizaram em ambiente hospitalar. Com isto, podemos admitir que a interpretação de todos os exames não se estabeleceu pelos mesmos critérios de avaliação. Para além disto, o fato do AVC isquémico cardioembólico por

FA estar associado a uma hipoperfusão maior conduz a uma maior mortalidade e morbidade.³³ Com isto, podemos então especular, que alguns dos doentes que morreram poderiam ter FAP, mas que não foi possível a sua identificação. Nos doentes que não continuaram a ser seguidos, em consulta, para estudo, considera-se o mesmo argumento, em que se assume a possibilidade de alguns poderem ter FAP.

Conclusão

Em doentes com AVC de causa indeterminada, a idade, a dilatação da AE, a presença de auto-contraste no AE e/ou AAE e a recorrência precoce revelaram ser preditores independentes de deteção de FAP, no período de 6 meses após a alta hospitalar.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Luís Cunha pela oportunidade que me deu ao aceitar o meu pedido para desenvolver este projeto no serviço de Neurologia. Pela sua orientação na execução deste trabalho e incentivo à investigação na área dos acidentes vasculares cerebrais, em Portugal.

Ao Dr. Gustavo Cordeiro agradeço pela atenção, total disponibilidade e co-orientação. Pelo apoio técnico e científico e pela dedicação que demonstrou ao longo de todo o trabalho.

Ao Dr. João Sargento Freitas, pela incomparável colaboração na análise estatística dos dados deste trabalho.

Gostaria ainda de agradecer a todos os profissionais do serviço de Neurologia, em especial à Dra. Cristina Duque, por aceder, sempre que necessário, aos meus pedidos de colaboração.

Referências

1. Arboix A, Alió J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr. Cardiol. Rev.* 2012;8(1):54–67.
2. Ustrell X, Pellisé A. Cardiac workup of ischemic stroke. *Curr. Cardiol. Rev.* 2010;6(3):175–83.
3. Woodruff TM, Thundyil J, Tang S-C, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam T V. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol. Neurodegener.* 2011;6(1):11.
4. Dangayach NS, Kane K, Moonis M. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011;7:33–37.
5. Stead L, Gilmore R, Bellolio M. Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation. *Stroke.* 2011;(2011):281496.
6. Adams H, Bendixen B, Kappelle L. 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.
7. Bhatt A, Majid A, Razak A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Research and Treatment.* 2011;2011(March 2010):172074.
8. Uchino K, Thaler DE, Kitsios GD. Recurrent stroke on imaging and presumed paradoxical embolism: a cross-sectional analysis. *Neurology.* 2012;79(4):392–393.
9. Kirchhof P. Can we improve outcomes in AF patients by early therapy? *BMC Med.* 2009;7:72.
10. Miller D, Khan M. Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Stroke/Tia Patients. *Stroke Res. Treat.* 2013;2013:840265.

11. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(1):265–70.
12. M A, Freeman. Prevention of cardioembolic stroke. *Neurotherapeutics*. 2012;8(3):488–502.
13. S. Lévy, A. J. Camm, S. Saksena, E. Aliot, G. Breithardt, H. Crijns, W. Davies, N. Kay, E. Prystowsky, R. Sutton, A. Waldo and D. G. Wyse. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace*. 2003;5(2):119–122.
14. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2008;1(1):62–73.
15. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2010;41(11):2596–600.
16. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke*. 2010;41(12):2884–8.
17. Camm a J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J*. 2012;33(21):2719–47.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr*. 2006;7(2):79–108.

19. Weber-Krüger M, Gröschel K, Mende M, et al. Excessive supraventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia. *PLoS One*. 2013;8(6):e67602.
20. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
21. Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(8):2866–8.
22. Matsuo R, Ago T, Kamouchi M, et al. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke - research for biomarkers in ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurol*. 2013;13:32.
23. Hart RG, Halperin JL. Atrial Fibrillation and Stroke : Concepts and Controversies. *Stroke*. 2001;32(3):803–808.
24. Galrinho A, Branco LM, Soares RM, Miranda F, Leal A, Ferreira RC. Volume da aurícula esquerda: um “velho” cálculo ecocardiográfico com uma importância prognóstica renovada. Um estudo em doentes com miocardiopatia dilatada. *Rev Port Cardiol* 2009; 28. 2009;(January 2008):1049–1060.
25. Cunha L, Cordeiro G, Duque C. From cryptogenic stroke to paroxysmal atrial fibrillation. 2013:Chapter 6.
26. Kupczyńska K, Kasprzak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Arch. Med. Sci*. 2013;9(5):808–14.
27. Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart J*. 2012;64(5):469–75.

28. Al-Saady NM, Obel O a, Camm a J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547–54.
29. Providência R, Faustino A, Ferreira MJ, et al. Evaluation of left atrial deformation to predict left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation - a pilot-study. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2013;11:44.
30. Uretsky S, Shah A, Bangalore S, et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr*. 2009;10(3):363–71.
31. Turpie AGG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb. Haemost*. 2012;108(5):876–86.
32. Miller DJ, Khan M a, Schultz LR, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J. Neurol. Sci*. 2013;324(1-2):57–61.
33. Bugnicourt J-M, Flament M, Guillaumont M-P, et al. Predictors of newly diagnosed atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a cohort study. *Eur. J. Neurol*. 2013;20(10):1352–9.

Anexos

Anexo A- Nota de entrada



Nota de Entrada

Nome: _____

PU: _____

AP / Factores de Risco

HTA Dislipidémia ICC AIT/AVC Prévio _____

Pré-DM DM Tipo 1 DM Tipo 2 Alcoolismo _____

Tabagismo Activo/Prévio(UMA: _____) Enxaqueca C/ S/ Aura

FA Persistente FA Paroxística Espec.Méd.Assist. _____

Dç coronária _____ Dç Art. Periférica _____ IMC: _____

Outros/AP: _____

Condição prévia

Medicação habitual

mRS: _____

Social: _____

HFam (incluindo AVC/EAM)

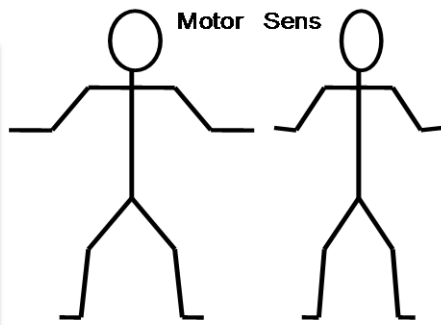
Instalação: ___/___/___; ___:___ Proveniência/ativação: _____

HDA

Ensaio:

Classific. Oxford/TOAST/Sind Vascular:

EO



Glasgow Inicial: E _ M _ V _ NIHSS Inicial: _____

ECD

ECD Pedidos

TC-CE:

ASPECTS: _____

Análises:

ECG: