

ARTIGO ORIGINAL

CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc como preditores de fonte cardioembólica em prevenção secundária cerebrovascular

Tiago Sá^{a,b,1}, João Sargento-Freitas^{b,*,1}, Vítor Pinheiro^{a,b}, Rui Martins^c, Rogério Teixeira^c, Fernando Silva^b, Nuno Mendonça^b, Gustavo Cordeiro^b, Lino Gonçalves^c, Luís A. Providência^c, António Freire-Gonçalves^b, Luís Cunha^b

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 2 de julho de 2012; aceite a 12 de setembro de 2012

Disponível na Internet a 6 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Acidente vascular cerebral;
Fibrilhação auricular;
Tromboembolismo;
Ecocardiografia;
Anticoagulação

Resumo

Introdução e objetivos: A cardioembolia representa uma das causas mais frequentes de lesões cerebrovasculares isquémicas, com prevalência estimada de 20-30% e implicações terapêuticas diretas que obrigam à sua correta avaliação. Apesar de a validação das escalas de risco cardioembólico (CHADS₂ e, mais recentemente, CHA₂DS₂-VASc) em populações heterogêneas de doentes com fibrilhação auricular, desconhece-se ainda a sua validade em contexto de prevenção secundária cerebrovascular.

É objetivo deste trabalho estudar a sensibilidade e especificidade diferencial das escalas de risco cardioembólico como preditoras de fonte cardioembólica documentada por ecocardiograma transesofágico (ETE) numa população de doentes com AVC isquémico.

Métodos: Aplicámos as escalas CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc a todos os doentes internados por evento cerebrovascular isquémico na Unidade de AVC/Enfermaria de Neurologia de um hospital central português com diagnóstico de fibrilhação auricular (prévio ou obtido durante/após o internamento), que realizaram ETE entre janeiro e agosto de 2011.

Definimos como presença de fonte cardioembólica a observação em ETE de autocontraste espontâneo na aurícula e apêndice auricular esquerdo ou trombos nas cavidades cardíacas esquerdas.

Resultados: Analisámos 94 doentes, 66,0% do sexo masculino, idade média: 64,4 anos (desvio padrão: 14,2). Foi detetada fonte cardioembólica em 20 doentes. A análise de curva Receiver Operating Characteristic (ROC) identifica como preditores de fonte cardioembólica pontuação CHADS₂ ≥ 4; sensibilidade: 75,0%, especificidade: 66,0%, p=0,014 e pontuação CHA₂DS₂-VASc ≥ 5; sensibilidade: 83,3%, especificidade: 58,0%, p=0,009.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: jsargentof@hotmail.com (J. Sargento-Freitas).

¹ Os 2 primeiros autores contribuíram de igual forma para a realização deste artigo.

KEYWORDS

Stroke;
Atrial fibrillation;
Thromboembolism;
Echocardiography;
Anticoagulation

Conclusões: Ambas as escalas apresentam sensibilidade significativa como preditoras de risco cardioembólico em contexto de prevenção secundária cerebrovascular. A escala CHA₂DS₂-VASc possui uma sensibilidade superior à CHADS₂, sendo, no entanto, menos específica.

© 2012 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores as predictors of cardioembolic sources in secondary stroke prevention

Abstract

Introduction and objectives: Cardioembolism is one of the most common causes of ischemic stroke, with an estimated prevalence of 20-30%, and correct diagnosis is essential given the therapeutic implications. Although stroke risk scores (CHADS₂ and more recently CHA₂DS₂-VASc) have been validated in heterogeneous populations of patients with atrial fibrillation, their accuracy has not been ascertained for secondary stroke prevention. We set out to assess the sensitivity and specificity of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc stroke risk scores as predictors of cardioembolic sources, documented by transesophageal echocardiography (TEE) in a population with ischemic stroke.

Methods: The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores were applied to all patients admitted to the stroke unit/neurology ward of a Portuguese tertiary hospital with atrial fibrillation (diagnosed previously or during or after admission) who underwent TEE between January and August 2011.

The presence of a cardioembolic source was defined as the observation by TEE of spontaneous echo contrast in the left atrium and atrial appendage or thrombi in the left cardiac chambers.

Results: We studied 94 patients, 66.0% male, mean age 64.4 years (standard deviation 14.2). A cardioembolic source was detected in 20 patients. ROC curve analysis identified as predictors of cardioembolic source CHADS₂ score ≥ 4 (sensitivity of 75.0%, specificity of 66.0%, $p=0.014$) and CHA₂DS₂-VASc score ≥ 5 (sensitivity of 83.3%, specificity of 58.0%, $p=0.009$).

Conclusions: Both scores showed acceptable sensitivity as predictors of embolic risk in the context of secondary prevention of cardioembolic stroke. The CHA₂DS₂-VASc score has higher sensitivity than CHADS₂ but lower specificity.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte no mundo¹, atingindo proporções particularmente alarmantes em Portugal, onde a taxa de mortalidade por AVC é de cerca de 200/100 000 habitantes, uma das mais elevadas da União Europeia^{2,3}.

Do ponto de vista anatomopatológico e fisiopatológico, os acidentes vasculares cerebrais são divididos em dois grupos: isquémicos (80%) e hemorrágicos (20%)⁴. Os AVC isquémicos podem ser divididos segundo a classificação etiológica *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) em cinco subtipos principais: aterotrombóticos, cardioembólicos, doença de pequenos vasos, outra causa conhecida, causa desconhecida⁵.

Uma etiologia cardioembólica é atribuída a cerca de 20 a 30% dos doentes com AVC isquémico⁶. Diversas patologias cardíacas aumentam o risco de ocorrência de AVC, sendo a fibrilhação auricular (FA) a sua causa mais comum⁷. Os fármacos anticoagulantes demonstraram reduzir eficazmente o risco de recorrência de AVC isquémico neste subtipo etiológico, estando, por isso, fortemente recomendada a sua utilização no contexto da prevenção primária e secundária^{8,9}.

Com o objetivo de estratificar o risco de ocorrência de eventos cerebrovasculares cardioembólicos, foi criada a escala de risco CHADS₂¹⁰. Existem atualmente recomendações que relacionam a pontuação obtida com a aplicação desta escala e o plano terapêutico antitrombótico a adotar¹¹. Recentemente, com o intuito de otimizar a anterior classificação, foi criada uma nova escala de risco cardioembólico, a CHA₂DS₂-VASc. Contudo, e apesar da sua validação numa população heterogénea de doentes com FA em prevenção primária^{12,13}, desconhece-se ainda a sua validade em contexto de prevenção secundária cerebrovascular.

O ecocardiograma transesofágico (ETE) é um exame invasivo que dá uma boa informação anatómica da crossa da aorta, aurícula esquerda, apêndice auricular esquerdo, válvula mitral e válvula aórtica. Esta técnica é dotada de elevada sensibilidade e especificidade na deteção de fonte cardioembólica, possuindo uma capacidade três vezes superior ao ecocardiograma transtorácico (ETT) para atingir esse fim¹⁴.

O objetivo deste estudo é estudar uma possível associação entre as escalas de risco cardioembólico (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc) e a presença de fonte cardioembólica, identificada com recurso a ETE, em doentes com patologia cerebrovascular isquémica.

Métodos

Materiais e população

Incluimos no estudo todos os doentes internados na Unidade de AVC/Enfermaria cerebrovascular de Neurologia de um hospital central português com diagnóstico de FA (prévio ou obtido durante/após o internamento) que realizaram ecocardiograma transesofágico (ETE) para estudo de fonte cardioembólica entre janeiro e agosto de 2011.

O estudo por ETE foi realizado até cinco dias após o evento vascular no serviço de Cardiologia do mesmo hospital utilizando um ecocardiógrafo (*GE Vivid 7 Dimension*) equipado com uma sonda multiplanar transesofágica 6 Tc RS. Foi definido como demonstração de fonte cardioembólica ativa a presença em ETE de trombos nas cavidades cardíacas esquerdas ou autocontraste espontâneo na aurícula e apêndice auricular esquerdo¹⁵.

Foram registadas as variáveis clínicas (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, coronariopatia, insuficiência cardíaca congestiva, tabagismo, dislipidemia, antecedentes pessoais de acidente vascular cerebral, alcoolismo), demográficas (sexo e idade) e analíticas dos doentes por consulta dos processos clínicos. O diagnóstico de FA foi assumido após visualização direta de exames complementares que o confirmavam. Nos doentes previamente anticoagulados (10; 10,6%) foi avaliada a eficácia da anticoagulação estudando o valor de INR à data da realização do ETE (± 72 h).

Todos os doentes foram classificados de acordo com as escalas de risco vascular CHADS₂¹⁰ e CHA₂DS₂-VASc¹⁶. Comparámos todas as variáveis clínicas, demográficas e de risco cardiovascular para avaliar possíveis associações com presença de fonte cardioembólica.

Finalmente, avaliámos pontos de corte, sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo das escalas de risco cardioembólico como predictoras de cardiembolia ativa.

Análise estatística

Efetuámos a análise estatística utilizando o *software* IBM SPSS Statistics 20.

Realizámos análise estatística descritiva com cálculo de média e desvio padrão (DP) para as variáveis quantitativas e do número absoluto (NA) e percentagem para as variáveis qualitativas.

Comparámos variáveis demográficas e prevalência de fatores de risco vascular, entre doentes com e sem fonte cardioembólica ativa utilizando o teste de chi-quadrado ou teste exato de Fischer, quando adequado para variáveis qualitativas e o teste t de Student para variáveis independentes com variáveis quantitativas.

Comparámos o valor obtido após a aplicação das diferentes escalas de risco cardioembólico e a data da realização do ETE com a presença ou não de fonte cardioembólica ativa documentada por ETE utilizando o teste U de Mann-Whitney para duas variáveis independentes.

Efetuámos curvas *Receiver Operator Characteristic* (ROC) para a determinação de valores de corte preditores de fonte cardioembólica na população total de doentes, assumindo igual importância de sensibilidade e especificidade para

cada uma das escalas referidas. Esta análise foi então repetida na subpopulação de doentes não anticoagulados para avaliar a robustez dos resultados.

Definiu-se como significância estatística $p < 0,05$.

Resultados

População estudada

Durante o período estudado, foram diagnosticadas doenças cerebrovasculares isquémicas (AIT/AVC) a 313 doentes. Destes, 94 doentes (30,0%) com diagnóstico de FA foram submetidos à realização de ecocardiograma transesofágico (ETE). O diagnóstico de FA havia sido obtido previamente a internamento em 66 (70,2%), durante este em 25 (26,6%) e após o internamento em 3 (3,2%). Identificámos fonte cardioembólica ativa em 20 doentes (21,3%) sendo caracterizada por autocontraste espontâneo nas cavidades cardíacas esquerdas em 19 doentes (20,2%), trombos nas cavidades cardíacas esquerdas em um (1,1%) e pela presença simultânea de ambos em oito (8,5%).

Apresentamos na [Tabela 1](#) as características demográficas, fatores de risco vascular e resultados ecocardiográficos da população em estudo.

À data de alta hospitalar, 91 doentes (96,8%) estavam anticoagulados, tendo os restantes três (3,2%) contra-indicação à sua utilização.

Risco cardioembólico e ecocardiograma transesofágico

A [Tabela 2](#) apresenta a comparação realizada entre a pontuação obtida com a aplicação das escalas CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc e a presença ou não de fonte cardioembólica ativa documentada por ETE.

Análise de sensibilidade e especificidade das escalas de risco cardioembólico

Apresentamos agora o estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das escalas de risco CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc na [Tabela 3](#) e [Figura 1](#). Na [Tabela 4](#) apresentamos a análise das escalas de risco cardioembólico aplicadas na subpopulação de doentes não anticoagulados (n = 84).

Discussão

O presente trabalho teve como principal objetivo avaliar a sensibilidade e especificidade das escalas de risco cardioembólico CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc como predictoras de fonte cardioembólica numa população de doentes cerebrovasculares.

Neste estudo, demonstrámos que a idade tem um peso determinante na presença de cardioembolismo, o que vai ao encontro dos resultados obtidos noutras investigações desta área¹⁷ e reflete a importância reforçada deste fator na nova escala de risco CHA₂DS₂-VASc. Não foi encontrada nenhuma associação significativa entre os restantes fatores de risco e demográficos avaliados e a presença de fonte

Tabela 1 Prevalência de fatores de risco vascular na população em estudo

	Total de doentes	Ausência de fonte cardioembólica (n = 74)	Presença de fonte cardioembólica (n = 20)	p
Idade	64,4 ± 14,2	61,3 ± 14,3	75,7 ± 5,9	< 0,001
Sexo (masculino)	62 (66,0%)	49 (76,6%)	13 (65,0%)	0,919
Alcoolismo	9 (9,6%)	6 (8,1%)	3 (15,0%)	0,364
AP AVC	6 (6,4%)	4 (5,4%)	2 (10,0%)	0,337
Coronariopatia	11 (11,7%)	10 (13,5%)	1 (5,0%)	0,439
DM	9 (9,6%)	8 (10,8%)	1 (5,0%)	0,666
Dislipidemia	30 (31,9%)	25 (33,8%)	5 (25,0%)	0,421
HTA	52 (55,3%)	39 (52,7%)	13 (65,0%)	0,326
ICC	4 (4,3%)	2 (2,7%)	2 (10,0%)	0,224
Tabagismo	13 (13,8%)	11 (14,9%)	2 (10,0%)	1.000
Placas ateromatosas na aorta torácica	32 (34,0%)	24 (32,4%)	8 (40,0%)	0,345
FOP	8 (8,5%)	7 (9,5%)	1 (5,0%)	0,402
Vegetações valvulares	6 (6,4%)	4 (5,4%)	2 (10,0%)	0,377
CIA	3 (3,2%)	3 (4,1%)	0 (0,0%)	0,484
Doença valvular	16 (17,0%)	10 (13,5%)	6 (30,0%)	0,808
Disfunção ventricular	4 (4,3%)	2 (2,7%)	2 (10,0%)	0,209
Data da realização do ETE	4,2 ± 1,2	4,1 ± 1,2	4,5 ± 0,8	0,391
INR	1,91 ± 0,49	1,95 ± 0,53	1,85 ± 0,49	0,752

AP AVC: antecedentes pessoais de acidente vascular cerebral; CIA: comunicação intrauricular; DM: diabetes *mellitus*; ETE: ecocardiograma transesofágico; FOP: *foramen* oval patente; HTA: hipertensão arterial; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; INR: international normalized ratio.

Apresentam-se os valores de INR apenas para os doentes sob anticoagulação oral. Data da realização do ETE apresentada em dias após o evento vascular. As variáveis contínuas foram apresentadas como média ± desvio padrão e as variáveis qualitativas como número absoluto (%).

Tabela 2 Resultados da comparação entre as escalas de risco cardioembólico e a presença ou ausência de fonte cardioembólica

	Fonte cardioembólica ausente	Fonte cardioembólica presente	Total	p
CHADS ₂	3,00 (3,00-4,00)	4,00 (3,25-4,00)	3,00 (3,00-4,00)	0,009
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	4,00 (3,00-5,00)	5,00 (5,00-6,00)	4,50 (3,00-5,00)	0,007

As pontuações das escalas estão apresentadas como mediana (intervalo inter-quartil).

Tabela 3 Resultados do estudo da curva ROC para as escalas de risco cardioembólico

	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	ASC	IC 95%	p
CHADS ₂	≥ 4	75,0%	66,0%	33,3%	81,4%	0,720	0,587-0,872	0,014
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	≥ 5	83,3%	58,0%	35,7%	85,4%	0,746	0,617-0,874	0,009

ASC: área sob curva; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

cardioembólica, o que também tem sido referenciado em publicações anteriores¹⁸. O valor médio de INR nos doentes previamente anticoagulados encontra-se em valores subterapêuticos, não tendo sido verificada diferença com significado estatístico entre os doentes com e sem fonte

cardioembólica documentada. Este dado deverá ser interpretado com precaução atendendo ao número reduzido da amostra de doentes previamente medicados com anti-tamínicos K, mas alerta para a necessidade contínua de otimização posológica.

Tabela 4 Resultados do estudo da curva ROC para as escalas de risco cardioembólico incluindo apenas os doentes não anticoagulados (n = 84)

	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	ASC	IC 95%	p
CHADS ₂	≥ 4	75,0%	65,9%	66,7%	87,8%	0,746	0,579-0,913	0,028
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	≥ 5	87,5%	56,8%	41,7%	92,5%	0,790	0,642-0,937	0,010

ASC: área sob curva; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

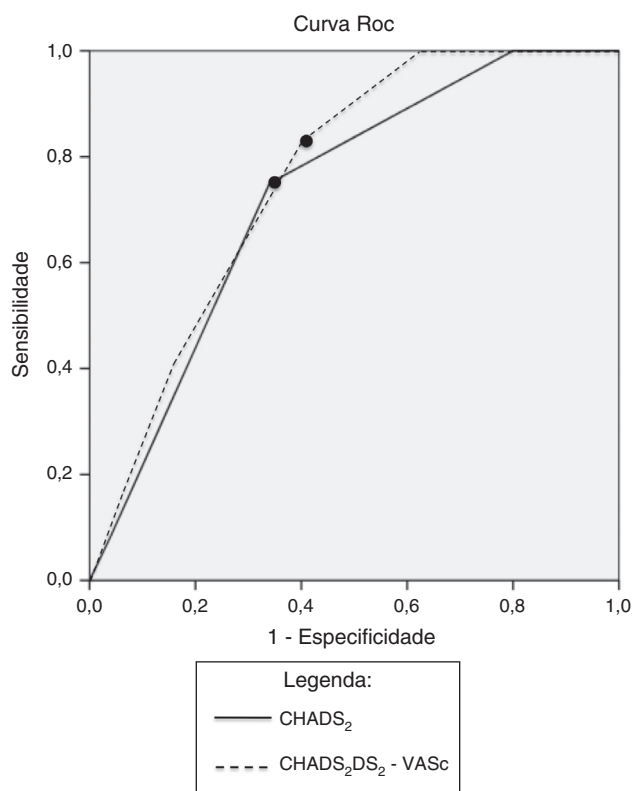


Figura 1 Curva ROC representativa da sensibilidade e especificidade das escalas de risco cardioembólico CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc. Os pontos representados indicam o valor de corte, assumindo igual importância para sensibilidade e especificidade e correspondem a CHADS₂ ≥ 4 e CHA₂DS₂-VASc ≥ 5.

As variáveis utilizadas como indicadoras de fonte cardioembólica encontram-se já identificadas por diversos autores^{15,19,20} como eficazes na predição de fonte cardioembólica em doentes com FA. O facto de o ETE ser o exame com maior acuidade para a presença de autocontraste espontâneo na aurícula esquerda reforça a sua importância. No entanto, para doentes com FA e atendendo às indicações atuais da terapêutica anticoagulante, a Sociedade Europeia de Cardiologia não aconselha a sua realização por rotina, sugerindo-o apenas em circunstâncias particulares²¹. Não obstante, na fase aguda do evento cerebrovascular, o clínico assistente necessita frequentemente de informação segura do risco cardioembólico para planear a cronologia de introdução de terapêutica antitrombótica para um doente em particular, transformando os dados de ETE num complemento decisivo para essa decisão clínica, mesmo em doentes já com diagnóstico prévio de FA.

A análise das pontuações obtidas com a aplicação das escalas de risco cardioembólico CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc revela que estamos perante uma população cujo risco de ocorrência de novo AVC é moderado ou elevado²², o que seria de esperar nesta população em particular.

Os resultados deste trabalho são explícitos quanto à validade destas duas classificações (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc) na identificação de risco cardioembólico, confirmando o seu valor mesmo em contexto de prevenção secundária cerebrovascular. Não obstante, a avaliação da sensibilidade e especificidade diferencial destas escalas revelou assimetrias.

Com efeito, a classificação mais recente parece ser mais sensível na predição de fonte cardioembólica ativa, mas menos específica do que a anterior, não se registando diferenças significativas em valores preditivos positivos ou negativos.

Vários estudos demonstraram que os antivitaminicos K são eficazes na prevenção primária e secundária de eventos cerebrovasculares; no entanto, estão também associados a risco de complicações hemorrágicas, bem como a uma taxa considerável de abandono da terapêutica²³. Estas desvantagens contribuem para que a adesão às recomendações internacionais, no que respeita à prevenção de eventos tromboembólicos, esteja longe do desejável²⁴. Novos fármacos demonstraram possuir eficácia igual ou superior à varfarina na prevenção de acidentes cerebrovasculares, implicando um menor risco hemorrágico e não obrigando a controlo analítico regular²⁵⁻²⁸. Estes factos condicionam uma alteração da relação risco-benefício da terapêutica antitrombótica profilática na FA, obrigando à reconsideração a curto prazo do ponto de corte para benefício da prescrição de anticoagulante e indicando a necessidade de escalas de risco cardioembólico com maior sensibilidade para predição de eventos isquémicos. Atendendo às características da escala CHA₂DS₂-VASc indicadas neste trabalho, esta parece apresentar um perfil mais útil para esse fim.

Como principais limitações do nosso estudo, identificamos o seu carácter unicêntrico e o facto de o ETE não ser realizado imediatamente após o evento vascular, permitindo, assim, a possibilidade de existência prévia de trombos não visualizados por este exame à data da sua realização. Refere-se ainda que o carácter frequentemente paroxístico desta patologia implica que a ausência de fonte cardioembólica documentada em determinado momento não exclui a sua possível existência anterior ou posterior.

Conclusões

Os resultados deste trabalho são explícitos quanto à validade das escalas de risco CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc na identificação de risco cardioembólico em prevenção secundária cerebrovascular. A nova escala CHA₂DS₂-VASc parece apresentar uma vantagem em relação à anterior classificação pelo seu ganho em sensibilidade, admitindo-se que a ligeira diminuição de especificidade desta escala, à luz das novas abordagens terapêuticas, não parece traduzir nenhuma perda para a decisão médica informada e individualizada, sendo suplantada pelo seu ganho em sensibilidade.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: Similarities and differences. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:138–49.
- Correia M, Silva MR, Matos I, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: Incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke.* 2004;35:2048–53.
- Moon L, Moise P, Jacobzone S. Organisation for Economic Co-operation and Development. Employment Labour and Social Affairs Committee. Stroke care in OECD countries: A comparison of treatment, costs, and outcomes in 17 countries. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, Directorate for Employment, Labour and Social Affairs, Employment, Labour and Social Affairs Committee; 2003. p. 102.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke.* 2001;32:2735–40.
- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24:35–41.
- Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: Clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:150–61.
- Bonhorst D, Mendes M, de Sousa J, et al. Epidemiology of atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:1207–17.
- Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, et al. European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:311–37.
- Font MA, Krupinski J, Arboix A. Antithrombotic medication for cardioembolic stroke prevention. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:607852.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–70.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al., American College of Cardiology; American Heart Association; European Society of Cardiology; North American Society of Pacing and Electrophysiology. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1852–923.
- Boriani G, Botto GL, Padeletti L, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke.* 2011;42:1768–70.
- Cervera A, Chamorro A. Antithrombotic therapy in cardiac embolism. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:227–37.
- Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:461–76.
- Providência R, Botelho A, Trigo J, et al. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters. *Europace.* 2012;14:36–45.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263–72.
- Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: A French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1344–8.
- Aquil N, Begum I, Ahmed A, et al. Risk factors in various subtypes of ischemic stroke according to TOAST criteria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21:280–3.
- Kwon HM, Park JH, Kim JM, et al. Mild left ventricular dysfunction is associated with thrombogenicity in cardioembolic stroke. *Eur Neurol.* 2006;56:217–21.
- Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, et al. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 1999;20:979–85.
- Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: Update 2010. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:557–76.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369–429.
- Sá SP, Rodrigues RP, Santos-Antunes J, et al. Antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: A narrative review. *Rev Port Cardiol.* 2011;30:905–24.
- Dores H, Cardiga R, Ferreira R, et al. Atrial fibrillation and thromboembolic risk: What is the extent of adherence to guidelines in clinical practice? *Rev Port Cardiol.* 2011;30:171–80.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806–17.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: Rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159:340–7.
- Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anti-coagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost.* 2010;103:572–85.