PAULO ALEXANDRE DA COSTA

Associação entre escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e alterações ecocardiográficas em indivíduos com doença arterial coronariana na ausência de fibrilação atrial

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira

São Paulo
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Paulo Alexandre

Associação entre escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e alterações ecocardiográficas em indivíduos com doença arterial coronariana na ausência de fibrilação atrial/Paulo Alexandre Costa. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira

Descritores: 1. Doença Arterial Coronariana. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Alterações Ecocardiográficas. 4. $CHADS_2$. 5. CHA_2DS_2VASc.

USP/IDPC/Biblioteca/067/16

Dedico essa obra:

*À **Paula**, minha querida e amada esposa,*
Por seu amor incondicional, confiança, carinho e cumplicidade.
Obrigado pelo apoio e pela compreensão pelos momentos ausentes.

*À minha pequena **Bruna**,*
Que me ensinou o verdadeiro significado do que é o amor.
Obrigado por inundar nossas vidas de felicidade.

*Aos meus pais, **Maria Helena** e **Paulo José**,*
Pelo exemplo e incentivo presente em todos os momentos.
Obrigado pelo amor e pela dedicação aos filhos.

*Aos meus irmãos, **Claudia** e **Luiz**,*
Que sempre estiveram ao meu lado, com apoio e carinho.
Obrigado por me acompanharem nessa jornada.

*Aos meus sobrinhos, **Carolina**, **Héctor** e **Sara**,*
Obrigado por tornarem nossas famílias mais felizes.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, por me guiar em todos os momentos, dando forças para a conclusão de mais essa etapa.

Aos meus pacientes, sem os quais esse trabalho não teria sentido. Muito obrigado pela confiança.

Ao Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, meu orientador, professor, chefe e amigo, por seu exemplo profissional, pelo incentivo desde a faculdade, acreditando em meu potencial.

Ao Dr. Kleber Rogério Serafim, por sua amizade, pela convivência e por seu fundamental auxílio nos momentos em que precisei me dedicar à pós-graduação.

Ao Dr. Gustavo Mauro Mohallem, pela inestimável ajuda na realização dos exames dessa pesquisa.

Aos Drs. Rodrigo Barretto e David Le Bihan, pela disponibilidade, pelas orientações e pelo empenho para que esse projeto fosse finalizado com sucesso.

Aos colaboradores da Seção de Eletrofisiologia do IDPC, que sempre estiveram ao meu lado, prontos para ajudar no que fosse preciso.

Aos colaboradores da Seção de Ecocardiografia do IDPC, em especial, à Enfermeira Arlete, que se empenharam para oferecer o melhor aos pacientes e fizeram o impossível para o bom andamento dessa tese.

A Fábio Hideto Oki, estatístico do LEE-IDPC, pela orientação na análise estatística dos dados aqui presentes.

Aos amigos e parceiros de trabalho, Evandro Sbaraini, Fábio Dorfman e Rafael Abt, pelo apoio e pela compreensão pela ausência em diversos procedimentos.

A Fábio Luz Almeida, pela amizade de mais de 25 anos, companheiro na busca pelo conhecimento e incentivador em todas as horas.

Aos demais amigos médicos da Seção de Eletrofisiologia do IDPC, Ricardo Habib, Paulo Medeiros, Carolina Mizzaci, Claudia Fragata, Luciana Armaganijan, Bruno Valdigem, Carlos Sierra e Rogério Andalaft, pelo convívio diário e pela troca de experiências.

Há Momentos
Há momentos na vida em que sentimos tanto
a falta de alguém que o que mais queremos
é tirar esta pessoa de nossos sonhos
e abraçá-la.

Sonhe com aquilo que você quiser.
Seja o que você quer ser,
porque você possui apenas uma vida
e nela só se tem uma chance
de fazer aquilo que se quer.

Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.
Dificuldades para fazê-la forte.
Tristeza para fazê-la humana.
E esperança suficiente para fazê-la feliz.

As pessoas mais felizes
não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor
das oportunidades que aparecem
em seus caminhos.

A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem
a importância das pessoas que passam por suas vidas.

O futuro mais brilhante
é baseado num passado intensamente vivido.
Você só terá sucesso na vida
quando perdoar os erros
e as decepções do passado.

A vida é curta, mas as emoções que podemos deixar
duram uma eternidade.
A vida não é de se brincar
porque um belo dia se morre.

Clarice Lispector

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT
1 INTRODUÇÃO.....2
1.1 Relação entre fibrilação atrial e acidente vascular cerebral 3
1.2 Trombogênese da fibrilação atrial.....5
1.2.1 Alterações anatômicas e estruturais na fibrilação atrial 5
1.2.2 Estase sanguínea atrial.....6
1.2.3 Constituintes sanguíneos anormais 7
1.3 Escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc como preditores de risco.....9
1.4 Variáveis ecocardiográficas e eventos tromboembólicos 13
1.4.1 Dimensões do átrio esquerdo 14
1.4.2 Massa ventricular esquerda.....15
1.4.3 Função ventricular esquerda.....17
1.4.4 Velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo 19
1.4.5 Contraste espontâneo em átrio esquerdo.....20
1.4.6 Placas ateroscleróticas na aorta.....21
1.5 Associação entre escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e alterações ecocardiográficas.....22
2 JUSTIFICATIVA 25
3 HIPÓTESES 27
4 OBJETIVOS 29
4.1 Objetivo primário 29
4.2 Objetivo secundário 29
5 METODOLOGIA.....31
5.1 Tipo de estudo 31
5.2 População.....31
5.2.1 Critérios de inclusão 31

5.2.2 Critérios de exclusão 32
5.3 Protocolo do estudo 32
5.3.1 Determinação dos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc 32
5.3.2 Avaliação ecocardiográfica 33
5.4 Análise estatística.....35
6 RESULTADOS 38
6.1 Características clínicas 38
6.2 Escore $CHADS_2$ e variáveis ecocardiográficas 40
6.2.1 Dimensões de átrio esquerdo, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo e trombos em átrio esquerdo 40
6.2.2 Massa, função e análise segmentar do ventrículo esquerdo 42
6.2.3 Placas ateroscleróticas em aorta 45
6.3 Escore CHA_2DS_2VASc e variáveis ecocardiográficas 45
6.3.1 Dimensões de átrio esquerdo, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo e trombos em átrio esquerdo 45
6.3.2 Massa, função e análise segmentar do ventrículo esquerdo 47
6.3.3 Placas ateroscleróticas em aorta 49
6.4 Análise multivariada 49
6.4.1 Análise multivariada em relação ao escore $CHADS_2$.....49
6.4.2 Análise multivariada e escore CHA_2DS_2VASc 50
6.5 Concordância interobservador na análise ecocardiográfica 51
7 DISCUSSÃO.....53
7.1 Características da população do estudo 54
7.2 Escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo 55
7.3 Escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo.....56
7.4 Efeito dos componentes dos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc sobre as variáveis ecocardiográficas 57
8 CONCLUSÃO.....60
9 ANEXOS.....62
9.1 ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....62
6.2 ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....64

6.3 ANEXO C - Dados demográficos dos pacientes do estudo (n = 111) 68

6.5 ANEXO E - Dados ecocardiográficos dos pacientes do estudo (n = 111) 75

6.6 ANEXO F - Análise da contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo de acordo com cada segmento, por paciente do estudo (n = 111) 82

10 REFERÊNCIAS 91

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAE	Apêndice Atrial Esquerdo
AE	Átrio Esquerdo
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CRYSTAL-AF	*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*
DAC	Doença Arterial Coronariana
FAPS	*French Aortic Plaque in Stroke*
FEVE	Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo
FvW	Fator de von Willebrand
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IL	Interleucina
MiVE	Massa Ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea
MVE	Massa Ventricular Esquerda
PAI	Inibidor do Plasminogênio
PCR	Proteína C Reativa
RECENT	*Representative Evaluation of the CAD Treatment in the Outpatient Care in Poland*
SAVE	*Survival and Ventricular Enlargement Trial*
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
t-PA	Ativador tecidual do plasminogênio
VE	Ventrículo Esquerdo
VE-AAE	Velocidade de Esvaziamento do Apêndice Atrial Esquerdo
ViAE	Volume Indexado de Átrio Esquerdo
VISTA	*Virtual International Stroke Trials Archive*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Incidência de AVC de acordo com a presença de AESV e escore CHA_2DS_2VASc. 5

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de AVC/AIT na DAC sem FA, segundo o escore $CHADS_2$. 12

Figura 3 Incidência de eventos cardiovasculares de acordo com o diâmetro do átrio esquerdo. 15

Figura 4 Curva ROC para predição de trombo em apêndice atrial esquerdo. 16

Figura 5 Taxa cumulativa de acidente vascular cerebral no *SAVE Trial*, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. 17

Figura 6 Segmentos do ventrículo esquerdo e sua correlação com a irrigação coronariana. 34

Figura 7 Fluxograma do estudo. 35

Figura 8 Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo de acordo com o escore $CHADS_2$. 41

Figura 9 Aquisição de imagens para determinação do volume atrial esquerdo 42

Figura 10 Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo de acordo com o escore $CHADS_2$. 42

Figura 11 Aquisição de imagens para o cálculo da fração de ejeção de ventrículo esquerdo pelo método de Simpson 43

Figura 12 Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc. 46

Figura 13 Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc. 47

Figura 14 Porcentagem de alterações de contratilidade em cada segmento do ventrículo esquerdo de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc. 48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Escore de risco $CHADS_2$. 10

Tabela 2 Incidência de AVC de acordo com o escore $CHADS_2$. 10

Tabela 3 Escore de risco CHA_2DS_2VASc. 10

Tabela 4 Incidência de ETE de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.....11

Tabela 5 Risco de infarto cerebral de acordo com a espessura de placa na aorta torácica.....21

Tabela 6 Características da população de acordo com o escore $CHADS_2$. 39

Tabela 7 Características da população de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.....40

Tabela 8 Pacientes com variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo alteradas de acordo com o escore $CHADS_2$. 41

Tabela 9 Pacientes com variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo alteradas de acordo com o escore $CHADS_2$. 43

Tabela 10 Pacientes com alteração de contratilidade miocárdica nos segmentos irrigados pela artéria descendente anterior de acordo com o escore $CHADS_2$. 44

Tabela 11 Pacientes com alteração de contratilidade miocárdica nos segmentos irrigados pela artéria circunflexa de acordo com o escore $CHADS_2$. 44

Tabela 12 Pacientes com alteração de contratilidade miocárdica nos segmentos irrigados pela artéria coronária direita de acordo com o escore CHADS2. 44

Tabela 13 Pacientes com disfunção diastólica de ventrículo esquerdo de acordo com o escore $CHADS_2$. 45

Tabela 14 Placas ateroscleróticas em aorta de acordo com o escore $CHADS_2$. 45

Tabela 15 Pacientes com variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo alteradas de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.....46

Tabela 16 Pacientes com variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo alteradas de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.....48

Tabela 17 Placas ateroscleróticas em aorta de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.....49

Tabela 18 *Odds ratio* e intervalo de confiança do efeito do escore $CHADS_2$ sobre variáveis ecocardiográficas.....49

Tabela 19 Efeito de cada componente do escore $CHADS_2$ sobre as variáveis ecocardiográficas na população de alto risco.....50

Tabela 20 *Odds ratio* e intervalo de confiança do efeito do escore CHA_2DS_2VASc sobre variáveis ecocardiográficas.....50

Tabela 21 Efeito de componentes do escore CHA_2DS_2VASc sobre variáveis ecocardiográficas.....51

RESUMO

Costa PA. *Associação entre os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e alterações ecocardiográficas em indivíduos com doença arterial coronariana na ausência de fibrilação atrial* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2016.

Introdução: Os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc são, comumente, utilizados para a estratificação de risco para eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. Recentemente, demonstrou-se a utilidade desses escores em pacientes sem fibrilação atrial, particularmente naqueles portadores de doença coronariana, predizendo mortalidade e eventos tromboembólicos nessa população. A adição de alterações ecocardiográficas, por meio das técnicas transtorácica e transesofágica, a tais escores, na presença de fibrilação atrial, pode aumentar a acurácia dessa estratificação, identificando os indivíduos que estão sujeitos a maiores riscos. **Objetivos:** O objetivo primário desse estudo é demonstrar que indivíduos coronariopatas sem fibrilação atrial apresentam alterações ecocardiográficas que podem justificar maior risco de complicações tromboembólicas e que estas são mais frequentes quanto maiores os escores $CHADS_2$. Como objetivo secundário, demonstrar que essas alterações são mais frequentes quanto maior o escore CHA_2DS_2VASc. **Metodologia:** Foram incluídos 111 pacientes com doença coronariana, em ritmo sinusal, os quais foram estratificados pelos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc, e divididos em dois grupos de acordo com o risco de eventos tromboembólicos (escores $CHADS_2 < 2$ *vs* $CHADS_2 \geq 2$ e $CHA_2DS_2VASc < 3$ *vs* $CHA_2DS_2VASc \geq 3$). Após, foram submetidos à ecocardiografia transtorácica e transesofágica, sendo avaliadas: dimensões de átrio esquerdo (diâmetro e volume indexado), massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea, funções sistólica e diastólica, e a contratilidade miocárdica de ventrículo esquerdo, velocidade de esvaziamento de apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo em átrio esquerdo, presença de trombos em átrio e/ou ventrículo esquerdo. **Análise estatística:** Dimensões de átrio esquerdo, massa ventricular esquerda, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e velocidade de esvaziamento de apêndice atrial esquerdo foram analisadas como variáveis contínuas e, também, como categóricas (normais e anormais). As variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste de Mann-Whitney e as categóricas, pelo teste exato de Fisher. Modelos de regressão logística foram aplicados para determinar variáveis de risco independente e verificar quais componentes dos escores $CHADS_2$ e $CHA_2DSVASc$ influenciam essas variáveis. **Resultados:** Da população estudada, 72,1% eram do sexo masculino, idade de 62,4±8,7 anos, 96 (86,5%) eram hipertensos, 44 (39,6%) diabéticos, 17 (15,3%) portadores de insuficiência cardíaca e 12

(10,8%) apresentavam AVC/AIT prévio. A avaliação multivariada demonstrou que pacientes com escore $CHADS_2 \geq 2$ (n = 57), mais frequentemente, apresentam maior volume indexado de átrio esquerdo, menor velocidade de esvaziamento de apêndice atrial esquerdo, maior massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea, menor fração de ejeção de ventrículo esquerdo e, mais frequentemente, apresentavam disfunção diastólica de ventrículo esquerdo. Com relação ao escore CHA_2DS_2VASc, pacientes com risco elevado apresentam, mais frequentemente, maior volume indexado de átrio esquerdo, menor velocidade de esvaziamento de apêndice atrial esquerdo e maior massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea. **Conclusão:** Pacientes com escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados apresentam alterações ecocardiográficas que podem justificar maior risco para a ocorrência de acidente vascular cerebral em indivíduos com doença arterial coronariana na presença de ritmo sinusal.

Descritores: Acidente vascular cerebral; Doença arterial coronariana; Escore $CHADS_2$; Escore CHA_2DS_2VASc; Alterações ecocardiográficas.

ABSTRACT

Costa PA. *Association between $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc scores and echocardiographic abnormalities in patients with coronary artery disease in the absence of atrial fibrillation* [Thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2014.

Introduction: $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc score are commonly used to stratify risk for thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Recently, it has been demonstrated the usefulness of these scores in patients without atrial fibrillation, particularly in those patients with coronary disease, predicting mortality and thromboembolic events in this population. The addition of echocardiographic changes, through the transthoracic and transesophageal techniques, to those scores, in the presence of atrial fibrillation can increase the accuracy of this stratification, identifying individuals who are subject to greater risks. **Objectives:** The primary objective of this study is to demonstrate that coronary disease patients without atrial fibrillation have echocardiographic changes that may justify increased risk of thromboembolic complications and that these are more frequent the higher the $CHADS_2$ scores. As a secondary objective, demonstrate that those changes are more frequent the higher the score CHA_2DS_2VASc. **Methods:** 111 patients with coronary artery disease in sinus rhythm were included, which were stratified by $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc scores and divided into two groups according to the risk of thromboembolic events ($CHADS_2 < 2$ *vs* $CHADS_2 \geq 2$ and $CHA_2DS_2VASc < 3$ *vs* $CHA_2DS_2VASc \geq 3$). After that, they were subjected to transthoracic and transesophageal echocardiography, being analyzed: left atrial size (diameter and volume index), left ventricular mass indexed by body surface, systolic and diastolic function and myocardial contractility of left ventricle, left atrial appendage emptying velocity, presence of spontaneous echo contrast in the left atrium, presence of thrombi in the atrium and / or left ventricle. **Statistical analysis:** left atrial size, left ventricular mass, left ventricular ejection fraction and left atrial appendage emptying velocity were analyzed as continuous variables and as categorical (normal and abnormal). Continuous variables were compared using the Mann-Whitney test, and the categorical, using Fisher's exact test. Logistic regression models were applied to determine independent risk variables and determine which components of CHADS2 and CHA2DSVASc scores influence these variables. **Results:** In the study population, 72.1% were male, age 62.4±8.7 years, 96 (86.5%) were hypertensive, 44 (39.6%) diabetic patients, 17 (15.3 %) heart failure patients and 12 (10.8%) had prior stroke / transient ischemic attack. Multivariate evaluation showed that patients with scores $CHADS_2 \geq 2$ (n = 57) most often have greater left atrial volume index, lower left atrial appendage emptying velocity, higher left ventricular mass indexed by body surface area, lower left

ventricular ejection fraction and more often had diastolic dysfunction of the left ventricle. Regarding CHA_2DS_2VASc score, patients at high risk have more often greater left atrial volume index, lower left atrial appendage emptying velocity and greater left ventricular mass indexed by body surface area. **Conclusion:** Patients with high $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc scores present echocardiographic changes that could justify a higher risk for the occurrence of stroke in patients with coronary artery disease in the presence of sinus rhythm.

Descriptors: Stroke; Coronary artery disease; $CHADS_2$ score; CHA_2DS_2VASc score; Echocardiographic abnormalities.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial é a arritmia sustentada mais comum na prática clínica. Sua prevalência é menor que 1% na população com menos de 60 anos e maior que 12 % naqueles com idade de 75 a 84 anos de idade[1], mas pode ser subestimada devido a episódios assintomáticos[1,2].

Essa arritmia cursa com mortalidade e morbidade elevadas, incluindo morte cardiovascular, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e hospitalizações[3]. Em relação ao risco de AVC isquêmico, há um aumento de 5 (fibrilação atrial não valvar) a 20 vezes (na presença de valvopatia mitral) quando comparado a indivíduos em ritmo sinusal[1]. Com a finalidade de identificar os pacientes em maior risco e, consequentemente, com necessidade de prevenção por meio de terapia anticoagulante, foram criados escores que incluíam fatores de risco para AVC e fenômenos tromboembólicos[4,5].

O escore $CHADS_2$ é uma ferramenta simples e extremamente útil para se estimar o risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial. Esse escore inclui fatores de risco independentes para acidente vascular cerebral (AVC): insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial, idade maior ou igual a 75 anos, diabete melito e AVC/ataque isquêmico transitório (AIT) prévio[4]. Com a finalidade de aprimorar essa estratificação de risco, o escore CHA_2DS_2VASc[5] incluiu fatores de risco não maiores, mas clinicamente significantes, dicotomizando a faixa etária (de 65 a 74 anos e maior ou igual a 75 anos), e incluindo doença vascular e sexo feminino. Recentemente, esses escores também vêm sendo utilizados para avaliação de risco em pacientes sem fibrilação atrial[6], possuindo valor prognóstico na estratificação de risco nessa situação.

Vários estudos[7-13] demonstram que pacientes com fibrilação atrial apresentam alterações ecocardiográficas, como dimensões de átrio esquerdo (AE) aumentadas, baixa velocidade de fluxo de esvaziamento do

apêndice atrial esquerdo (VE-AAE), presença de contraste espontâneo ou trombo em AE, disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e presença de placas ateroscleróticas na aorta. Essas alterações correlacionam-se, em pacientes com fibrilação atrial estabelecida, com os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc, sendo encontradas mesmo em pacientes com escores de risco baixo[10-13].

Entre portadores de coronariopatia crônica, a incidência de fibrilação atrial varia de 0,6 a 3 %[14,15], porém o estudo polonês multicêntrico RECENT[16] demostrou uma prevalência de 19% nessa população, com necessidade de terapia antitrombótica em 73% de acordo com o escore $CHADS_2$ e de 94% quando utilizado o escore CHA_2DS_2VASc.

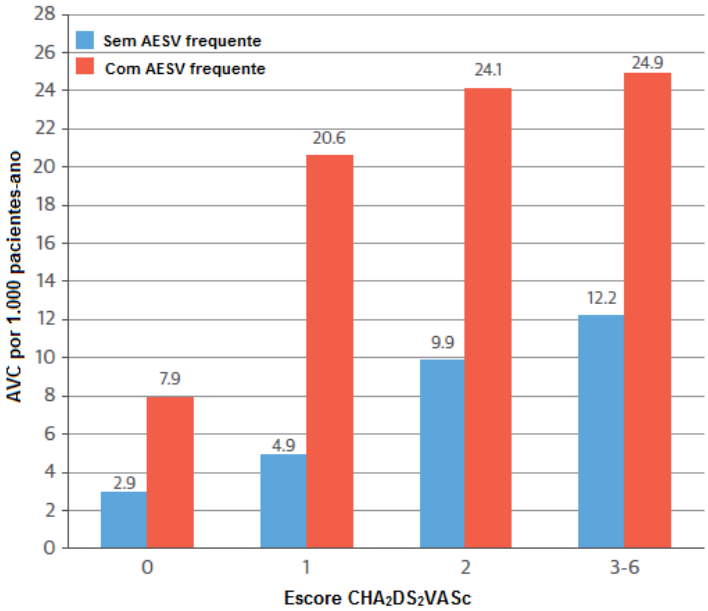
Indivíduos com doença arterial coronariana (DAC), mesmo sem fibrilação atrial, apresentam risco aumentado de AVC/AIT[17-19], e o escore $CHADS_2$ pode identificar quais apresentam maior risco para estes fenômenos tromboembólicos[20,21]. Somente um estudo retrospectivo coreano[22] analisou o papel do escore $CHADS_2$ para identificar alterações ecocardiográficas na síndrome coronariana aguda sem fibrilação atrial, sugerindo que tais alterações estão associadas a escores $CHADS_2$ elevados. Porém, estudos prospectivos são necessários para confirmar esses achados.

1.1 Relação entre fibrilação atrial e acidente vascular cerebral

Sem dúvida, o AVC é a complicação mais temida nos portadores de fibrilação atrial, com um aumento de sua incidência de 5 a 6 vezes quando comparada a indivíduos em ritmo sinusal[23]. Ainda, portadores de fibrilação atrial tipicamente apresentam AVC isquêmico mais graves que aqueles de outras etiologias, e isso independe de idade avançada ou da presença de outros fatores de risco[24].

A presença de fibrilação atrial (paroxística, persistente ou permanente), sintomática ou “silenciosa” implica em maior risco de AVC. De fato, 10 a 40% de todos os pacientes com essa arritmia são assintomáticos, sendo que fenômenos tromboembólicos são a primeira manifestação dessa arritmia em 5% dos casos[25]. Stamboul e cols.[26] demonstraram que fibrilação atrial “silenciosa” cursa com pior prognóstico após infarto agudo do miocárdio, provocando aumento de 3 vezes na incidência de morte cardiovascular e de 5 vezes na hospitalização por IC quando comparada a indivíduos sem essa arritmia.

Por outro lado, 20 a 40% dos AVC têm origem indeterminada, sendo classificados como criptogênicos. Nessa situação, o estudo CRYSTAL-AF[27] demonstrou que o uso de monitor cardíaco implantável detectou fibrilação atrial não diagnosticada previamente em até 12% dos indivíduos durante acompanhamento de 1 ano, proporcionando maior uso de anticoagulantes orais para prevenção de novos episódios de AVC. Além disso, diversos estudos[28-32] demonstram que a presença de ectopias supraventriculares frequentes está associada a eventos cardiovasculares adversos, como maior incidência de fibrilação atrial, de AVC e de IC, além de maior mortalidade e menor qualidade de vida. Larsen e cols.[32] ainda demonstraram que aqueles indivíduos que possuíam escores $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ apresentavam risco absoluto de AVC igual a 2,4% por ano (Figura 1).



Fonte: Modificado de Larsen e cols. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-41

Figura 1 - Incidência de AVC de acordo com a presença de AESV e escore CHA_2DS_2VASc.

AVC, acidente vascular cerebral; AESV, atividade ectópica supraventricular

1.2 Trombogênese da fibrilação atrial

A fibrilação atrial é um fator de risco independente para AVC e tromboembolismo periférico, e, também, resulta em aumento independente na mortalidade[33], mesmo na ausência de doença cardiovascular aparente. Essa arritmia é um representante perfeito da tríade de Virchow, havendo dano e/ou disfunção endotelial, estase sanguínea atrial e presença de estado de pró-trombótico e de hipercoagulabilidade.

1.2.1 Alterações anatômicas e estruturais na fibrilação atrial

A fibrilação atrial provoca o aumento das dimensões, e da redução da função do AE e do AAE, o que predispõe a tromboembolismo[34-37].

Entretanto, alterações microscópicas também estão presentes nessa arritmia. Masawa e cols.[38] descreveram um endocárdio atrial “áspero” e de aspecto “enrugado” como consequência de edema e de fibrose, com áreas

de desnudação trombótica e agregação plaquetária visível por meio de microscopia eletrônica. Além disso, esses pacientes podem apresentar outros achados, como fibroelastose endocárdica, hipertrofia e necrose de miócitos, infiltrado celular mononuclear e alterações fibróticas inespecíficas[39-40].

A matriz extracelular também pode ser implicada nas alterações estruturais associadas com a fibrilação atrial. Esse elemento fornece um arcabouço de suporte para os miócitos, sendo responsável por manter a integridade estrutural e geométrica do coração[41]. A degradação prejudicada da matriz resulta em defeitos de condução (perpetuando a fibrilação atrial), e também induz fibrose e infiltração do endocárdio, promovendo a trombogênese[42]. Entre as alterações encontradas nessa população, encontram-se concentrações anormais de vários fatores de crescimento, metaloproteinases de matriz e de seus inibidores, bem como de fragmentos 1 e 2 de protrombina[43-45].

Entretanto, as alterações da matriz extracelular não estão relacionadas com a presença da fibrilação atrial por si só, mas são devidas, provavelmente, à presença de comorbidades, como hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca[44, 46].

1.2.2 Estase sanguínea atrial

A perda da sístole atrial na fibrilação atrial resulta em aumento da estase atrial no AE. Além disso, frequência ventricular elevada, frequentemente associada a essa arritmia, reduz o enchimento ventricular esquerdo e piora a estase intra-atrial.

A estase sanguínea pode ser visualizada pelo ecocardiograma transesofágico como contraste espontâneo, o qual é resultante da interação aumentada entre hemácias e fibrinogênio[47], e está associada a concentrações relativas de cada um desses elementos. Por exemplo, na

presença de menores hematócritos, é necessária maior quantidade de fibrinogênio para a formação do contraste espontâneo[48].

Na presença de fibrilação atrial, o contraste espontâneo é fator independente para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos[35, 49]. Além disso, pacientes em ritmo sinusal com fração de ejeção de VE (FEVE) reduzida e AVC apresentam menores VE-AAE e presença de contraste espontâneo e trombos intracavitários, representando um grupo de maior risco para eventos tromboembólicos[50].

1.2.3 Constituintes sanguíneos anormais

Os principais promotores da trombogênese são as plaquetas e as diversas proteínas da cascata de coagulação. Já é bem conhecido que portadores de fibrilação atrial apresentam alterações desses promotores, o que leva a maior risco tromboembólico.

A disfunção do AAE encontrada em pacientes com fibrilação atrial associa-se com o estado pró-trombótico, o que é confirmado por meio de diversos estudos que demonstram que o contraste espontâneo visto pela ecocardiografia transesofágica correlaciona-se com maiores concentrações de fragmentos 1 e 2 da protrombina, fibrinopeptídeo A e complexo trombina-antitrombina III[51-53]. Ainda, pacientes com flutter atrial e disfunção AAE apresentam maiores quantidades de D-dímero e de β-tromboglobulina[53].

Combinado com fatores de risco clínico, o D-dímero prediz eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial não valvar, mesmo naqueles em vigência de anticoagulação oral[54,55]. Ainda, Vene e cols.[55] demonstraram que, quando associado com a idade, o D-dímero é um importante preditor de mortalidade.

Outro importante fator pró-coagulante é o fator de von Willebrand (fvW), por sua interação com as plaquetas e com o fator VIII[56], funcionando como indicador de disfunção endotelial, além de ser um marcador prognóstico na doença cardiovascular. Conway e cols.[57] demonstraram que

concentrações elevadas desse fator foram independentemente associadas com conhecidos fatores de risco para AVC em indivíduos com fibrilação atrial (idade avançada, isquemia cerebral prévia, IC recente e diabete melito). Esse mesmo grupo, posteriormente, demonstrou que, entre pacientes com fibrilação atrial que utilizavam ácido acetilsalicílico, os níveis aumentados de fvW eram importantes preditores de AVC e eventos vasculares[58].

Na população com fibrilação atrial, a fibrinólise está exacerbada, o que é verificado pelas concentrações elevadas de antígeno do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), de seu inibidor do tipo 1 (PAI-1) e do complexo plasmina-antiplasmina[59-61]. Esse último foi associado com fatores de risco para tromboembolismo, incluindo idade avançada, IC com descompensação recente, reduzida fração de encurtamento e fibrilação atrial de início recente[61]. Já as elevações de t-PA e de PAI-1 observadas na FA podem ocorrer devido a dano e à disfunção endoteliais ou representar inflamação sitêmica[42].

A inflamação sistêmica está relacionada a índices pró-trombóticos na fibrilação atrial, com elevações de proteína C reativa (PCR) e de interleucina 6 (IL-6), levando a maior risco para eventos vasculares[62]. A PCR pode ser encontrada no tecido atrial, possivelmente ligando-se às membranas de tecidos inflamados, ativando a cascata do complemento e provocando dano tecidual[63]. Por outro lado, a IL-6 aumenta a produção plaquetária e a sensibilidade à trombina, estimula a transcrição do fibrinogênio e está ligada tanto à ativação quanto ao dano endotelial[42].

Há uma relação complexa entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), inflamação e fibrilação atrial. A angiotensina II aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, de moléculas de adesão, e de selectinas[63]. Além disso, a ativação do SRAA aumenta a síntese de PAI-1, indicando dano endotelial aumentado ou fibrinólise deficiente na fibrilação atrial[64].

Por último, as plaquetas também exercem papel no estado de hipercoagulação. Pacientes com fibrilação atrial apresentam maiores quantidades de micropartículas plaquetárias, de P-selectina e de β-tromboglobulina[42]. A última está associada a menores VE-AAE e maiores dimensões de AE, sugerindo que a ativação plaquetária possa estar exacerbada em pacientes com maior grau de estase intra-atrial[65].

1.3 Escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc como preditores de risco

De acordo com as diretrizes americanas sobre o manejo da fibrilação atrial de 2006[66], grandes estudos mostram que a história prévia de AVC é um fator de risco independente para a ocorrência de eventos tromboembólicos. Porém, outros fatores também foram encontrados, como hipertensão arterial, diabete melito, disfunção ventricular e IC, e idade avançada.

Dentre os diversos esquemas de estratificação de risco para tromboembolismo na fibrilação atrial[67,68], o escore $CHADS_2$ é o mais simples e prático. Passou a ser utilizado a partir de 2001, após publicação de Gage e colaboradores[4], demonstrando valor prognóstico para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. Marcadores de risco individuais para eventos cardiovasculares constituem a base desse escore, sendo que cada um desses fatores recebe 1 ponto, com exceção da história prévia de AVC/AIT, que recebe 2 pontos. O resultado da soma desses marcadores está associado à incidência de complicações tromboembólicas nesses indivíduos (Tabelas 1 e 2). Em sua validação inicial, o escore foi classificado como de risco baixo (escore 0), intermediário (escores 1 e 2) e alto (escore > 2).

Tabela 1 – Escore de risco $CHADS_2$.

	Marcadores de risco	Pontuação
C	Insuficiência cardíaca (“*cardiac failure*”)	1 ponto
H	Hipertensão (“*hypertension*”)	1 ponto
A	Idade ≥ 75 anos (“*age*”)	1 ponto
D	Diabete melito	1 ponto
S_2	AVC / AIT prévio (“*stroke*”)	2 pontos

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquêmico transitório

Tabela 2 – Incidência de AVC de acordo com o escore $CHADS_2$.

Escore $CHADS_2$	Incidência (%) de AVC/ano
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

AVC, acidente vascular cerebral

Em 2010, Lip e cols. publicaram seu novo e simples esquema de estratificação de risco de eventos tromboembólicos, o escore CHA_2DS_2VASc[5]. Trata-se de um aprimoramento do escore $CHADS_2$, que incluiu outros fatores de risco clinicamente significantes, de forma a definir quais os indivíduos que realmente apresentam baixo risco para fenômenos tromboembólicos. Nesse escore, a faixa etária de 65 a 74 anos, a presença de doença vascular e o sexo feminino recebem 1 ponto, e a faixa etária maior ou igual a 75 anos, 2 pontos (Tabela 3).

Tabela 3 - Escore de risco CHA_2DS_2VASc.

	Marcadores de risco	Pontuação
C	Insuficiência cardíaca (“*cardiac failure*”)	1 ponto
H	Hipertensão (“*hypertension*”)	1 ponto
A_2	Idade ≥ 75 anos (“*age*”)	2 pontos
D	Diabete melito	1 ponto
S_2	AVC/AIT prévio (“*stroke*”)	2 pontos
V	Doença vascular	1 ponto
A	Idade de 65 a 74 anos	1 ponto
Sc	Categoria de sexo (feminino)	1 ponto

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquêmico transitório

A incidência de complicações tromboembólicas é crescente quanto maior o escore CHA_2DS_2VASc, tal como ocorre com o escore $CHADS_2$ (Tabela 4)[69]. De acordo com esse escore, os pacientes são classificados como de risco baixo (escore igual a zero), intermediário (escore igual a 1) ou alto (escores maiores ou iguais a 2). Nesse último, a anticoagulação oral torna-se obrigatória.

Poucos estudos[6,20,21] avaliaram a utilidade desse escore em pacientes sem fibrilação atrial. Recente meta-análise[70,71] confirmou a eficácia do escore $CHADS_2$ na predição de eventos cerebrovasculares, mesmo em pacientes sem fibrilação atrial. Na realidade, não está claro se essa arritmia é um fator de risco independente ou se é um marcador de risco na presença de outras doenças.

Tabela 4 - Incidência de ETE de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc

Escore CHA_2DS_2VASc	Incidência (%) de ETE / ano	Incidência (%) de ETE / 10 anos
0	0,78	0,66
1	2,01	1,45
2	3,71	2,92
3	5,92	4,28
4	9,27	6,46
5	15,26	9,97
6	19,74	12,52
7	21,50	13,96
8	22,38	14,10
9	23,64	15,89

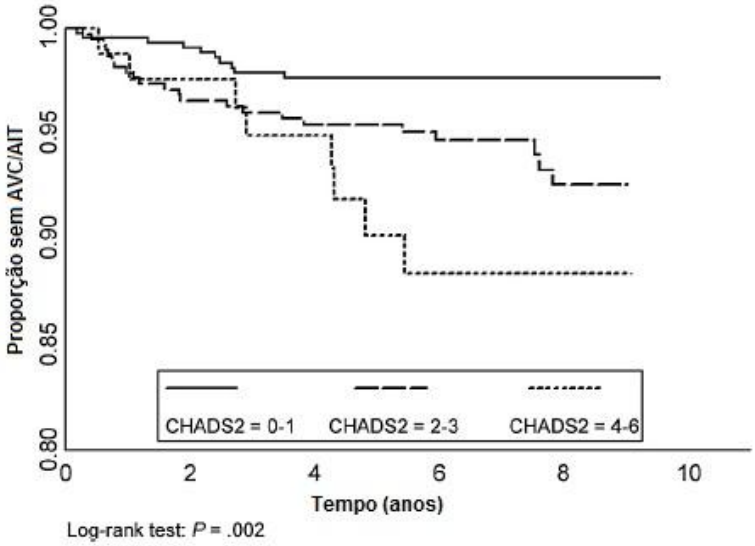
ETE, eventos tromboembólicos

Além disso, têm-se demonstrado o papel desses escores na avaliação de risco para eventos tromboembólicos e para fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca[72-74], evidenciando que, quanto maiores são esses escores, maior o risco de complicações precoces e tardias.

Henriksson e cols.[70] compararam o escore $CHADS_2$ em indivíduos com e sem fibrilação atrial previamente a um episódio de AVC. Demonstrou-se que esse escore se correlaciona com mortalidade por todas as causas, mesmo na ausência de fibrilação atrial. Da mesma forma, Ntaios e cols.[6],

avaliando 1.756 pacientes sem fibrilação atrial e admitidos com AVC, demonstraram que os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc de risco intermediário e alto apresentam maiores taxas de mortalidade, recorrência de AVC/AIT e de eventos cardiovasculares do que indivíduos com risco baixo.

Welles e cols.[20], avaliando pacientes com coronariopatia estável e sem fibrilação atrial, mostraram que aqueles com escores $CHADS_2$ intermediário ou alto apresentavam até 4 vezes mais chance de sofrerem um AVC/AIT. Esses achados são semelhantes àqueles encontrados em pacientes com fibrilação atrial e escore $CHADS_2$ de risco intermediário (Figura 2).



Fonte: Modificado de Welles e cols. *Am Heart J.* 2011;162(3):555-61

Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de AVC/AIT na DAC sem FA, segundo o escore $CHADS_2$.

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquêmico transitório; DAC, doença arterial coronariana; FA, fibrilação atrial.

Poçi e cols.[21] demonstraram que a fibrilação atrial está associada a pior prognóstico em pacientes com síndrome coronariana aguda. Além disso, o escore $CHADS_2$ tem valor prognóstico naqueles que não apresentavam tal arritmia, servindo para identificar indivíduos com maior risco de AVC ou morte e, consequentemente, com necessidade de tratamento preventivo.

Em 2012, o *Chin-Shan Community Cohort Study*[75] testou os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc quanto à predição de AVC em indivíduos sem fibrilação atrial. Os autores concluíram que esses escores apresentam valores preditivos similares entre indivíduos com e sem essa arritmia, podendo ser utilizados de forma rápida para a estratificação de risco de AVC também nessa população.

Tu e cols.[76] avaliaram a utilidade desses escores em prever a ocorrência de risco de desfechos após 3 meses de um episódio de AVC isquêmico em pacientes do estudo *VISTA*, demonstrando que os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc pré-AVC foram preditivos de desfechos, sendo esse último escore melhor que o escore $CHADS_2$ quanto à mortalidade, a desfechos funcionais e a eventos cardíacos adversos sérios.

Não está claro o porquê de, na ausência de fibrilação atrial, piores escores de risco associarem-se a maior risco de AVC ou fenômenos tromboembólicos. Diante disso, torna-se necessário realizar uma avaliação cardíaca anatômica e/ou funcional que justifique esse achado.

1.4 Variáveis ecocardiográficas e eventos tromboembólicos

Variáveis ecocardiográficas podem aumentar a acurácia da avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes com e sem fibrilação atrial. A ecocardiografia transtorácica isoladamente não é suficiente para uma adequada avaliação, devendo ser complementada com a ecocardiografia transesofágica[77].

Alguns parâmetros ecocardiográficos têm sido utilizados como marcadores de risco para complicações tromboembólicas em pacientes portadores de fibrilação atrial, de modo a aumentar a acurácia da estratificação de risco. Os parâmetros comumente avaliados são:

- dimensões de átrio esquerdo (diâmetro e volume indexado);
- massa ventricular esquerda;

- função ventricular esquerda;
- velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo;
- presença de contraste espontâneo no átrio esquerdo; e
- presença de placas ateroscleróticas na aorta.

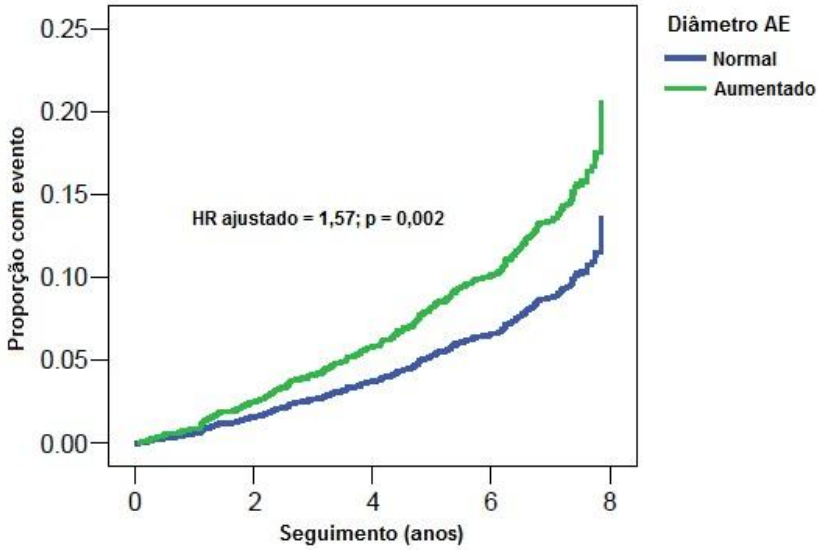
1.4.1 Dimensões do átrio esquerdo

A medida linear do diâmetro ântero-posterior do AE, obtida pela projeção paraesternal do eixo longo no modo M ou 2D, é a medida linear padrão. Porém, essa medida pode ser ilusória e deve ser acompanhada da determinação do volume dessa câmara[78]. Esse último deve ser obtido pela planimetria ao modo bidimensional nos planos apicais de 4 e 2 câmaras, utilizando o método de Simpson e deve ser medido ao final da sístole ventricular, imediatamente antes da abertura da valva mitral, excluindo-se o AAE, as veias pulmonares e os recessos acima da valva mitral fechada[79].

O aumento do diâmetro[80] e do volume indexado[81] do AE estão associados a maior risco de AVC/AIT em pacientes com fibrilação atrial crônica. Em indivíduos sem essa arritmia, alguns estudos[81-83] demonstraram que o aumento do AE, determinado, principalmente, pelo índice de volume, associa-se com eventos cardiovasculares, como mortalidade, IC, internação, necessidade de transplante cardíaco, maior incidência de acidente vascular encefálico e de fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio (IAM) e cirurgia de revascularização cirúrgica.

Di Tullio e cols.[84] e Kizer e cols.[37] verificaram que o tamanho do AE, pela simples medida do diâmetro ântero-posterior, é um preditor independente de eventos cardiovasculares, mesmo após ajuste para a presença de outras comorbidades. De fato, a simples medida do diâmetro do AE em indivíduos sem fibrilação atrial leva a um aumento de 57% de eventos cardiovasculares quando essa se encontra aumentada (Figura 3).

Na coronariopatia, demonstrou-se que o ViAE aumentado implica em prognóstico ruim em pacientes com IAM[85,86]. Sua utilidade prognóstica persistiu após ajuste para preditores clínicos de desfecho, e índices ecocardiográficos de função sistólica e diastólica ventricular esquerda. Já em pacientes com DAC crônica e sem fibrilação atrial[87], o ViAE tem valor preditivo para hospitalização por IC e mortalidade de modo similar à FEVE. O ViAE maior que 50 ml/m^2 prediz IC de forma similar à FEVE menor que 45%. Além disso, a dilatação do AE fornece informação prognóstica mesmo em sujeitos com FEVE normal.



Fonte: Modificado de Kizer e cols. *Am Heart J.* 2006;151(2):412-8.

Figura 3 - Incidência de eventos cardiovasculares de acordo com o diâmetro do átrio esquerdo.
AE, átrio esquerdo

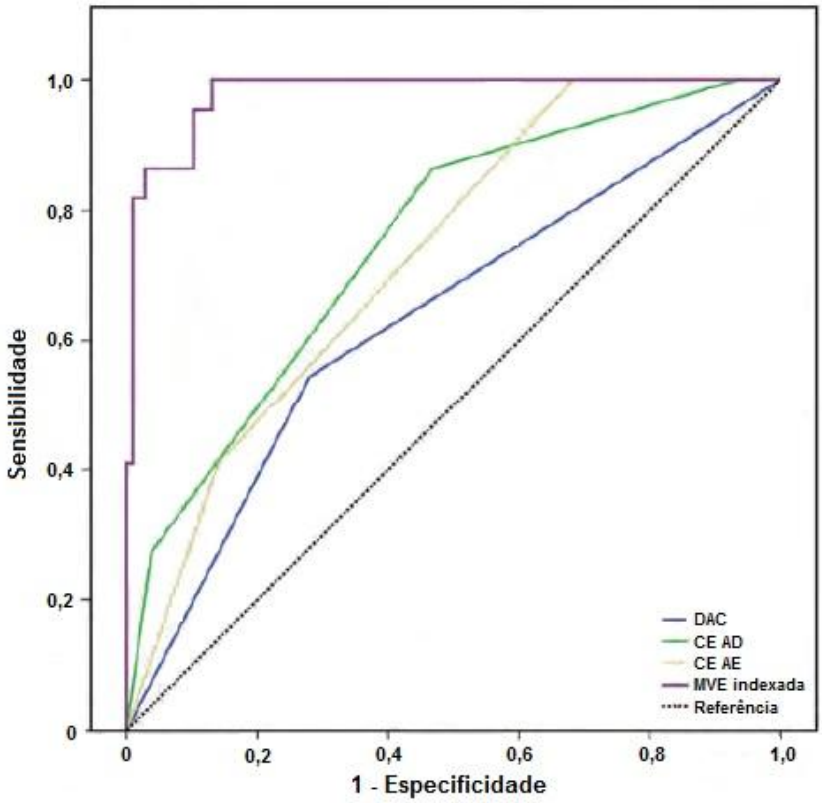
1.4.2 Massa ventricular esquerda

A massa VE (MVE) é uma estimativa ecocardiográfica sensível que permite a detecção de hipertrofia de VE. Esta, por sua vez, está associada à disfunção diastólica, à redução da reserva de fluxo coronariano e a arritmias ventriculares[88]. Os valores para MVE variam de acordo com a idade, o sexo, as dimensões corpóreas, a presença de obesidade e com a região do

mundo. Dessa forma, a medida indexada à superfície corpórea permite a comparação entre diferentes indivíduos[79].

A MVE é um importante fator de risco para, além de forte preditor de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade (global e cardíaca), infarto do miocárdio e AVC[89-92].

Boyd e cols.[93], avaliando retrospectivamente pacientes com fibrilação atrial persistente, demonstraram que a MVE indexada pela superfície corpórea (MiVE) foi o mais forte preditor de trombos em AAE (Figura 4). Nesse estudo, a presença de contraste no AE e no átrio direito foi preditor de trombo no AAE na análise univariada, mas não acrescentaram valor preditivo em um modelo de análise multivariada.



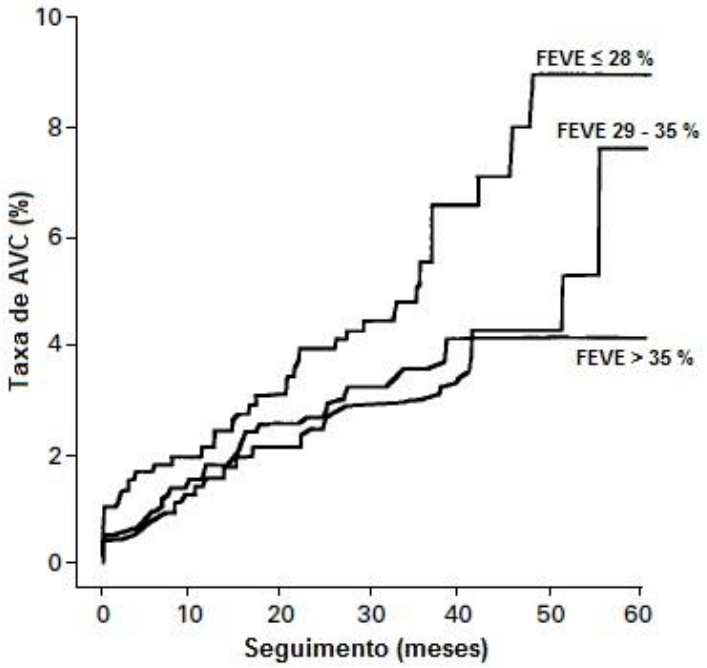
Fonte: Modificado de Boyd e cols. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269-75.

Figura 4 - Curva ROC para predição de trombo em apêndice atrial esquerdo. A área sobre a curva para os parâmetros analisados foram: DAC = 0,63, CE AE = 0,73, CE AD = 0,75 e MVE indexada = 0,98.

DAC, doença arterial coronariana; CE, contraste espontâneo; AE, átrio esquerdo; AD, átrio direito; MVE, massa ventricular esquerda.

1.4.3 Função ventricular esquerda

Uma baixa FEVE tem a capacidade de identificar pacientes com maior risco para complicações tromboembólicas, bem como, com maior mortalidade[18,94]. O estudo *SAVE*[18] mostrou, em pacientes após infarto do miocárdio, um aumento de 18% no risco de AVC a cada redução de 5% na FEVE (Figura 5).



Fonte: Modificado de Loh e cols. *N Engl J Med*. 1997;336(4):251-7.

Figura 5 - Taxa cumulativa de acidente vascular cerebral no *SAVE Trial*, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AVC, acidente vascular cerebral.

Milionis e cols.[95] demonstraram que indivíduos com baixa FEVE têm piores desfechos funcionais após AVC, assim como apresentam maior mortalidade. Ou seja, a FEVE pode identificar um subgrupo de pacientes em alto risco para desfechos adversos a curto e longo prazo. Ainda, constatou-se que o uso prévio de estatinas parece ter um efeito benéfico na sobrevida precoce, enquanto que a fibrilação atrial é um preditor significante de mortalidade a longo prazo.

Bakalli e cols.[96], avaliando pacientes com miocardiopatia dilatada e ritmo sinusal, relataram a ocorrência de trombo em VE em, aproximadamente, 13% do grupo estudado e trombo em AAE em cerca de 70% dos pacientes. Houve correlação significativa entre o diâmetro diastólico final do VE e o volume do AE, e a presença de trombo em VE.

Handkle e cols.[50] avaliaram pacientes com AVC, ritmo sinusal e FEVE reduzida, tendo encontrado que a FEVE menor ou igual a 35% e a VF-AAE menor que 55 cm/s são preditores de contraste espontâneo ou trombo. Esses achados enfatizam a importância da disfunção atrial esquerda nesses, demonstrando que não somente o VE, mas também o AE deve ser considerado como fonte cardioembólica para o AVC, apesar do ritmo sinusal.

A disfunção diastólica do VE também tem sido considerada como fator de risco para o desenvolvimento de trombos e de AVC[97,98]. Em pacientes com fibrilação atrial paroxística, a função mecânica do AE está relacionada ao grau de remodelamento dessa câmara e, também, com a função diastólica do VE. Essa última, quando se encontra alterada, contribui significantemente para os remodelamentos elétrico e anatômico em indivíduos idosos com um AE aumentado[99].

Portadores de insuficiência renal crônica com necessidade de diálise, que tenham função ventricular sistólica normal, a presença de disfunção diastólica é útil para a estratificação de risco para eventos cardiovasculares, bem como, para nortear o tratamento desses indivíduos[100].

Ren e cols.[98], acompanhando 693 pacientes com DAC crônica durante 3 anos, observaram que disfunção diastólica moderada a severa é preditiva de internação por IC e morte por doença cardíaca. Ainda, sugerem que pacientes com disfunção diastólica de VE assintomática podem se beneficiar de tratamento mais agressivo, visando prevenir ou atrasar o desenvolvimento de IC.

1.4.4 Velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo

O AAE é uma estrutura longa e com uma luz estreita, o que predispõe a estase sanguínea. É o sítio mais comum de formação de trombos intra-atriais, não somente em ritmo de fibrilação atrial, mas, também, em ritmo sinusal[101,102]. Isso ocorre em decorrência da diminuição de sua capacidade de contração, bem como de sua dilatação[101].

A VE-AAE é um modo indireto de avaliar sua função[34,101]. Independente do ritmo basal, há clara relação entre esse parâmetro e a ocorrência de eventos tromboembólicos[35,36], sendo que, quanto mais baixa a velocidade de fluxo, maior o risco.

De acordo com as recentes diretrizes americanas de ecocardiografia[103], a velocidade de fluxo no óstio do AAE apresenta significante utilidade prognóstica. Velocidades menores que 20 cm/s são associadas com presença de contraste espontâneo, formação de trombos e com eventos embólicos. Por outro lado, velocidades maiores que 40 cm/s possuem maior probabilidade de manutenção do ritmo sinusal após cardioversão de fibrilação atrial [104].

Fatkin e cols.[35] demonstraram que, em pacientes com fibrilação atrial paroxística e persistente, a VE-AAE reduzida estava associada à presença de contraste espontâneo e, também, com presença de trombos em AE. Nesse estudo, embora pacientes com história de eventos tromboembólicos prévios apresentassem menores velocidades de fluxo do que aqueles sem esses eventos, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Shimizu e cols.[105], avaliando a função do AAE em pacientes com AVC isquêmico agudo, demonstraram que a velocidade de fluxo e a fração de ejeção do AAE são menores em pacientes com história de fibrilação atrial paroxística, sugerindo que pacientes em ritmo sinusal que apresentem essas alterações devem ser mais extensivamente investigados para a ocorrência dessa arritmia.

Pacientes com AVC de origem cardiogênica apresentam menores VE-AAE associados a níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral, mesmo naqueles em ritmo sinusal[106], sugerindo que esse exame laboratorial pode identificar pacientes com disfunção atrial esquerda nessa situação.

1.4.5 Contraste espontâneo em átrio esquerdo

O contraste espontâneo é caracterizado por uma “nuvem” de movimentação lenta e é resultante da interação de elementos figurados do sangue. É indicativa de estase sanguínea, sendo potencialmente trombogênica. Pode ser classificado dentro de 4 grupos (+ a 4+), dependendo de sua intensidade, localização e do padrão de movimentação no AE e AAE. Graus maiores de contraste espontâneo têm sido associados a menores VE-AAE e a maiores dimensões de AE[35].

De Abreu e cols.[107] demonstraram o papel da ecocardiografia transesofágica em identificar pacientes em ritmo sinusal, na fase aguda de AVC isquêmico, que podem se beneficiar com a anticoagulação. Nesse estudo, a ecocardiografia transesofágica foi capaz de identificar a presença de contraste espontâneo e trombos em AE, placas ateroscleróticas complexas em aorta e forame oval patente 32% dos indivíduos.

Bridley e cols.[49], avaliando pacientes com AVC agudo e/ou doença cerebrovascular crônica, demonstraram que a presença de contraste espontâneo se associa com o aumento dos níveis de fibrinogênio, bem como, da viscosidade sanguínea. Além disso, maiores graus de contraste espontâneo relacionavam-se a maiores diâmetros do AE e a maior ocorrência de fibrilação atrial.

A presença de contraste espontâneo denso no AE, assim como, de trombos, está associada a elevado risco tromboembólico[50,95]. Kleemann e cols.[12] demonstraram que a FEVE menor que 40% e o diâmetro do AE maior ou igual a 50 mm são preditores independentes de trombos e de contraste espontâneo em pacientes com escore $CHADS_2$ de baixo risco.

1.4.6 Placas ateroscleróticas na aorta

Placas ateroscleróticas complexas na aorta[108], definidas como aquelas com espessura maior que 4 mm, ulceradas, pediculadas ou com elementos móveis, são marcadores independentes associados com alto risco tromboembólico[8]. Estima-se que sua prevalência seja de 14% a 21% em pacientes com AVC[109].

É crescente a evidência de que fluxo diastólico retrógrado na aorta descendente pode ser um fenômeno frequente na presença de aterosclerose[110], sendo um mecanismo negligenciado de embolização retrógrada em pacientes com AVC.

O estudo *FAPS*[111] avaliou um grande número de pacientes com diversos tamanhos de placas aórticas. Demonstrou que placas menores que 1 mm de espessura não levavam a risco aumentado de AVC. Placas de 1,0 a 3,9 mm levavam a um aumento de 3,9 vezes no risco de AVC, enquanto que, em placas com mais de 4 mm, o risco era de 13,8 vezes, quando localizadas em aorta ascendente ou em arco proximal (Tabela 5).

Tabela 5 – Risco de infarto cerebral de acordo com a espessura de placa na aorta torácica.

Espessura da placa (mm)	Casos (n = 250)	Controles (n = 250)	Odds Ratio (95 % IC)
Aorta ascendente ou arco proximal			
< 1,0	99	189	1
1,0 – 3,9	115	56	3,9 (2,6 – 5,9)
≥ 4	36	5	13,8 (5,2 – 36,1)
Arco distal			
< 1,0	47	93	1
1,0 – 3,9	156	140	2,2 (1,5 – 3,4)
≥ 4	47	17	5,5 (2,5 – 10,6)
Aorta descendente			
< 1,0	7	6	1
1,0 – 3,9	171	203	0,7 (0,2 – 2,2)
≥ 4	72	41	1,5 (0,5 – 4,8)

IC, intervalo de confiança (modificado de *N Engl J Med.* 1994;331:1474-9.)

Metanálise recente[112] demonstrou que placas ateroscleróticas complexas na aorta descendente são 4 vezes mais prevalentes em indivíduos com AVC do que em pacientes não selecionados submetidos ao ecocardiograma transesofágico. Além disso, esse estudo sugere que placas na aorta descendente sejam indicador de aterosclerose generalizada, mas não parecem ser relacionadas com embolia cerebral em pacientes com AVC criptogênico. Por outro lado, Wehrum e cols.[113] demonstraram que potenciais vias de embolização retrógrada eram significantemente mais frequentes em pacientes com AVC, sugerindo um papel na embolia cerebral retrógrada. Ainda, o fluxo reverso na aorta descendente não é um fenômeno encontrado somente em pacientes com AVC e está associado com a ocorrência de placas complexas na região de até 30 mm antes da origem da artéria subclávia esquerda.

Em pacientes idosos com fibrilação atrial, a presença de aterosclerose na aorta torácica parece ser um importante marcador para embolia cerebral[114]. Além disso, a presença de contraste espontâneo aórtico está relacionada à presença de insuficiência mitral, contraste espontâneo no AE, aterosclerose aórtica e ao aumento da atividade de coagulação. Portanto, na presença desses achados, a anticoagulação adequada deve ser realizada[115].

1.5 Associação entre escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e alterações ecocardiográficas

Vários estudos avaliaram a associação de variáveis ecocardiográficas que representam maior risco para eventos tromboembólicos com os escores CHADS2 e CHA_2DS_2VASc[7,9-13,116], demonstrando que, na presença de fibrilação atrial, maiores escores de risco associam-se a alterações ecocardiográficas, como ViAE aumentado, menores VE-AAE, presença de contraste espontâneo e de trombos em AE.

Providência e cols.[7] demonstraram que a adição de parâmetros ecocardiográficos a esses escores de risco melhora a estratificação de marcadores transesofágicos, com maior valor preditivo negativo para escores mais baixos e maior valor preditivo positivo em escores elevados. Ainda, observou-se que as variáveis ecocardiográficas isoladamente apresentavam maior especificidade, mas menor sensibilidade quando comparadas aos demais esquemas pesquisados.

Azarbal e cols.[117], avaliando portadores de doença arterial coronariana, com e sem fibrilação atrial, demonstraram que escores $CHADS_2$, CHA_2DS_2VASc e R_2CHADS_2 estão associados à disfunção atrial esquerda, a qual foi analisada por meio do índice funcional do AE (fração de esvaziamento do AE x integral velocidade-tempo da via de saída do VE/ViAE). Indivíduos considerados como de alto risco por esses escores apresentaram redução desse índice de até 54% quando comparados à população de baixo risco.

Recentemente, Kang e cols.[22] avaliaram retrospectivamente pacientes em ritmo sinusal após um episódio de síndrome coronariana aguda, demonstrando que indivíduos com escore $CHADS_2$ elevados apresentam maior ViAE, maior MiVE e menor FEVE. Além disso, a ultrassonografia carotídea demonstrou a presença de maiores placas carotídeas na população de alto risco.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a DAC está associada com a ocorrência de AVC/AIT durante o seguimento, principalmente em indivíduos portadores de fibrilação atrial. Porém, mesmo na ausência dessa arritmia, complicações tromboembólicas ocorrem frequentemente, e os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc podem ajudar a identificar quais pacientes apresentam maior risco. Se estes pacientes têm ou não alterações cardíacas anatômicas e/ou funcionais simultâneas, ainda não é sabido. É possível que os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc mais elevados associem-se a alterações mais intensas ao ecobidimensional. A adição de fatores de risco ecocardiográficos, tanto pela técnica transtorácica quanto pela transesofágica, a esses escores pode contribuir para a melhor estratificação de risco nessa população.

Dessa forma, medidas preventivas, como anticoagulação oral, podem ser realizadas precocemente, reduzindo a incidência e, consequentemente, o impacto negativo dessa importante complicação.

3 HIPÓTESES

3 HIPÓTESES

A hipótese defendida nesse estudo é a de que indivíduos com escores $CHADS_2$ de risco intermediário a alto, quando aplicados a indivíduos com DAC na ausência de fibrilação atrial, apresentam alterações ecocardiográficas mais frequentemente que indivíduos com escore $CHADS_2$ de baixo risco.

Da mesma forma, postula-se que, quanto mais elevado o escore CHA_2DS_2VASc, maior será a prevalência dessas alterações ecocardiográficas.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo primário

Demonstrar que pacientes com DAC e escores $CHADS_2$ elevados, na ausência de fibrilação atrial, apresentam alterações ecocardiográficas, por meio das técnicas transtorácica e transesofágica, mais frequentemente, do que aqueles com escores $CHADS_2$ mais baixos.

4.2 Objetivo secundário

Avaliar se alterações ecocardiográficas, observadas por meio das técnicas transtorácica e transesofágica, estão associadas com escores CHA_2DS_2VASc mais elevados em pacientes com DAC, na ausência de fibrilação atrial.

5 Metodologia

5 METODOLOGIA

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), em sessão de 03 de setembro de 2013, sob o número de Protocolo 4363 (Anexo A).

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo analítico observacional do tipo transversal, conduzido no IDPC.

5.2 População

Pacientes portadores de DAC crônica em acompanhamento nos ambulatórios de Eletrofisiologia, de Coronária e de Angioplastia do IDPC.

5.2.1 Critérios de inclusão

Para participação no estudo, os pacientes deviam apresentar os seguintes requisitos:

- Idade maior ou igual a 18 anos; e
- doença arterial coronariana com lesão que obstrua a luz do vaso em, pelo menos, 50%, determinada por meio de angiografia coronária; ou
- doença arterial coronariana com revascularização prévia (cirúrgica ou percutânea); e

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente ou responsável legal (Anexo B).

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentavam:

- História de fibrilação e/ou flutter atrial;
- Anticoagulação oral por qualquer motivo;
- Valvopatia mitral e/ou aórtica moderada ou severa;
- Contraindicação à realização da ecocardiografia transtorácica e/ou transesofágica;
- Gestação em curso.

5.3 Protocolo do estudo

Os participantes do estudo foram avaliados por meio de minuciosa anamnese, a qual incluiu história médica pormenorizada, exame físico e avaliação de exames complementares realizados previamente à inclusão. Indivíduos que apresentavam queixas de palpitações foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24h por meio do sistema Holter, de modo a evitar a inclusão de pacientes com fibrilação e/ou flutter atriais paroxísticos.

5.3.1 Determinação dos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc

Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e de exclusão foram distribuídos em 2 grupos de acordo com o e[core $CHADS_2$ (< 2 *vs* ≥ 2) para avaliação do objetivo primário.

Em relação ao objetivo secundário, optou-se por distribuir os pacientes em 2 (dois) grupos de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc (< 3 *vs* ≥ 3). Tal decisão baseou-se no fato de que indivíduos com escore $CHADS_2$ igual a 2 e escore CHA_2DS_2VASc igual a 3 têm, aproximadamente, a mesma incidência anual de eventos embólicos durante sua evolução.

5.3.2 Avaliação ecocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos à ecocardiografia bidimensional com doppler colorido, por técnicas transtorácica e transesofágica, utilizando-se aparelho GE Vivid S6 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA).

Foram avaliadas as seguintes variáveis, de acordo com orientações das mais recentes diretrizes americanas de ecocardiografia[79,118,119].

- *Dimensões de átrio esquerdo* (diâmetro e volume indexado), obtido pela ecocardiografia transtorácica. Diâmetros de até 40 mm e volumes indexados de até 34 ml/m^2 foram considerados normais;
- *Massa ventricular esquerda*, estimada pela ecocardiografia transtorácica e indexada pela superfície corpórea, cujo valor de normalidade é de até 95 g/m^2 para mulheres e até 115 g/m^2 para homens.
- *Fração de ejeção do ventrículo esquerdo*, determinada pelo método de Simpson durante ecocardiografia transtorácica. Considerou-se como valores normais a FEVE ≥ 52 % para homens e ≥ 54 % para mulheres;
- *Contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo*, sendo verificada a presença de hipocinesia, acinesia ou discinesia em cada um dos 17 (dezessete) segmentos do ventrículo esquerdo, divididos pelo território coronariano responsável por sua irrigação[120] (Figura 6);

- *Função diastólica do ventrículo esquerdo*, a qual foi determinada por meio da ecocardiografia transtorácica e classificada qualitativamente em normal ou disfunção graus I, II e III.

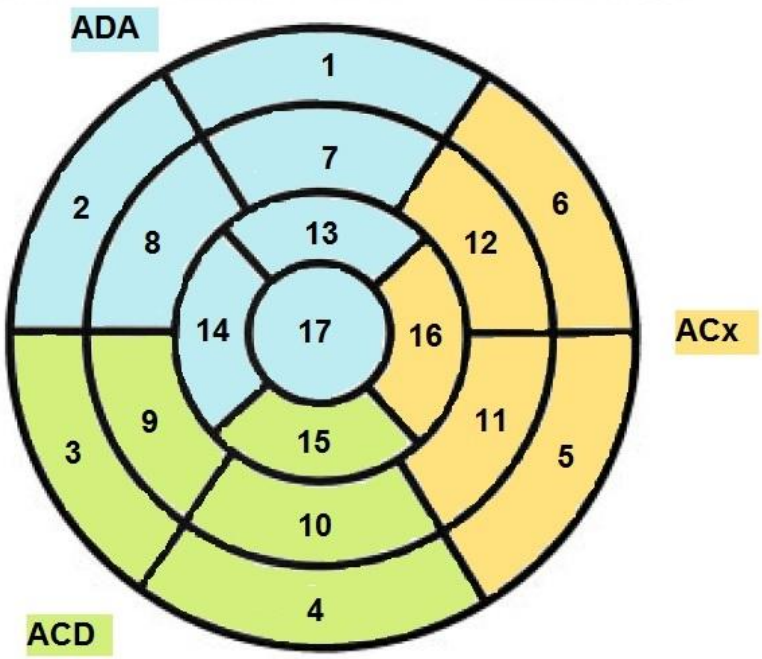


Figura 6 - Segmentos do ventrículo esquerdo e sua correlação com a irrigação coronariana. Território de artéria descendente anterior (ADA): 1, anterior basal; 2, anterosseptal basal; 7, anterior medial; 8, anterosseptal medial; 13, apical anterior; 14, apical septal; 17, apical. Território de artéria circunflexa (ACx): 5, ínfero-lateral basal; 6, ântero-lateral basal; 11, ínfero-lateral medial; 12, ântero-lateral medial; 16, apical lateral. Território de artéria coronária direita (ACD): 3, inferosseptal basal; 4, inferior basal; 9, inferosseptal medial; 10, inferior medial; 15, apical inferior.

- *Velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo*, verificada pela ecocardiografia transesofágica. Valores menores que 50 cm/s são considerados anormais;
- *Presença e intensidade de contraste espontâneo*, obtido por avaliação subjetiva por meio da ecocardiografia transesofágica;
- *Presença de placas ateroscleróticas em aorta*, sendo avaliada por meio de ecocardiografia transesofágica, sendo determinada sua espessura.

A Figura 7 apresenta o fluxograma do estudo.

Os exames de ecocardiografia foram realizados durante a rotina da Seção Médica de Ecocardiografia do IDPC, sob a orientação dos preceptores do setor e, sempre que possível, realizados pelo mesmo ecocardiografista. Um segundo médico ecocardiografista realizou a análise de alguns exames, visando avaliar a concordância interobservador.

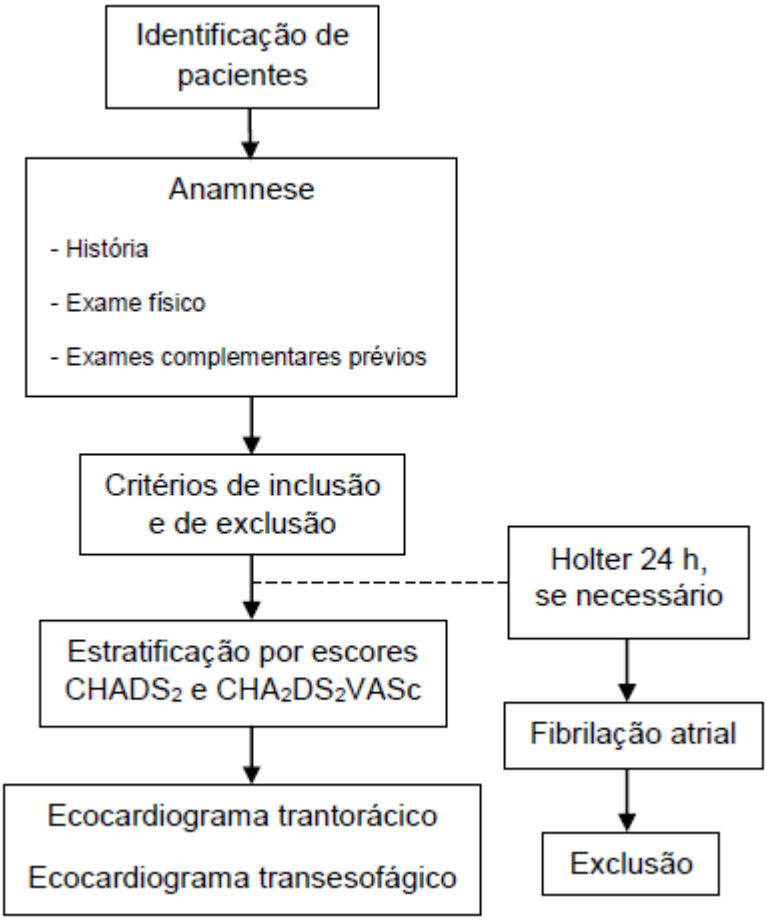


Figura 7 - Fluxograma do estudo.

5.4 Análise estatística

Para cálculo do tamanho da amostra do presente estudo, foi considerado um poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%.

Levando-se em conta dados obtidos do estudo de Providência e cols.[7] em pacientes com fibrilação atrial, a incidência de alterações ecocardiográficas em pacientes com escores $CHADS_2$ menor que 2 é de, aproximadamente, 18%. Supondo que a prevalência dessas alterações seja de, aproximadamente, 4,5% em indivíduos com coronariopatia crônica sem fibrilação atrial e escore $CHADS_2$ menor que 2 e que a diferença absoluta da incidência esperada entre os grupos seja igual a 15%, determinou-se um tamanho mínimo das amostras de 55 indivíduos em cada grupo. Porém, considerando-se uma possível perda de alguns indivíduos, optou-se por aumentar o tamanho das amostras em 10%, obtendo-se, então, um tamanho mínimo das amostras de 61 indivíduos em cada grupo.

Os dados obtidos de variáveis contínuas foram expressos como média e desvio-padrão, e os variáveis categóricas, como porcentagens. Os testes estatísticos utilizados foram o teste de Mann-Whitney para análise das variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para análise das variáveis categóricas. Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar o efeito dos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc sobre as variáveis ecocardiográficas, bem como o efeito de cada componente desses escores sobre essas variáveis. Foi utilizado teste de análise de coeficiente de concordância para determinar a variabilidade interobservador entre as variáveis ecocardiográficas.

Foram consideradas como estatisticamente significativas as variáveis que se apresentavam com nível de significância menor que 5%.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

No período de outubro de 2013 a março de 2016, foram incluídos 123 indivíduos, dos quais 12 foram excluídos: 06 por retirada do consentimento para o estudo, 04 por insuficiência mitral moderada ou maior e/ou janela acústica ruim, 01 por impossibilidade da realização de ecocardiografia transesofágica e 01 morte durante procedimento de angioplastia coronariana antes da realização dos exames do estudo. Dessa forma, 111 indivíduos participaram do estudo.

6.1 Características clínicas

A população estudada apresentou predomínio do sexo masculino, com idade média de 62,4±8,7 anos (variando de 38 a 81 anos), escore $CHADS_2$ médio de 1,69±3,5 (variando de 0 a 5) e escore CHA_2DS_2VASc médio de 3,36±1,37 (variando de 1 a 7). Dos 111 participantes, 40 (36,0%) apresentavam idade de 65 a 74 anos e 7 (6,3%) idade maior ou igual a 75 anos, 96 (86,5%) eram hipertensos, 44 (39,6%) diabéticos, 17 (15,3%) portadores de insuficiência cardíaca e 12 (10,8%) já haviam apresentado AVC ou AIT (Tabelas 6 e 7).

Ao se comparar os grupos $CHADS_2 < 2$ e $CHADS_2 \geq 2$, observou-se diferença significativa em relação à idade (60,6±8,6 *vs* 64,2±8,5 anos, p = 0,033). Houve predomínio de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos prévios) no grupo com $CHADS_2$ elevado. O escore $CHADS_2$ médio nesses grupos foi de 0,85±0,3 *vs* 2,43±0,7 ($p < 0,001$). Além disso, 25 (46,3%) pacientes do grupo $CHADS_2 < 2$ apresentavam escore CHA_2DS_2VASc maior ou igual a 3, ou seja, eram pacientes com alto risco para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos (Tabela 6).

Tabela 6 – Características da população de acordo com o escore $CHADS_2$.

	Total (n = 111)	$CHADS_2 < 2$ (n = 54)	$CHADS_2 \geq 2$ (n = 57)	p
Sexo masculino (n, %)	80 (72,1)	38 (70,4)	42 (73,7)	0,833
IMC (Kg/m^2)	27,5±4,5	27,6±5,2	27,5±3,8	0,834
Idade (anos)	62,4±8,7	60,6±8,6	64,2±8,5	0,033
Idade ≥ 75 anos (n, %)	7 (6,3)	0	7 (12,3)	< 0,001
Insuficiência cardíaca (n, %)	17 (15,3)	1 (1,9)	16 (28,1)	< 0,001
Hipertensão arterial (n, %)	96 (86,5)	41 (75,9)	55 (96,5)	0,002
Diabete melito (n, %)	44 (39,6)	4 (7,4)	40 (70,2)	< 0,001
AVC/AIT prévio (n, %)	12 (10,8)	0	12 (21,1)	< 0,001
Escore $CHADS_2$	1,69±3,5	0,85±0,3	2,49±0,7	< 0,001
0	8 (7,2)	8 (14,8)	---	---
1	46 (41,4)	46 (85,2)	---	---
2	37 (33,3)	---	37 (64,9)	---
≥ 3	20 (18,1)	---	20 (35,1)	---
$CHA_2DS_2VASc < 3$ (n, %)	29 (26,1)	29 (53,7)	0	---
$CHA_2DS_2VASc \geq 3$ (n, %)	82 (73,9)	25 (46,3)	57 (100)	---
Medicação				
AAS (n, %)	111 (100)	54 (100)	57 (100)	1
Betabloqueador (n, %)	109 (98,2)	54 (100)	55 (96,5)	0,496
IECA/BRA (n, %)	89 (80,2)	38 (70,4)	51 (89,5)	0,016
Espironolactona (n, %)	13 (11,7)	1 (1,9)	12 (21,1)	< 0,001
Amiodarona (n, %)	4 (3,6)	0	4 (7,0)	0,119
Estatina (n, %)	111 (100)	54 (100)	57 (100)	1

IMC, índice de massa corpórea; AVC / AIT = acidente vascular cerebral/acidente isquêmico transitório

Comparando-se os grupos escore $CHA_2DS_2VASc < 3$ *vs* ≥ 3, observou-se predomínio do sexo masculino no grupo de menor escore. Por outro lado, indivíduos com maiores escores CHA_2DS_2VASc apresentavam maior faixa etária (55,7±7,8 *vs* 64,7±7,9 anos, p < 0,001) e apresentavam mais comorbidades. O escore CHA_2DS_2VASc médio nesses grupos foi de 1,72±0,5 *vs* 3,94±1,1 (p < 0,001) (Tabela 7).

Tabela 7 – Características da população de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.

	Total (n = 111)	CHA_2DS_2VASc < 3 (n = 29)	CHA_2DS_2VASc ≥ 3 (n = 82)	p
Sexo masculino (n, %)	80 (72,1)	27 (93,1)	53 (64,6)	0,003
IMC (Kg/m^2)	27,5±4,5	28,5±5,6	27,2±4,1	0,414
Idade (anos)	62,4±8,7	55,7±7,8	64,7±7,9	< 0,001
Idade 65 – 74 anos (n, %)	40 (36,0)	2 (6,9)	38 (46,3)	< 0,001
Idade ≥ 75 anos (n, %)	7 (6,3)	0	7 (8,5)	0,020
Insuficiência cardíaca (n, %)	17 (15,3)	1 (3,4)	16 (19,5)	0,040
Hipertensão arterial (n, %)	96 (86,5)	19 (65,5)	77 (93,9)	< 0,001
Diabete melito (n, %)	44 (39,6)	1 (3,4)	43 (52,4)	< 0,001
AVC/AIT prévio (n, %)	12 (10,8)	0	12 (14,6)	0,034
Escore CHA_2DS_2VASc	3,36±1,37	1,72±0,5	3,94±1,1	< 0,001
1 (n, %)	8 (7,2)	8 (27,6)	---	---
2 (n, %)	21 (18,9)	21 (72,4)	---	---
3 (n, %)	37 (33,3)	---	37 (45,1)	---
≥ 4 (, %)	45 (40,5)	---	45 (54,9)	---
Medicação				
AAS (n, %)	111 (100)	29 (100)	82 (100)	1
Betabloqueador (n, %)	109 (98,2)	29 (100)	80 (97,6)	1
IECA/BRA (n, %)	89 (80,2)	17 (58,6)	72 (87,8)	0,002
Espironolactona (n, %)	13 (11,7)	1 (3,4)	12 (14,6)	0,109
Amiodarona (n, %)	4 (3,6)	0	4 (4,9)	0,571
Estatina (n, %)	111 (100)	29 (100)	82 (100)	1

IMC, índice de massa corpórea; AVC / AIT = acidente vascular cerebral/acidente isquêmico transitório

6.2 Escore $CHADS_2$ e variáveis ecocardiográficas

6.2.1 Dimensões de átrio esquerdo, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo e trombos em átrio esquerdo

A Figura 8 apresenta a média e o desvio padrão das características ecocardiográficas de átrio esquerdo de acordo com os grupos $CHADS_2$ <2 *vs* ≥ 2. Os grupos diferiram somente quanto ao volume indexado de átrio esquerdo, o qual é maior nos indivíduos de alto risco para a ocorrência de eventos tromboembólicos.

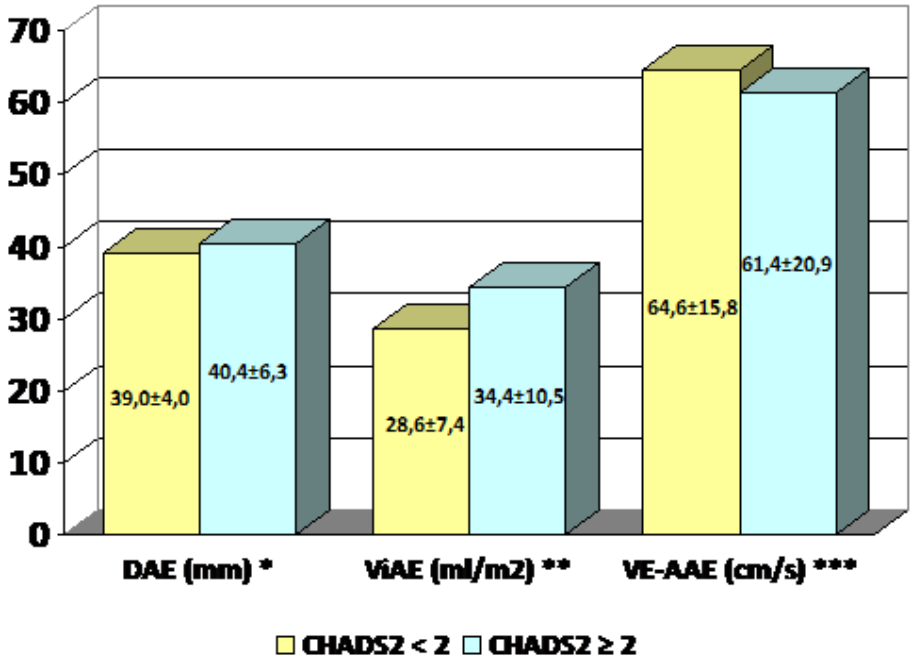


Figura 8 - Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo de acordo com o escore $CHADS_2$.
DAE, diâmetro de átrio esquerdo; ViAE, volume indexado de átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento de apêndice atrial esquerdo. * p = 0,279; ** p = 0,002; *** p = 0,269.

Por outro lado, ao categorizar essas variáveis em normais ou anormais, nota-se que pacientes com escores $CHADS_2$ elevados apresentam variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo alteradas mais frequentemente que os pacientes com menores escores (Tabela 8).

Tabela 8 – Pacientes com variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo alteradas de acordo com o escore $CHADS_2$.

	Total (n = 111)	$CHADS_2$ < 2 (n = 54)	$CHADS_2$ ≥ 2 (n = 57)	p
Diâmetro de AE anormal (n, %)	48 (43,2)	20 (37)	28 (49,1)	0,251
ViAE anormal (n, %)	41 (36,9)	10 (18,5)	31 (54,4)	< 0,001
VF-AAE anormal (n, %)	20 (18)	5 (9,4)	15 (26,3)	0,027
Presença de CE em AE (n, %)	15 (13,5)	7 (13)	8 (14)	1
Presença de trombos em AE	0	0	0	---

AE, átrio esquerdo; ViAE, volume indexado do átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; CE, contraste espontâneo.

A Figura 9 ilustra o modo de aquisição do ViAE.

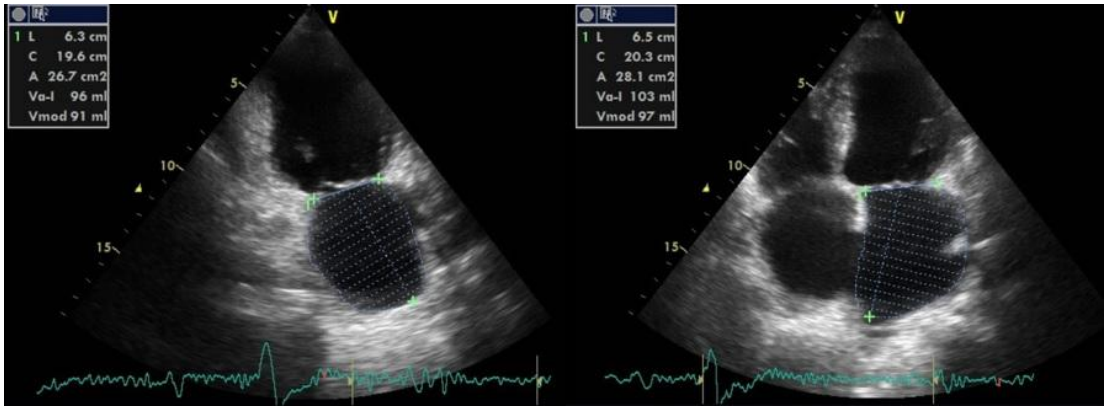


Figura 9 - Aquisição de imagens para determinação do volume atrial esquerdo. Na sequência, realiza-se a indexação pela superfície corpórea. Nesse caso, o volume indexado de átrio esquerdo é de 67 ml/m^2.

6.2.2 Massa, função e análise segmentar do ventrículo esquerdo

Pacientes com elevados escores CHADS$_2$ apresentam maior MiVE e menor FEVE do que aqueles com menores escores (Figura 10).

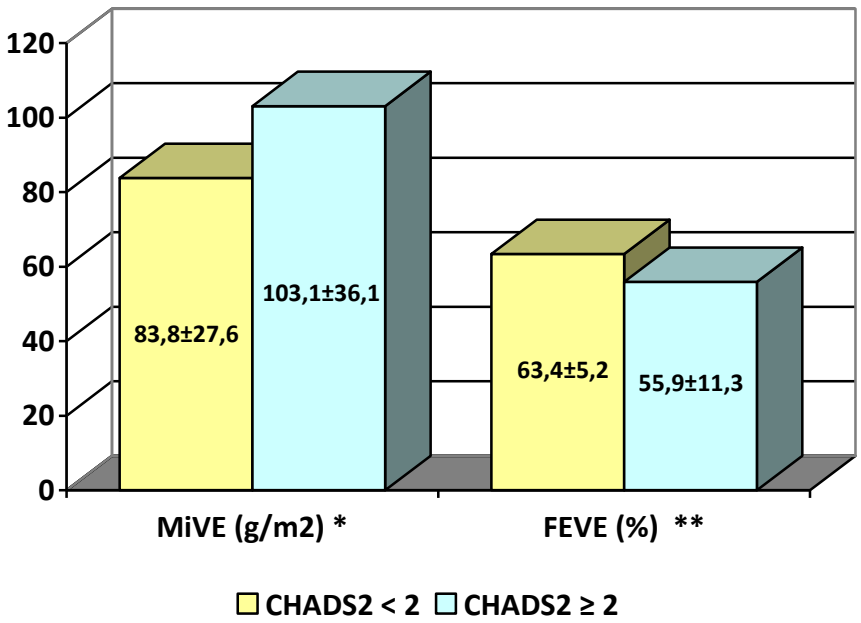


Figura 10 - Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo de acordo com o escore CHADS$_2$.
MiVE, massa de ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea; FEVE, fração de ejeção de ventrículo esquerdo. * p = 0,006; ** p = 0,001

Apesar de a FEVE média no grupo $CHADS_2 \geq 2$ ser normal, nota-se que esse grupo apresenta maior número de pacientes com FEVE reduzida. Da mesma forma, esse grupo apresenta o maior número de indivíduos com MiVE alterada (Tabela 9).

Tabela 9 – Pacientes com variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo alteradas de acordo com o escore $CHADS_2$.

Variáveis ecocardiográficas	Total (n = 111)	$CHADS_2 < 2$ (n = 54)	$CHADS_2 \geq 2$ (n = 57)	p
MiVE anormal (n, %)	32 (28,8)	10 (18,5)	22 (39,3)	0,021
FEVE anormal (n, %)	16 (14,4)	1 (1,9)	15 (26,3)	< 0,001
Trombo em VE (n, %)	2 (1,8)	0	2 (3,5)	0,496

MiVE, MVE indexada pela superfície corpórea; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A Figura 11 demonstra o modo de aquisição da FEVE pelo método de Simpson.

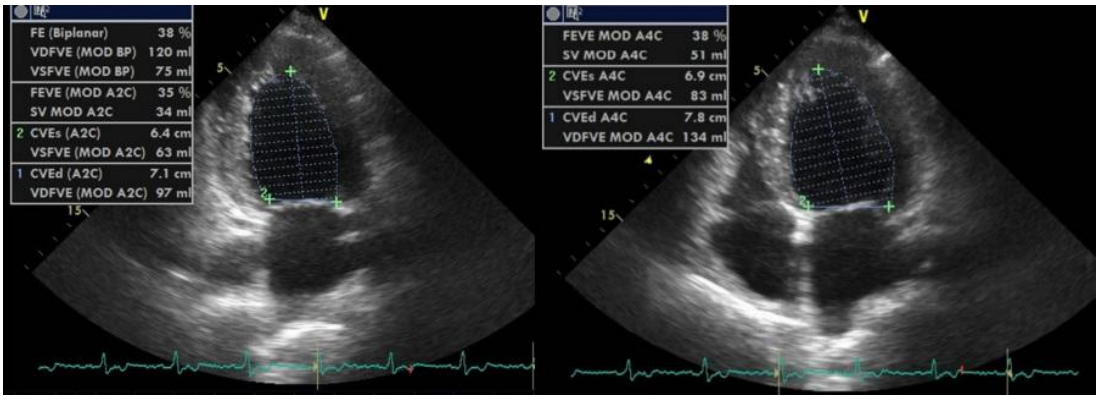


Figura 11 - Aquisição de imagens para o cálculo da fração de ejeção de ventrículo esquerdo pelo método de Simpson. Nesse caso, a fração de ejeção foi de 38%.

Quanto à contratilidade miocárdica de VE, pacientes com escores $CHADS_2$ elevados apresentaram alterações segmentares em todos os territórios coronarianos (Tabelas 10, 11 e 12).

Tabela 10 – Pacientes com alteração de contratilidade miocárdica nos segmentos irrigados pela artéria descendente anterior de acordo com o escore $CHADS_2$.

Segmento do ventrículo esquerdo	Total (n = 111)	$CHADS_2 < 2$ (n = 54)	$CHADS_2 \geq 2$ (n = 57)	p
Anterosseptal basal (n, %)	12 (10,8)	1 (1,9)	11 (19,2)	0,006
Anterosseptal medial (n, %)	12 (10,8)	1 (1,9)	11 (19,2)	0,006
Septo apical (n, %)	15 (13,5)	1 (1,9)	14 (24,6)	0,001
Anterior basal (n, %)	10 (9,0)	0	10 (17,5)	0,002
Anterior medial (n, %)	11 (9,9)	0	11 (19,2)	0,001
Anterior apical (n, %)	11 (9,9)	0	11 (19,2)	0,001
Apical (n, %)	14 (12,6)	0	14 (24,6)	< 0,001

Tabela 11 – Pacientes com alteração de contratilidade miocárdica nos segmentos irrigados pela artéria circunflexa de acordo com o escore $CHADS_2$.

Segmento do ventrículo esquerdo	Total (n = 111)	$CHADS_2 < 2$ (n = 54)	$CHADS_2 \geq 2$ (n = 57)	p
Ântero-lateral basal (n, %)	11 (9,9)	0	11 (19,3)	0,001
Ântero-lateral medial (n, %)	11 (9,9)	0	11 (19,3)	0,001
Lateral apical (n, %)	13 (11,7)	0	13 (22,6)	< 0,001
Ínfero-lateral basal (n, %)	16 (14,4)	2 (3,7)	14 (24,6)	0,004
Ínfero-lateral medial (n, %)	13 (11,7)	2 (3,7)	11 (19,3)	0,030

Tabela 12 – Pacientes com alteração de contratilidade miocárdica nos segmentos irrigados pela artéria coronária direita de acordo com o escore CHADS2.

Segmento do ventrículo esquerdo	Total (n = 111)	$CHADS_2 < 2$ (n = 54)	$CHADS_2 \geq 2$ (n = 57)	p
Inferior basal (n, %)	21 (18,9)	2 (3,7)	19 (33,4)	< 0,001
Inferior medial (n, %)	15 (13,5)	2 (3,7)	13 (22,8)	0,007
Inferior apical (n, %)	14 (12,6)	0	14 (24,6)	< 0,001
Ínferosseptal basal (n, %)	16 (14,4)	3 (5,6)	13 (22,8)	0,026
Ínferosseptal medial (n, %)	13 (11,7)	2 (3,7)	11 (19,3)	0,030

A avaliação da função diastólica de VE revelou a presença de disfunção mais frequentemente em pacientes com escores $CHADS_2$ elevados (19 [35,2 %] *vs* 36 [63,2 %], p = 0,012), com predomínio da

disfunção grau I ($p < 0,05$ de acordo com o Teste de Correção de Bonferroni) (Tabela 13).

Tabela 13 – Pacientes com disfunção diastólica de ventrículo esquerdo de acordo com o escore $CHADS_2$.

Disfunção diastólica de ventrículo esquerdo	Total (n = 111)	$CHADS_2 < 2$ (n = 54)	$CHADS_2 \geq 2$ (n = 57)	p
Grau I (n, %)	44 (39,6)	16 (29,6)	28 (49,1) *	0,012
Grau II (n, %)	11 (9,9)	3 (5,5)	8 (14,0)	

* $p < 0,05$ de acordo com a correção de Bonferroni

6.2.3 Placas ateroscleróticas em aorta

Os grupos $CHADS_2$ avaliados não diferiram quanto à presença ou quanto à espessura das placas ateroscleróticas em aorta (Tabela 14).

Tabela 14 – Placas ateroscleróticas em aorta de acordo com o escore $CHADS_2$.

Placa aterosclerótica em aorta	Total (n = 111)	$CHADS_2 < 2$ (n = 54)	$CHADS_2 \geq 2$ (n = 57)	p
Presença (n, %)	40 (36,0)	22 (40,7)	18 (31,6)	0,331
Espessura (mm)	2,80±1,6	2,86±1,5	2,72±1,7	0,516

6.3 Escore CHA_2DS_2VASc e variáveis ecocardiográficas

6.3.1 Dimensões de átrio esquerdo, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo e trombos em átrio esquerdo

Escores CHA_2DS_2VASc elevados estão associados a maiores ViAE (27,3±6,3 *vs* 33,2±10,0 ml/m_2, $p = 0,003$) e a menores VE-AAE (69,1±16,4 *vs* 60,7±18,9 cm/s, $p = 0,022$) (Figura 12).

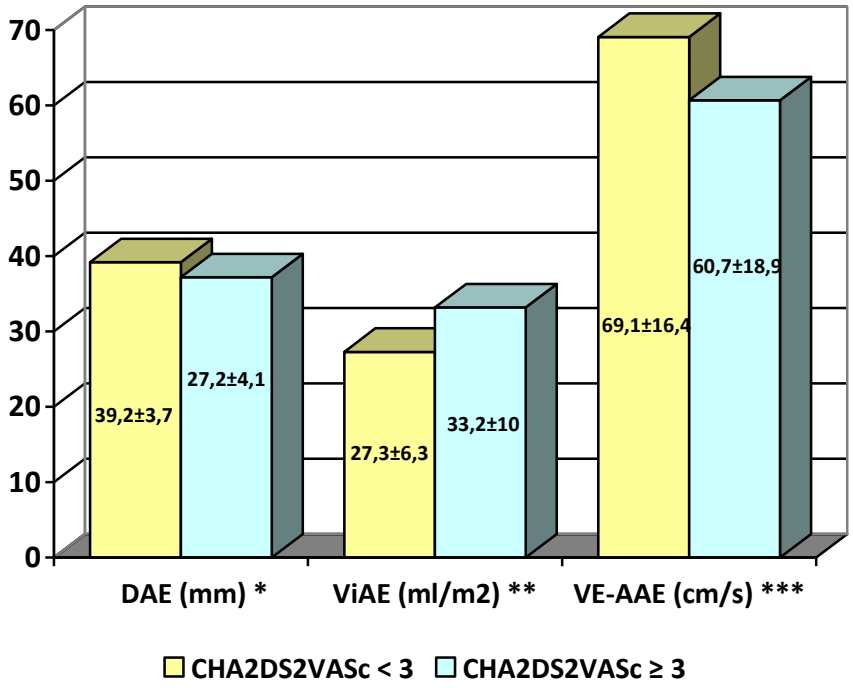


Figura 12 - Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.
DAE, diâmetro de átrio esquerdo; ViAE, volume indexado de átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento de apêndice atrial esquerdo. * p = 0,709; ** p = 0,003; *** p = 0,022.

Quando essas variáveis ecocardiográficas são categorizadas em normais e anormais, há maior prevalência de alterações dessas variáveis nos indivíduos com maior risco para eventos tromboembólicos. O diâmetro de AE, a presença de contraste espontâneo e de trombos em átrio esquerdo não diferiu entre os grupos avaliados (Tabelas 15).

Tabela 15 – Pacientes com variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo alteradas de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.

	Total (n = 111)	CHA_2DS_2VASc < 3 (n = 29)	CHA_2DS_2VASc ≥3 (n = 82)	p
Diâmetro de AE anormal (n, %)	48 (43,2)	11 (37,9)	37 (45,1)	0,523
ViAE anormal (n, %)	41 (36,9)	3 (10,3)	38 (46,9)	< 0,001
VF-AAE anormal (n, %)	20 (18)	1 (3,4)	19 (23,5)	0,022
Presença de CE em AE (n, %)	15 (13,5)	3 (10,3)	12 (14,6)	0,755
Presença de trombos em AE	0	0	0	---

AE, átrio esquerdo; ViAE, volume indexado do átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; CE, contraste espontâneo.

6.3.2 Massa, função e análise segmentar do ventrículo esquerdo

As médias das variáveis ecocardiográficas do VE não diferiram quanto aos grupos CHA_2DS_2VASc de baixo e de alto risco para eventos tromboembólicos (Figura 13).

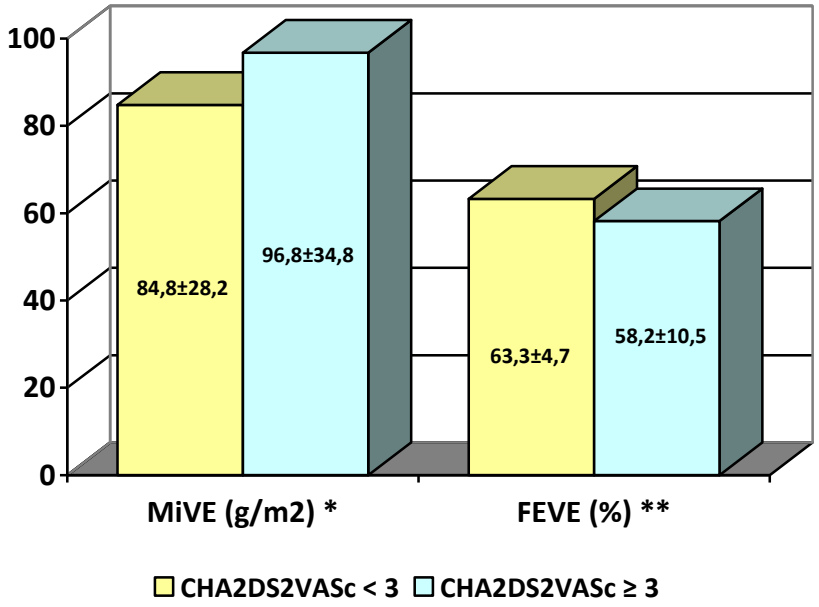


Figura 13 - Média dos valores das variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.
MiVE, massa de ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea; FEVE, fração de ejeção de ventrículo esquerdo. * p = 0,118; ** p = 0,054

Porém, observou-se que os indivíduos com escores CHA_2DS_2VASc elevados associam-se a maior ocorrência de FEVE reduzida. Não houve diferença quanto a alterações de MiVE ou quanto à presença de trombos em VE (Tabela 16).

Tabela 16 – Pacientes com variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo alteradas de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.

Variáveis ecocardiográficas	Total (n = 111)	CHA_2DS_2VASc < 3 (n = 29)	CHA_2DS_2VASc ≥ 3 (n = 82)	p
MiVE anormal (n, %)	32 (28,8)	4 (13,8)	28 (34,6)	0,055
FEVE anormal (n, %)	16 (14,4)	0	16 (19,5)	0,011
Trombo em VE (n, %)	2 (1,8)	0	2 (2,4)	1

MiVE, massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Os grupos com escores CHA_2DS_2VASc de baixo e de alto risco diferiram quanto a alterações de contratilidade miocárdica do VE somente em 2 (dois) segmentos do território irrigado pela artéria descendente anterior, e em 1 (um) segmento dos territórios de artérias cincunflexa e coronária direita (Figura 14).

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença de disfunção diastólica entre os grupos CHA_2DS_2VASc (11 [39,2 %] *vs* 44 [54,3 %], p = 0,434).

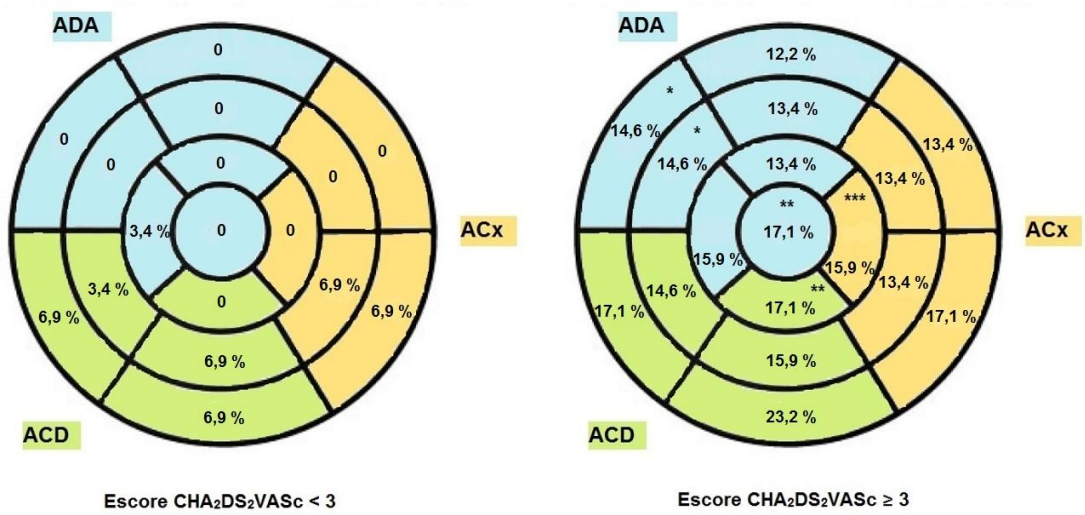


Figura 14 - Porcentagem de alterações de contratilidade em cada segmento do ventrículo esquerdo de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.
ADA, artéria descendente anterior; ACx, artéria circunflexa; ACD, artéria coronária direita.
* p = 0,042; ** p = 0,036; *** p = 0,039.

6.3.3 Placas ateroscleróticas em aorta

Os grupos CHA_2DS_2VASc avaliados não diferiram quanto à presença ou à espessura de placas ateroscleróticas em aorta (Tabela 17).

Tabela 17 – Placas ateroscleróticas em aorta de acordo com o escore CHA_2DS_2VASc.

Placa aterosclerótica em aorta	Total (n = 111)	CHA_2DS_2VASc < 3 (n = 29)	CHA_2DS_2VASc ≥ 3 (n = 82)	p
Presença (n, %)	40 (36,0)	11 (37,9)	29 (35,4)	0,825
Espessura (mm)	2,80±1,6	3,09±1,9	2,69±1,5	0,486

6.4 Análise multivariada

6.4.1 Análise multivariada em relação ao escore $CHADS_2$

Modelos de regressão logística demonstraram que escores $CHADS_2$ elevados associam-se a maior chance de ocorrência de volume indexado de átrio esquerdo, velocidade de esvaziamento de apêndice atrial esquerdo, massa de ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e função diastólica anormais (Tabela 18).

Tabela 18 – *Odds ratio* e intervalo de confiança do efeito do escore $CHADS_2$ sobre variáveis ecocardiográficas.

Variável ecocardiográfica	*Odds ratio*	95 % IC	p
ViAE aumentado	5,13	2,16 – 12,16	< 0,001
VE-AAE reduzida	3,43	1,15 – 10,23	0,027
MiVE aumentada	2,85	1,19 – 6,80	0,019
FEVE reduzida	18,93	2,40 – 149,16	0,005
Disfunção diastólica	3,22	1,47 – 7,05	0,003

ViAE, volume indexado do átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; MiVE, massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Ao se avaliar o efeito de cada componente do escore $CHADS_2$ sobre as variáveis ecocardiográficas na população de alto risco para eventos tromboembólicos, demonstrou-se que o componente “insuficiência cardíaca” foi o mais importante a correlacionar-se com ViAE, MiVE e FEVE anormais. Houve uma tendência de que esse componente estivesse associado com a presença de disfunção diastólica. Já o componente “AVC/AIT prévio” tendeu a se correlacionar com o ViAE e com a FEVE anormais. Por outro lado, o componente “diabete melito” apresentou uma correlação inversa com a VE-AAE (Tabela 19).

Tabela 19 – Efeito de cada componente do escore $CHADS_2$ sobre as variáveis ecocardiográficas na população de alto risco.

Variável	C		H		A		D		S_2	
	odds	p	odds	p	odds	p	odds	p	odds	p
ViAE	4,1	0,043	-	NS	7,5	0,08	-	NS	4,0	0,07
VE-AAE	-	NS	-	NS	-	NS	0,24	0,025	-	NS
MiVE	3,9	0,029	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS
FEVE	30,5	< 0,001	-	NS	-	NS	-	NS	5,9	0,07
DD	3,5	0,086	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS

ViAE, volume indexado do átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; MiVE, massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NS, não significativo.

6.4.2 Análise multivariada e escore CHA_2DS_2VASc

De acordo com a análise multivariada, o escore CHA_2DS_2VASc apresentou correlação com ViAE, VE-AAE e MiVE anormais (Tabela 20).

Tabela 20 – *Odds ratio* e intervalo de confiança do efeito do escore CHA_2DS_2VASc sobre variáveis ecocardiográficas.

Variável	Odds ratio	95 % IC	p
ViAE aumentado	7,66	2,15 – 27,33	0,002
VE-AAE reduzida	8,58	1,09 – 67,31	0,041
MiVE aumentada	3,30	1,04 -10,43	0,042

ViAE, volume indexado do átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; MiVE, massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea.

Entre os componentes do escore CHA_2DS_2VASc, “insuficiência cardíaca” foi o que apresentou a associação mais importante com ViAE e MiVE anormais, seguida pela associação entre “idade maior ou igual a 75 anos” e ocorrência de ViAE aumentado. Além disso, houve tendência de associação entre os componentes “AVC/AIT prévio” e “idade de 65 a 74 anos” com ViAE aumentado, e entre o componente “sexo feminino” e MiVE aumentada (Tabela 21).

Tabela 21 – Efeito de componentes do escore CHA_2DS_2VASc sobre variáveis ecocardiográficas.

Variável	C		A_2		S_2		A		Sc	
	odds	p	Odds	p	odds	p	odds	p	odds	p
ViAE	5,0	0,018	14,1	0,024	3,6	0,09	2,8	0,051	-	NS
VE-AAE	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS
MiVE	6,0	0,004	-	NS	-	NS	-	NS	2,5	0,09

C, insuficiência cardíaca; A_2, idade maior ou igual a 75 anos; S_2, AVC/AIT prévio; A, idade de 65 a 74 anos; Sc, sexo feminino; ViAE, volume indexado do átrio esquerdo; VE-AAE, velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; MiVE, massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea.

6.5 Concordância interobservador na análise ecocardiográfica

Vinte exames foram avaliados por 2 (dois) médicos ecocardiografistas experientes, sendo comparados a FEVE e o ViAE por meio do teste de análise de coeficiente de concordância.

Essa análise revelou uma estimativa de concordância de 0,940, com intervalo de confiança de 95% variando de 0,858 a 0,975. Após correção com o objetivo de evitar possíveis erros, obteve-se um coeficiente de concordância de 0,994, ou seja, a diferença interobservador na análise das variáveis ecocardiográficas foi mínima.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Esse estudo demonstra que escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados estão associados à presença de alterações ecocardiográficas em indivíduos com doença arterial coronariana crônica em ritmo sinusal. Esse é o primeiro estudo em nosso meio a associar alterações ecocardiográficas com variáveis clínicas. Nossos resultados confirmam que tais alterações estão presentes também em pacientes em ritmo sinusal, indicando, desse modo, maior propensão a tromboembolismo sistêmico independente de alterações do ritmo cardíaco. Esse achado enaltece a importância da associação de variáveis clínicas e ecocardiográficas na estratificação desses pacientes, auxiliando na determinação do risco de AVC/AIT.

Já é bem definido o papel dos escores de risco $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc na estratificação de risco para eventos tromboembólicos em indivíduos com fibrilação atrial. Na ausência dessa arritmia, diversos estudos[6,20,21,72-76,117] demonstraram que, quanto mais elevado o valor desses escores, maior o risco de eventos tromboembólicos e maior a mortalidade após um evento coronariano agudo, AVC e após cirurgia cardíaca.

Nos portadores de fibrilação atrial, a avaliação de variáveis ecocardiográficas tem demonstrado que diversas alterações estão presentes, sendo que as anormalidades do AE são as mais frequentemente encontradas[8-13], como aumento do diâmetro e do volume indexado, redução da VE-AAE e presença de contraste espontâneo no seu interior. Ao se analisar a presença dessas alterações de acordo com os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc, verificou-se que, quanto maior esses escores, mais frequente essas alterações se tornavam[7,116]. Ou seja, a disfunção atrial esquerda torna-se mais frequente naqueles que se apresentam com maior risco de eventos tromboembólicos.

7.1 Características da população do estudo

É intuitivo que pacientes com escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados apresentem-se com mais comorbidades, visto que esses escores são compostos por fatores de risco para eventos cardiovasculares.

Portadores de IC, hipertensão arterial sistêmica e diabete melito, mesmo na ausência de fibrilação atrial, podem apresentar elevação dos marcadores de hipercoagulabilidade e disfunção endotelial[42]. Isso pode sugerir que a fibrilação atrial não seja um fator de risco independente para eventos tromboembólicos, mas, sim, um marcador de risco na presença de outras comorbidades.

Importante ressaltar que, entre os pacientes com escore $CHADS_2 < 2$ desse estudo, 46,3% são considerados como de alto risco para eventos tromboembólicos quando aplicado o escore CHA_2DS_2VASc. Esse dado pode justificar o motivo de, apesar de se tratar de uma população de aparente baixo risco, ainda assim, alterações ecocardiográficas estão presentes de forma relativamente frequente (18,5% dos pacientes com ViAE aumentado e/ou FEVE reduzida e/ou 9,4% dos pacientes com VE-AAE reduzida). Esse último achado pode ter relevância clínica já que as variáveis ecocardiográficas alteradas são preditoras de risco de embolia.

Ainda, indivíduos em ritmo sinusal com escores $CHADS_2$ elevados têm alto risco para desenvolverem arritmias atriais por apresentarem fatores de risco para isso. Essa afirmação é baseada nos estudos de Larsen e cols.[32] e de Suzuki e cols.[121] que relatam que a associação de ectopias atriais e escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados é altamente preditora de AVC/AIT e fibrilação atrial. O uso de variáveis ecocardiográficas em associação a escores clínicos de risco para eventos tromboembólicos pode melhorar a estratificação de risco nessa população, reforçando a ideia de que, num paciente com diagnóstico de AVC/AIT e que se apresenta em ritmo sinusal, eventuais alterações do ecocardiograma podem incrementar a hipótese do quadro ter sido causado por uma fibrilação atrial, mesmo sem a sua documentação.

7.2 Escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e variáveis ecocardiográficas de átrio esquerdo

Estudos prévios avaliando pacientes com fibrilação atrial demonstraram que o ViAE encontra-se aumentado em indivíduos com escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados, bem como também apresentam menor VE-AAE. A associação desses escores com alterações ecocardiográficas é capaz de predizer a ocorrência de AVC nessa população[122].

Já é bem conhecido que pacientes com coronariopatia aguda e crônica em ritmo sinusal apresentam maior risco de sofrerem um AVC. Nessa população, demonstrou-se que o escore $CHADS_2$ identifica os pacientes com maior risco de AVC, assim como acontece em pacientes com fibrilação atrial[20,21]. Dados ecocardiográficos fornecem informações prognósticas relevantes na coronariopatia. Nesses indivíduos, o ViAE está associado com a predição de hospitalização por IC e mortalidade[87]. Handkle e cols.[50] demonstraram que FEVE menor ou igual a 35% e a VE-AAE menor que 55cm/s são preditores de contraste espontâneo e de trombo em AE, sugerindo que não somente o VE, mas também o AE deve ser considerado como fonte cardioembólica para o AVC, apesar do ritmo sinusal.

Azarbal e cols.[117] demonstraram que portadores de DAC crônica, com e sem fibrilação atrial, apresentam disfunção de AE e que esta é maior quanto mais elevados forem os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc. Recente estudo de Kang e cols.[22] avaliando, retrospectivamente, pacientes após IAM, demonstraram que o escore $CHADS_2$ está relacionado a aumento do risco de eventos adversos cerebrovasculares. Além disso, há uma correlação positiva entre esse escore e o aumento progressivo do ViAE.

Nosso estudo demonstrou que portadores de DAC crônica em ritmo sinusal com escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados, além de apresentarem maiores ViAE, também apresentam menores VE-AAE. Interessante notar que, embora as médias dessa última variável não sejam diferentes entre os grupos $CHADS_2$ avaliados, houve maior ocorrência de alterações dessa variável no grupo de maior risco.

Não foi documentada a trombose intra-atrial nos pacientes deste estudo. Isso, provavelmente, indica que faltaram fatores instabilizadores da coagulação para preciptar a sua formação, já que variáveis anatômicas e funcionais já estavam presentes. Provavelmente, o gatilho que deflagraria essa anomalia poderia ser uma alteração do ritmo cardíaco, como a fibrilação atrial, que, conforme comentamos anteriormente, seria um fator acelerador da formação de trombos num individuo já predisposto.

Em nosso estudo, os pacientes encontravam-se em ritmo sinusal. Entretanto, se iam evoluir para fibrilação atrial, não é possível confirmar, já que essa informação não foi investigada. Entretanto, nos alerta para uma eventual necessidade de anticoagulação precoce em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de isquemia cerebral já que tanto variáveis clínicas como ecocardiográficas sinalizam nessa direção. Com o advento dos novos anticoagulantes, com eficácia e, acima de tudo, a segurança comprovadas, o tratamento preventivo do AVC torna-se uma necessidade, já que é a principal causa de morte em nosso meio. Com tantas evidências favoráveis a essa evolução desastrosa, não se deveria permitir que ela ocorresse. Essa conduta, entretanto, não está indicada na atualidade mas sua aplicabilidade poderá ser confirmada em estudos prospectivos, com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento clínico.

7.3 Escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc, e variáveis ecocardiográficas de ventrículo esquerdo

As variáveis ecocardiográficas de VE, tais como disfunção diastólica, MVE e FEVE são preditoras de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocáridio e maior mortalidade (global e cardíaca)[18,89-92,94]. Outros estudos mostram que essas variáveis, quando alteradas, associam-se com maior chance de contraste espontâneo, e trombos em AE e AAE em pacientes com fibrilação atrial, aumentando o risco de AVC[50, 93]. Um estudo retrospectivo, o qual avaliou pacientes em ritmo sinusal após IAM, mostrou

que há aumento da MiVE e redução da FEVE em pacientes de alto risco de acordo com o escore $CHADS_2$, especialmente naqueles com escore maior ou igual a 3.

Tsang e cols.[123] avaliaram que a presença de disfunção diastólica em idosos é um forte preditor de fibrilação atrial, sendo que a disfunção de grau I aumenta o risco dessa arritmia em 5 anos em 12%, grau II em 14% e grau III em 21%. Entre pacientes com miocardiopatia isquêmica, a presença de disfunção diastólica esteve associada a risco de fibrilação atrial de início recente, bem como, a eventos adversos[124]. Kim e cols.[125] demonstraram que, entre pacientes com fibrilação atrial paroxística, a disfunção diastólica esteve associada à idade avançada, ao sexo feminino, a escores CHA_2DS_2VASc elevados, a maiores ViAE e a maior risco de AVC/AIT.

O presente estudo demonstrou que pacientes com DAC crônica com escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados apresentaram MiVE aumentada. Entretanto, somente o escore $CHADS_2$ elevado associou-se com FEVE reduzida e disfunção diastólica.

7.4 Efeito dos componentes dos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc sobre as variáveis ecocardiográficas

Esse estudo foi o primeiro a avaliar o efeito de cada componente dos escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc sobre as variáveis ecocardiográficas em coronariopatas, demonstrando que, em pacientes com escores de risco elevado, o componente “insuficiência cardíaca” é o mais importante a correlacionar-se com ViAE e MiVE aumentados, FEVE. Por outro lado, o ViAE correlacionou-se significativamente com o componente “idade ≥ 75 anos” do escore CHA_2DS_2VASc, enaltecendo a importância dessa variável clínica como preditora maior de risco para tromboembolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial.

Outros componentes do escore $CHADS_2$ demonstraram uma tendência em identificar alterações ecocardiográficas: “insuficiência cardíaca” pode se associar à presença de disfunção diastólica, enquanto que a presença de

ViAE pode estar associada à “idade ≥75 anos” e a “AVC/AIT prévio”. Esse último ainda pode estar associado com a presença de FEVE reduzida. Com relação ao escore CHA_2DS_2VASc, houve tendência de associação entre o ViAE aumentado e os componentes “AVC/AIT prévio” e “idade de 65 a 74 anos”, e entre a MiVE aumentada e o componente “sexo feminino”.

Os achados sinalizam que pacientes com escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc elevados, particularmente aqueles portadores de insuficiência cardíaca, apresentam maior chance de desenvolverem alterações ecocardiográficas associadas a maior risco de AVC/AIT e, talvez, possam se beneficiar com a anticoagulação profilática, mesmo estando em ritmo sinusal.

Nosso estudo ainda mostrou uma correlação inversa entre o componente “diabete melito” e a VE-AAE, denotando um possível efeito protetor desse fator de risco. Não sabemos explicar o motivo para esse achado, mas talvez o tamanho da amostra tenha influenciado esse resultado.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo permitem concluir que pacientes com DAC crônica e escores $CHADS_2$ elevados apresentam as seguintes alterações ecocardiográficas:

- Aumento do ViAE;
- VE-AAE reduzida;
- Aumento da MiVE;
- FEVE reduzida; e
- Disfunção diastólica.

Com relação ao escore CHA_2DS_2VASc, as principais alterações ecocardiográficas observadas foram:

- Aumento do ViAE;
- VE-AAE reduzida; e
- Aumento da MiVE.

Entre os componentes desses escores, “insuficiência cardíaca” é o mais importante a determinar a presença de alterações ecocardiográficas.

9 ANEXOS

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

DATA DA ENTRADA: 09 de agosto de 2013.
DATA DA 1ª AVALIAÇÃO: 20 de agosto de 2013.
DATA DA AVALIAÇÃO FINAL: 03 de setembro de 2013.
CAAE: 20635813.1.0000.5462
Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4363
(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)
Investigador Principal: Paulo Alexandre da Costa
Orientador: Prof.Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira
Co-orientador: Prof.Dr. Jorge Eduardo Assef
Nº de Sujeitos no Centro: 258
Nº Total de Sujeitos: 258
Área de Conhecimento: Ciências da Saúde
Área Temática Especial: Não se aplica
Unitermos: Escores CHADS2 e CHA2DS2VAS; doença coronariana; alterações ecocardiográficas
Fase: Não se aplica
Duração do Estudo: 24 meses
Apoio/ Patrocinador: Não se aplica
Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
CEP Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de doutorado: "Associação entre Escores CHADS2 e CHA2DS2VASC e alterações ecocardiográficas relacionadas a eventos tromboembólicos em indivíduos com doença arterial coronariana na ausência de fibrilação atrial".

Considerações/Comentários: O estudo tem como objetivo demonstrar que pacientes com doença arterial coronariana e escore CHADS2 elevado, na ausência de FA, apresentam alterações ecocardiográficas, através das técnicas transtorácica e transesofágica, que estão associadas a maior risco de complicações tromboembólicas do que aqueles com escores CHADS2 mais baixos.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

a) O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

FORM 001IDPC Mar/09 rev.1

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

- Protocolo de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado – Aprovado
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Aprovado
- Declarações do Pesquisador: Declaração de realização do estudo/ Dr. Dalmo Moreria/ Dr. Rodrigo Bellio Barretto; Carta de orientação/ Dr. Dalmo Moreira; Termo de compromisso do investigador; Declaração de responsabilidade, direitos e obrigações; Declaração de confidencialidade; Declaração de propriedade das informações; Forma de recrutamento; Declaração de manuseio de material biológico; Declaração de riscos e benefícios; Declaração de notificação de EAS ao CEP; Lista de centros participantes; Orçamento financeiro detalhado; Cronograma do estudo; Publicação dos resultados da pesquisa; Declaração sobre currículo Lattes – Entregue
- Carta de submissão ao CEP – Entregue
- Folha de rosto – Entregue

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita que:

a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
c. Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa.

Situação: Protocolo Avaliado e Aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em reunião ordinária realizada no dia 03 de setembro de 2013.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073

São Paulo, 03 de setembro de 2013.

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do CEP
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

6.2 ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORES CHADS$_2$ E CHA$_2$DS$_2$VASC E ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA NA AUSÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL"

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
INVESTIGADOR: Dr. Paulo Alexandre da Costa
NÚMERO DO PACIENTE: _____
INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado a participar deste estudo por ser um portador de doença arterial coronariana crônica.

Já é bem conhecido que pessoas com doença arterial coronariana apresentam maior risco de desenvolverem acidente vascular cerebral (derrame), porém não se sabe quais indivíduos estão em maior risco e se existem alterações estruturais do coração que possam explicar o motivo para esse risco elevado.

O objetivo deste estudo é demonstrar que indivíduos coronariopatas sem fibrilação atrial apresentam alterações ecocardiográficas que estão associadas a complicações tromboembólicas e que estas são mais frequentes quanto maiores os escores CHADS$_2$ e CHA$_2$DS$_2$VASc, os quais auxiliam na predição de risco de derrame em pacientes com fibrilação atrial.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você tenha interesse em participar deste estudo, será necessária a realização de eletrocardiograma e de ecocardiogramas transtorácico e transesofágico. Não haverá necessidade de acompanhamento nesse estudo.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

RISCOS E DESCONFORTOS

Os ecocardiogramas transtorácico e transesofágico são procedimentos que utilizam ondas de ultrassom, as quais não apresentam quaisquer efeitos colaterais quando utilizadas para fins diagnósticos. Apresentam baixo risco e as complicações são muito raras.

O ecocardiograma transesofágico é um procedimento parecido com a endoscopia digestiva. Será introduzida, por sua boca e garganta, uma sonda especial capaz de gerar imagens de ultrassom de seu coração. Para realizar esse exame, é necessário o uso de anestesia local na forma de spray e, geralmente, de sedação leve, de modo a reduzir o desconforto provocado pela passagem da sonda pela garganta. Podem ocorrer pequenos sangramentos na garganta, dificuldades à passagem da sonda esofágica e lesões na mucosa do esôfago.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O principal benefício desse estudo será a identificação de fatores de maior risco para o desenvolvimento de derrame em portadores de doença arterial coronariana crônica. Dessa forma, medidas preventivas poderão ser realizadas precocemente.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, não haverá qualquer prejuízo em seu tratamento. Você receberá todas as informações a respeito dos exames, invasivos ou não, a que deverá ser submetido e manterá seu acompanhamento com a equipe responsável por seu caso.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo. Além disso, você está autorizando que seus dados sejam publicados em revistas e artigos e a ser tema de debates e aulas.

As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a sua participação. A equipe do estudo explicará todos os achados e responderá a todas as dúvidas que tiver, de modo a auxiliá-lo a tomar a melhor decisão para sua segurança.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo, muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do mesmo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico.

Qualquer informação adicional sobre o estudo eu, *Dr. Paulo Alexandre da Costa*, terei o maior prazer em esclarecer no ambulatório da Seção Médica de Eletrofisiologia ou através do telefone (11) 5085.6078.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, ***Dr. Paulo Alexandre da Costa***, telefone (11) 5085-6078, responderá todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto a seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no telefone (11) 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____ _____ / _____ / _____
Nome do Paciente Data

_____
Assinatura do Paciente

_____ _____ / _____ / _____
Nome da Testemunha (se necessário) Data

_____
Assinatura da Testemunha (se necessário)

_____ _____ / _____ / _____
Assinatura do Investigador Data

6.3 ANEXO C - Dados demográficos dos pacientes do estudo (n = 111).

	Sexo	Idade	Idade ≥ 65 anos	IC	HAS	DM	AVC/AIT prévio	Escore CHADS2	Escore CHA2DS2VASc
1	Masc	38	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	1
2	Masc	59	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	1
3	Masc	55	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	1
4	Masc	58	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	1
5	Masc	44	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	1
6	Masc	54	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	1
7	Masc	44	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	1
8	Masc	62	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	1
9	Masc	57	Não	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	1	2
10	Masc	64	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
11	Masc	64	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
12	Masc	63	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
13	Fem	61	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
14	Masc	59	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
15	Masc	55	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
16	Masc	47	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2

Continua

	Sexo	Idade	Idade ≥ 65 anos	IC	HAS	DM	AVC/AIT prévio	Escore CHADS2	Escore CHA2DS2VASc
17	Masc	49	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
18	Masc	63	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
19	Masc	40	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
20	Masc	56	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
21	Masc	61	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
22	Masc	65	65 a 74 anos	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	0	2
23	Masc	60	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
24	Masc	54	Não	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	1	2
25	Masc	58	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
26	Masc	50	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
27	Fem	49	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
28	Masc	67	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
29	Masc	54	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	2
30	Fem	60	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
31	Fem	60	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
32	Masc	57	Não	Presente	Presente	Ausente	Ausente	2	3
33	Masc	69	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3

Continua

	Sexo	Idade	Idade ≥ 65 anos	IC	HAS	DM	AVC/AIT prévio	Escore CHADS2	Escore CHA2DS2VASc
34	Fem	53	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
35	Masc	74	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
36	Masc	61	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
37	Masc	45	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
38	Masc	66	65 a 74 anos	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	1	3
39	Masc	48	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
40	Masc	62	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
41	Masc	60	Não	Presente	Presente	Ausente	Ausente	2	3
42	Masc	62	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
43	Masc	65	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
44	Masc	74	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
45	Masc	51	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
46	Masc	67	65 a 74 anos	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	1	3
47	Masc	72	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
48	Masc	61	Não	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	2	3
49	Masc	61	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
50	Masc	72	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3

Continua

	Sexo	Idade	Idade ≥ 65 anos	IC	HAS	DM	AVC/AIT prévio	Escore CHADS2	Escore CHA2DS2VASc
51	Masc	72	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
52	Masc	63	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
53	Fem	69	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
54	Masc	49	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
55	Fem	60	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
56	Fem	60	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
57	Fem	53	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
58	Fem	60	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
59	Fem	59	Não	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
60	Masc	64	Não	Presente	Presente	Ausente	Ausente	2	3
61	Masc	54	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
62	Masc	60	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
63	Masc	57	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	3
64	Fem	62	Não	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	1	3
65	Masc	71	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
66	Masc	68	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	3
67	Masc	68	65 a 74 anos	Presente	Presente	Ausente	Ausente	2	4

Continua

	Sexo	Idade	Idade ≥ 65 anos	IC	HAS	DM	AVC/AIT prévio	Escore CHADS2	Escore CHA2DS2VASc
68	Fem	70	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	4
69	Fem	44	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
70	Fem	72	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	4
71	Masc	75	Maior ou igual a 75 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	2	4
72	Masc	55	Não	Ausente	Presente	Ausente	Presente	3	4
73	Fem	56	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
74	Masc	67	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
75	Masc	65	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
76	Masc	62	Não	Presente	Ausente	Ausente	Presente	3	4
77	Masc	73	65 a 74 anos	Presente	Presente	Ausente	Ausente	2	4
78	Masc	67	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
79	Masc	72	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
80	Masc	65	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
81	Fem	68	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	4
82	Masc	72	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
83	Fem	57	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
84	Fem	63	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4

Continua

	Sexo	Idade	Idade ≥ 65 anos	IC	HAS	DM	AVC/AIT prévio	Escore CHADS2	Escore CHA2DS2VASc
85	Fem	58	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
86	Fem	54	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
87	Fem	69	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	1	4
88	Masc	58	Não	Presente	Presente	Presente	Ausente	3	4
89	Masc	63	Não	Presente	Presente	Presente	Ausente	3	4
90	Masc	70	65 a 74 anos	Presente	Presente	Ausente	Ausente	2	4
91	Fem	63	Não	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	4
92	Masc	69	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Presente	3	5
93	Masc	73	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Presente	3	5
94	Masc	81	Maior ou igual a 75 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	3	5
95	Fem	69	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	5
96	Fem	70	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	5
97	Fem	74	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	2	5
98	Fem	51	Não	Presente	Presente	Presente	Ausente	3	5
99	Fem	68	65 a 74 anos	Presente	Presente	Ausente	Ausente	2	5
100	Masc	78	Maior ou igual a 75 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	3	5
101	Masc	67	65 a 74 anos	Presente	Presente	Presente	Ausente	3	5

Continua

	Sexo	Idade	Idade ≥ 65 anos	IC	HAS	DM	AVC/AIT prévio	Escore CHADS2	Escore CHA2DS2VASc
102	Masc	73	65 a 74 anos	Presente	Presente	Ausente	Presente	4	6
103	Masc	69	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Presente	4	6
104	Masc	75	Maior ou igual a 75 anos	Presente	Presente	Presente	Ausente	4	6
105	Masc	75	Maior ou igual a 75 anos	Presente	Presente	Presente	Ausente	4	6
106	Masc	65	65 a 74 anos	Presente	Presente	Ausente	Presente	4	6
107	Masc	75	Maior ou igual a 75 anos	Ausente	Presente	Presente	Ausente	3	6
108	Fem	70	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Presente	3	6
109	Fem	69	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Ausente	Presente	3	6
110	Fem	68	65 a 74 anos	Ausente	Presente	Presente	Presente	4	7
111	Masc	76	Maior ou igual a 75 anos	Ausente	Presente	Presente	Presente	5	7

6.5 ANEXO E - Dados ecocardiográficos dos pacientes do estudo (n = 111)

ID	AE	ViAE	MiVE	VE-AAE	CE (grau)	Trombo AE	Trombo VE	FEVE	Disfunção diastólica VE	Placas Ao (mm)
1	39	21	70	64	Ausente	Ausente	Ausente	64	Ausente	0
2	35	34	57	53	Ausente	Ausente	Ausente	66	Alteração de relaxamento	0
3	45	29	71,32	72	Ausente	Ausente	Ausente	67	Ausente	0
4	41	22	74	53	Ausente	Ausente	Ausente	64	Ausente	0
5	47	30	129,9	55	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	0
6	41	28	86,8	65	Ausente	Ausente	Ausente	64	Ausente	0
7	37	26	48	50	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	0
8	42	27	65	55	Ausente	Ausente	Ausente	55	Ausente	3
9	42	30	98	52	Ausente	Ausente	Ausente	65	Alteração de relaxamento	2
10	34	20	83	80	Ausente	Ausente	Ausente	62	Ausente	3
11	39	27	66	65	1	Ausente	Ausente	62	Ausente	7
12	38	40	163,04	68	Ausente	Ausente	Ausente	55	Pseudonormal	0
13	40	23	103,22	92	Ausente	Ausente	Ausente	66	Alteração de relaxamento	0
14	32	20	98	87	Ausente	Ausente	Ausente	73	Ausente	0
15	42	22	79	74	Ausente	Ausente	Ausente	58	Alteração de relaxamento	0
16	39	29	68	77	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	0

Continua

ID	AE	ViAE	MiVE	VE-AAE	CE (grau)	Trombo AE	Trombo VE	FEVE	Disfunção diastólica VE	Placas Ao (mm)
17	36	30	106,3	55	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	0
18	41	31,5	106,28	78	Ausente	Ausente	Ausente	61	Ausente	0
19	45	34	126,69	53	Ausente	Ausente	Ausente	66	Alteração de relaxamento	0
20	37	40	101,84	74	Ausente	Ausente	Ausente	65	Pseudonormal	2
21	36	20	49	115	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	3
22	36	21	107,64	40	Ausente	Ausente	Ausente	66	Alteração de relaxamento	1
23	35	41	87	85	Ausente	Ausente	Ausente	76	Alteração de relaxamento	6
24	36	20	116	98	Ausente	Ausente	Ausente	64	Alteração de relaxamento	3
25	43	29	83	60	Ausente	Ausente	Ausente	71	Ausente	0
26	44	23	50	62	1	Ausente	Ausente	60	Alteração de relaxamento	1
27	39	20	52	71	Ausente	Ausente	Ausente	64	Ausente	0
28	36	34	51	76	1	Ausente	Ausente	61	Ausente	3
29	40	19	61	76	Ausente	Ausente	Ausente	61	Ausente	0
30	38	32	77	36	Ausente	Ausente	Ausente	51	Ausente	0
31	34	24	95	76	Ausente	Ausente	Ausente	76	Ausente	2
32	43	29	124	78	1	Ausente	Ausente	37	Ausente	0
33	42	32	137,94	55	Ausente	Ausente	Ausente	68	Alteração de relaxamento	4

Continua

ID	AE	ViAE	MiVE	VE-AAE	CE (grau)	Trombo AE	Trombo VE	FEVE	Disfunção diastólica VE	Placas Ao (mm)
34	42	30	97	42	Ausente	Ausente	Ausente	68	Ausente	0
35	34	18	69,47	54	Ausente	Ausente	Ausente	61	Ausente	1
36	43	35	126,78	63	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	0
37	37	23	54	90	Ausente	Ausente	Ausente	66	Ausente	0
38	37	18	47	77	Ausente	Ausente	Ausente	63	Alteração de relaxamento	5
39	38	29	106,6	77	Ausente	Ausente	Ausente	68	Ausente	0
40	32	20	77	71	Ausente	Ausente	Ausente	66	Ausente	0
41	52	38	175,64	69	Ausente	Ausente	Ausente	38	Alteração de relaxamento	0
42	50	41	104,34	78	Ausente	Ausente	Ausente	50	Alteração de relaxamento	0
43	37	21	81	75	Ausente	Ausente	Ausente	75	Alteração de relaxamento	0
44	34	26	92	53	Ausente	Ausente	Ausente	63	Ausente	0
45	45	35	47	53	Ausente	Ausente	Ausente	66	Ausente	2
46	48	36	101,74	51	Ausente	Ausente	Ausente	58	Pseudonormal	0
47	36	29	47	72	1	Ausente	Ausente	60	Alteração de relaxamento	2
48	55	35	151,52	54	Ausente	Ausente	Ausente	58	Alteração de relaxamento	4
49	33	32	68,9	54	Ausente	Ausente	Ausente	61	Ausente	0
50	47	46	130,85	65	Ausente	Ausente	Ausente	55	Ausente	0

Continua

ID	AE	ViAE	MiVE	VE-AAE	CE (grau)	Trombo AE	Trombo VE	FEVE	Disfunção diastólica VE	Placas Ao (mm)
51	35	32	87	57	1	Ausente	Ausente	62	Ausente	0
52	37	22	82	61	Ausente	Ausente	Ausente	66	Ausente	0
53	36	24	44	72	1	Ausente	Ausente	67	Ausente	0
54	32	23	95,42	72	Ausente	Ausente	Ausente	61	Ausente	0
55	32		93,29	50	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	0
56	34	21	47	54	Ausente	Ausente	Ausente	69	Ausente	0
57	38	23	111,04	63	Ausente	Ausente	Ausente	70	Ausente	3
58	44	48	114,65	43	Ausente	Ausente	Ausente	61	Ausente	3
59	38	33	41	91	Ausente	Ausente	Ausente	70	Alteração de relaxamento	0
60	41	41	107	44	Ausente	Ausente	Ausente	55	Pseudonormal	0
61	38	21	93,66	40	Ausente	Ausente	Ausente	63	Ausente	2
62	37	33	78	62	Ausente	Ausente	Ausente	69	Ausente	0
63	32	27	72	68	Ausente	Ausente	Ausente	56	Alteração de relaxamento	2
64	34	25	62	50	Ausente	Ausente	Ausente	58	Ausente	0
65	38	37	94	58	Ausente	Ausente	Ausente	68	Ausente	3
66	44	38	81,16	40	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	2
67	27	18	62	78	Ausente	Ausente	Ausente	57	Alteração de relaxamento	2

Continua

ID	AE	ViAE	MiVE	VE-AAE	CE (grau)	Trombo AE	Trombo VE	FEVE	Disfunção diastólica VE	Placas Ao (mm)
68	41	41	59	59	Ausente	Ausente	Ausente	62	Ausente	0
69	42	26	94,47	118	Ausente	Ausente	Ausente	65	Ausente	0
70	44	26	56	65	1	Ausente	Ausente	61	Ausente	2
71	40	35	80	42	Ausente	Ausente	Ausente	59	Ausente	0
72	45	34	122,87	56	Ausente	Ausente	Ausente	59	Alteração de relaxamento	0
73	37	24	58	63	Ausente	Ausente	Ausente	57	Ausente	2
74	45	39	130	30	1	Ausente	Ausente	53	Alteração de relaxamento	4
75	33	22	43	95	Ausente	Ausente	Ausente	66	Alteração de relaxamento	0
76	43	42	97	49	Ausente	Ausente	Ausente	43	Alteração de relaxamento	0
77	47	46	157,3	28	Ausente	Ausente	Ausente	35	Pseudonormal	0
78	36	20	90	57	Ausente	Ausente	Ausente	65	Ausente	0
79	44	31	134,92	95	Ausente	Ausente	Ausente	58	Alteração de relaxamento	0
80	40	37	101	111	1	Ausente	Ausente	50	Alteração de relaxamento	4
81	43	36	92,6	*	Ausente	Ausente	Ausente	63	Alteração de relaxamento	2
82	52	44	112,62	41	Ausente	Ausente	Ausente	54	Alteração de relaxamento	0
83	32	22	94	58	Ausente	Ausente	Ausente	54	Alteração de relaxamento	0
84	31	22	70	78	Ausente	Ausente	Ausente	64	Alteração de relaxamento	2

Continua

ID	AE	ViAE	MiVE	VE-AAE	CE (grau)	Trombo AE	Trombo VE	FEVE	Disfunção diastólica VE	Placas Ao (mm)
85	40	34	104,5	62	Ausente	Ausente	Ausente	62	Alteração de relaxamento	0
86	34	20	46	48	Ausente	Ausente	Ausente	71	Alteração de relaxamento	0
87	40	30	107,75	60	Ausente	Ausente	Ausente	60	Alteração de relaxamento	0
88	47	39	133,36	56	Ausente	Ausente	Ausente	58	Alteração de relaxamento	6
89	33	20	75	53	Ausente	Ausente	Presente	40	Pseudonormal	0
90	34	39	81,19	61	Ausente	Ausente	Ausente	34	Pseudonormal	0
91	36	37	130,2	45	Ausente	Ausente	Ausente	61	Alteração de relaxamento	1
92	37	29	91	77	1	Ausente	Ausente	61	Alteração de relaxamento	2
93	42	44	78	49	Ausente	Ausente	Ausente	62	Ausente	7
94	45	30	90	64	Ausente	Ausente	Ausente	72	Alteração de relaxamento	0
95	32	22	57	65	Ausente	Ausente	Ausente	62	Ausente	0
96	42	39	110	82	Ausente	Ausente	Ausente	67	Alteração de relaxamento	0
97	35	37	74	28	3	Ausente	Ausente	67	Alteração de relaxamento	3
98	41	37	108,04	57	1	Ausente	Ausente	38	Pseudonormal	0
99	48	67	141,04	53	Ausente	Ausente	Ausente	32	Ausente	1
100	51	46	128,35	37	Ausente	Ausente	Ausente	66	Ausente	2
101	44	41	127,6	120	Ausente	Ausente	Ausente	56	Alteração de relaxamento	0

Continua

ID	AE	ViAE	MiVE	VE-AAE	CE (grau)	Trombo AE	Trombo VE	FEVE	Disfunção diastólica VE	Placas Ao (mm)
102	45	38	200,36	28	Ausente	Ausente	Presente	35	Alteração de relaxamento	0
103	36	39	77	50	Ausente	Ausente	Ausente	60	Ausente	0
104	50	55	163,12	60	Ausente	Ausente	Ausente	52	Ausente	0
105	42	35	137,29	59	Ausente	Ausente	Ausente	35	Alteração de relaxamento	0
106	34	27	74,35	75	2	Ausente	Ausente	37	Alteração de relaxamento	2
107	44	40		69	Ausente	Ausente	Ausente	62	Alteração de relaxamento	1
108	40	59	130,94	32	Ausente	Ausente	Ausente	67	Pseudonormal	0
109	48	51	171,86	32	Ausente	Ausente	Ausente	46	Pseudonormal	0
110	39	49	164,75	52	3	Ausente	Ausente	38	Pseudonormal	0
111	43	42	70	54	Ausente	Ausente	Ausente	64	Alteração de relaxamento	0

6.6 ANEXO F - Análise da contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo de acordo com cada segmento, por paciente do estudo (n = 111).

	Basal						Médio						Apical			
	Anterior	Anteroseptal	Inferoseptal	Inferior	Inferolateral	Anterolateral	Médio anterior	Anteroseptal	Inferoseptal	Inferior	Inferolateral	Anterolateral	Anterior	Septal	Inferior	Lateral	Ápice
1	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
2	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
3	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
4	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
5	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
6	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
7	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
8	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
9	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
10	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
11	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
12	Normal	Normal	Hipocinesia	Hipocinesia	Hipocinesia	Normal	Normal	Normal	Hipocinesia	Hipocinesia	Hipocinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continua

	Basal						Médio						Apical				
	Anterior	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Médio anterior*	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Anterior*	*Septal*	*Inferior*	*Lateral*	*Ápice*
13	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
14	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
15	Normal	Normal	Hipocinesia	Hipocinesia	Hipocinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Hipocinesia	Hipocinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
16	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
17	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Acinesia	Normal	Normal	Normal
18	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
19	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
20	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
21	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
22	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
23	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
24	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
25	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
26	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continua

	Basal						Médio						Apical				
	Anterior	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Médio anterior*	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Anterior*	*Septal*	*Inferior*	*Lateral*	*Ápice*
27	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
28	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
29	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
30	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
31	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
32	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Hipocinesia	Hipocinesia	Normal	Normal	Normal	Hipocinesia	Hipocinesia	Hipocinesia	Hipocinesia
33	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
34	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
35	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
36	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
37	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
38	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
39	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
40	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continua

	Basal						Médio						Apical				
	Anterior	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Médio anterior*	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Anterior*	*Septal*	*Inferior*	*Lateral*	*Ápice*
41	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia
42	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Acinesia	Acinesia	Normal	Normal
43	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
44	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
45	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
46	Normal	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
47	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
48	Normal	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
49	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
50	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
51	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
52	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
53	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
54	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continua

	Basal						Médio						Apical				
	Anterior	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Médio anterior*	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Anterior*	*Septal*	*Inferior*	*Lateral*	*Ápice*
55	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
56	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
57	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
58	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
59	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
60	Normal	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
61	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
62	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
63	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
64	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
65	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
66	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
67	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
68	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continua

	Basal						Médio						Apical				
	Anterior	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Médio anterior*	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Anterior*	*Septal*	*Inferior*	*Lateral*	*Ápice*
69	Normal	Normal	Normal	Acinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
70	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
71	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
72	Normal	Normal	Normal	Acinesia	Acinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
73	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
74	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
75	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
76	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Acinesia
77	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia
78	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
79	Normal	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
80	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
81	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
82	Normal	Normal	Normal	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continua

	Basal						Médio						Apical				
	Anterior	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Médio anterior*	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Anterior*	*Septal*	*Inferior*	*Lateral*	*Ápice*
83	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
84	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
85	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
86	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
87	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
88	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Acinesia
89	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia
90	Normal	Acinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Acinesia	Acinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia
91	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
92	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
93	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
94	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
95	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
96	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Continua

	Basal						Médio						Apical				
	Anterior	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Médio anterior*	*Anteroseptal*	*Inferoseptal*	*Inferior*	*Inferolateral*	*Anterolateral*	*Anterior*	*Septal*	*Inferior*	*Lateral*	*Ápice*
97	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
98	Acinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia
99	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia
100	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
101	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
102	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia	Acinesia
103	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
104	Normal	Normal	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
105	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia
106	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Discinesia	Discinesia	Discinesia	Discinesia
107	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
108	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
109	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Acinesia	Acinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia
110	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia	Hipo-cinesia
111	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, *et al*. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guiedlines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.

2. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kunyishi RR, Teixeira RA *et al*. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 Suppl 2):1-22.

3. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, *et al*. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network / European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2016;18(1):37-50.

4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.

5. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrilation using a novel risk fator-based approach. – The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.

6. Ntaios G, Lip GY, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E, *et al*. $CHADS_2$, CHA_2DS_2VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*. 2013;80(11):1009-17.

7. Providência R, Botelho A, Trigo J, Quintal N, Nascimento J, Mota P, Leitão-Marques A. Possible refinement of clinical tromboembolismo assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters. *Europace*. 2012;14:36-45.

8. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RA, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622-6.

9. Khumri TM, Idupulapati M, Rader VJ, Nayyar S, Stoner CN, Main ML. Clinical and echocardiographic markers of mortality risk in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99:1733-6.

10. Saha SK, Anderson PI, Caracciolo G, Kiotsekoglou A, Wilanski S, Govind S, *et al*. Global left atrial strain correlates with $CHADS_2$ score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:502-12.

11. Azemi T, Rabdiya VM, Ayirala SR, McCullough LD, Silverman DI. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk $CHADS_2$ scores. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:1327-32.

12. Kleemann T, Becker T, Strauss M, Schneider S, Seidl K. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low $CHADS_2$ score. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:383-8.

13. Sasahara E, Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, Ohara K, Fukuda N, *et al*. Clinical and transesophageal echocardiographic variables for prediction of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation at low-intermediate risk. *J Cardiol*. 2012;60(6):484-8.

14. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *Am J Cardiol*. 1988;61(10):714-17.

15. Steg G, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kääb S, *et al*. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2831-40.

16. Zielonka A, Tkaczyszyn M, Mende M, Nowak W, Rekucki K, Soczomski P, *et al*. Atrial fibrillation in outpatients with stable coronary artery disease: results from the multicenter RECENT study. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(3):162-71.

17. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.

18. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, *et al*. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336(4):251-7.

19. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005;143(11):785-92.

20. Welles CC, Whooley MA, Na B, Ganz P, Schiller NB, Turakhia MP. The CHADS2 score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2011;162(3):555-61.

21. Poçi D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K. Role of the $CHADS_2$ score in acute coronary syndromes: risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Chest.* 2012;141(6):1431-40.

22. Kang IS, Pyun WB, Shin GA. Predictive value of $CHADS_2$ score for cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and documented coronary artery disease. *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):73-81.

23. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(9):2599-605.

24. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22(2):118-23.

25. Samol A, Masin M, Gellner R, Otte B, Pavenstädt HJ, Ringelstein EB, *et al*. Prevalence of unknown atrial fibrillation in patients with risk factors. *Europace.* 2013;15(5):657-62.

26. Stamboul K, Zeller M, Fauchier L, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, *et al*. Prognosis of silent atrial fibrillation after acute myocardial infarction at 1-year follow-up. *Heart.* 2015;101(11):864-9.

27. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, *et al*. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478-86.

28. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation.* 2010;121(4):1904-11.

29. Chomg BH, Pong V, Lam KF, Liu S, Zuo ML, Lau YF, *et al*. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace*. 2012;14(7):942-7.

30. Kochhäuser S, Dechering DG, Dittrich R, Reinke F, Ritter MA, Ramtin S, *et al*. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke*. 2014;45(3):884-6.

31. Murakoshi N, Xu DZ, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, *et al*. Prognostic impacto f supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J*. 2015;36(3):170-8.

32. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopic and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-41.

33. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.

34. García-Fernández MA, Torrecilla EG, San Román D, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM. *et al*. Left atrial appendage doppler flow patterns: implication on thrombus formation. *Am Heart J*. 1992;124(4):955-61.

35. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(4):961-9.

36. Handke M, Harloff A, Hetzel A, Olschewski M, Bode C, Geibel A. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation - a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1366-72.

37. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, *et al*. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J.* 2006;151(2):412-8.

38. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;422(1):67-71.

39. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9(2):95-101.

40. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96(4):1180-4.

41. Sackner-Bernstein JD. The myocardial matrix and the development and progression of ventricular remodeling. *Curr Cardiol Rep*. 2000;2(2):112-9.

42. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373(9658):155-66.

43. Tziakas DN, Chalikias GK, Papanas N, Stakos DA, Chatzikyriakou SV, Maltezos E. Circulating levels of collagen type I degradation marker depend on the type of atrial fibrillation. *Europace*. 2007;9(8):589-96.

44. Marin F, Roldán V, Climent V, Garcia A, Marco P, Lip GY. Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1? *Stroke.* 2003;34(5):1181-5.

45. Li X, Ma C, Dong J, Liu X, Long D, Tian Y *et al*. The fibrosis and atrial fibrillation: is the transforming growth factor-beta 1 a candidate etiology of atrial fibrillation. *Med Hypotheses*. 2008;70(2):317-9.

46. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999;100(1):87-95.

47. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(2):451-7.

48. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, Fuster V, Coller B, Badimon JJ *et al*. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):603-10.

49. Briley DP, Giraud GD, Beamer NB, Spear EM, Grauer SE, Edwards JM, *et al*. Spontaneous echo contrast and hemorheologic abnormalities in cerebrovascular disease. *Stroke*. 1994;25(8):1564-9.

50. Handke M, Harloff A, Hetzel A, Olschewski M, Bode C, Geibel A. Predictors of left atrial spontaneous echocardiographic contrast or thrombus formation in stroke patients with sinus rhythm and reduced left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1342-4.

51. Igarashi Y, Kashimura K, Makiyama Y, Sato T, Ojima K, Aizawa Y. Left atrial appendage dysfunction in chronic nonvalvular atrial fibrillation is significantly associated with an elevated level of bain natriuretic peptide ans a prothrombotic state. *Jpn Circ J.* 2001;65(9):788-92.

52. Tsai LM, Chen JH, Tsao CJ. Relation of left atrial spontaneous echo contrast with prethrombotic state in atrial fibrillation associated with systemic hypertension, idiopathic dilated cardiomyopathy, or no identifiable cause (lone). *Am J Cardiol*. 1998;81(10):1249-52.

53. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H *et al*. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest.* 2003;124(5):1670-4.

54. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD *et al*. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2006;109(1):59-65.

55. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulante therapy. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):1163-72.

56. Denis CV. Molecular and cellular biology of von Willebrand factor. *Int J Hematol.* 2002;75(1):3-8.

57. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation.* 2002;106(15):1962-7.

58. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107(25):3141-5.

59. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Increased tissue plasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *CMAJ.* 1997;157(6):685-9.

60. Roldán V, Marín F, Marco P, Martínez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998;136(6)956-60.

61. Feinberg WM, Macy E, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP *et al*. *Thromb Haemost*. 1999;82(1):100-3.

62. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26(20):2083-92.

63. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006;27(2):136-49.

64. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlöf B, Deanfield J *et al*. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*. 2001;88(9A):1L-20L.

65. Shinohara H, Fukuda N, Soeki T, Takeichi N, Yui Y, Tamura Y *et al*. Relationship between flow dynamics in the left atrium and hemostatic abnormalities in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn Heart J.* 1998;39(6):721-30.

66. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA. *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(7):e257-e354.

67. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*. 1999;30(6):1223-9.

68. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, *et al*. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*. 2003;163(8):936-43.

69. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, *et al*. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:124-32.

70. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terént A, Edvardsson N. Survival after stroke – the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141(1):18-23.

71. Santos C, Pereira T, Conde J. O escore de $CHADS_2$ na predição de eventos cerebrovasculares – uma metanálise. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):294-301.

72. Hornero F, Martin E, Paredes F, Gil O, Canovas S, Garcia R, Martinez J. Stroke after coronary artery by-pass grafting: Preoperative predictive accuracies of $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc stroke risk stratification schemes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1428-35.

73. Biancari F, Mahar MAA, Kangasniemi OP. $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc scores for prediction of immediate and late stroke after coronary artery bypass graft surgery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):1304-11.

74. Chua SK, Shyu KG, Lu MJ, Lien LM, Lin CH, Chao HH, *et al*. Clinical utility of $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):919-26.

75. Lip GY, Lin HJ, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, *et al*. Comparative assessment of published atrial fibrillation stroke risk stratification schemes for predicting stroke, in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):414-9.

76. Tu HT, Campbell BC, Meretoja A, Churilov L, Lees KR, Donnan GA, *et al*. Pre-stroke $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc scores are useful in stratifying three-month outcomes in patients with and without atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(4):273-80.

77. Carerj S, Micari A, Di Rosa S, Pugliatti P, Cerrito M, Zito C *et al*. Thrombo-embolic risk evaluation in patients with atrial fibrillation. Role of echocardiography. *Minerva Cardioangiol*. 2003;51(3):287-93.

78. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999;84(7):829-32.

79. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.

80. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Risk factors for new thromboembolic stroke in patients > or = 6 years of age with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82(1):119-21.

81. Silva RM, Kazzaz NM, Torres RM, Moreira Mda C. P-wave dispersion and left atrial volume index as predictors in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):67-74.

82. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR *et al*. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1008-14.

83. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK *et al*. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1635-9.

84. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke.* 1999;30(10):2019-24.

85. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS *et al*. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infaction. *Circulation.* 2003;107(17):2207-12.

86. Secundo Junior JA, Santos MA, Faro GB, Soares CB, Silva AM, Secundo PF *et al*. Left atrial volume index and prediction of events in acute coronary syndrome: Solar Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):282-91.

87. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2008;102(1):70-6.

88. Swamy RS, Lang RM. Echocardiographic quantification of left ventricular mass: prognostic implications. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12(3):277-82.

89. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):580-6.

90. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):831-6.

91. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M *et al*. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(5):582-91.

92. Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, Peteiro J, Mosquera VX, Castro-Beiras A. Association of left ventricular mass with all-cause mortality, myocardial infarction and stroke. *PLoS One*. 2012;7(9):e45570.

93. Boyd AC, McKay T, Nasibi S, Richards DA, Thomas L. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269-75.

94. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE *et al*. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.

95. Milionis H, Faouzi M, Cordier M, D'Ambrogio-Remillard S, Eskandari A, Michel P. Characteristics and early and long-term outcome in patients with acute ischemic stroke and low ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1082-7.

96. Bakalli A, Georgievska-Ismail L, Koçinaj D, Musliu N, Krasniqi A, Pllana E. Prevalence of left chamber cardiac thrombi in patients with dilated left ventricle at sinus rhythm: the role of transesophageal echocardiography. *J Clin Ultrasound*. 2013;41(1):38-45.

97. Providência R, Trigo J, Paiva L, Barra S. The role of echocardiography in thromboembolic risk assessment of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(8):801-12.

98. Ren X, Ristow B, Na B, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Prevalence and prognosis of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction in ambulatory patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(12):1643-7.

99. Lee JS, Shim Y, Wi J, Joung B, Ha JW, Lee MH, Pak HN. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J.* 2013;77:697-704.

100. Han JH, Han JS, Kim EJ, Doh FM, Koo HM, Kim CH *et al*. Diastolic dysfunction is an independent predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients with preserved systolic function. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118694.

101. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography: implications for the development of thrombus*. Circulation*. 1991;84:223-31.

102. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:755-9.

103. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, *et al*. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:921-64.

104. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke prevention in atrial fibrillation III Study. *JAMA.* 1998;279:1273-7.

105. Shimizu T, Takada T, Shimode A, Fujita Y, Usuki N, Kato B, *et al*. Association between paroxysmal atrial fibrillation and the left atrial appendage ejection fraction during sinus rhythm in the acute stage of stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(8):1370-6.

106. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Wanezaki M, Arimoto T. *et al*. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels predict left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *J Cardiol.* 2012;60(2):126-32.

107. De Abreu TT, Mateus S, Carreteiro C, Correia J. Therapeutic implications of transesophageal echocardiography after transthoracic echocardiography on acute stroke patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(1):167-72.

108. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Labovitz A, Asinger RW. *et al*. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors and thromboembolic implications. *Stroke.* 1999;30(4):834-40.

109. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation.* 2006;114:63-75.

110. Harloff A, Simon J, Brendecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, *et al*. Complex plaques in the proximal descending aorta: An underestimated embolic source of stroke. *Stroke.* 2010;41:1145-50.

111. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, *et al*. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994;331:1474-9.

112. Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis JT, Kyritsis AP *et al*. Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-anlysis. *Stroke.* 2014;45(6):1764-70.

113. Wehrum T, Kams M, Strecker C, Dragonu I, Günther F, Geibel A *et al*. Prevalence of potential retrograde embolization pathways in the proximal descending aorta in stroke patients and controls. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):410-7.

114. Shinokawa N, Hirai T, Takashima S, Kameyama T, Nakagawa K, Asanoi H, *et al*. A transesophageal echocardiographic study on risk factors for stroke in elderly patients with atrial fibrillation: A comparison with younger patients. *Chest.* 2001;120:840-6.

115. Nakagawa K, Tadazaku H, Shinokawa N, Takashima S, Nozawa T, Asanoi H, *et al*. Aortic spontaneous echocardiographic contrast and hemostatic markers in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest.* 2002;121:500-5.

116. Willens HJ, Gómez-Marín, O, Nelson K, DeNicco A, Moscucci M. Correlation of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with transesoplageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):175-84.

117. Azarbal F, Welles CC, Wong JM, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Association of $CHADS_2$, CHA_2DS_2VASc, and R_2CHADS_2 scores with left atrial dysfunction in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1166-72.

118. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T *et al*. Recommendations for for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.

119. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I *et al*. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(1):1-42.

120. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK *et al*. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-42.

121. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H *et al*. Usefulness of frequente supraventricular extrasystoles and a high $CHADS_2$ score to predict first-time appearance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(11):1602-7.

122. Kim MN, Kim SA, Choi JI, Park SM, Park SW, Kim YH *et al*. Improvement of predictive value for thromboembolic risk by incorporating left atrial functional parameters in the $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc scores. *Int Heart J.* 2015;56(3):286-92.

123. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR *et al*. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002:40(9):1636-44.

124. Jons C, Joergensen RM, Hassager C, Gang UJ, Dixen U, Johannesen A *et al*. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7): 602-7.

125. Kim TH, Shim CY, Park JH, Nam CM, Uhm SJ, Jounq B *et al*. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2015 Nov 18. pii: S0914-5087(15)00334-2.