



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO BEIRÃO VALENTE ALVES RODRIGUES

***Diagnóstico de Fibrilhação Auricular após Evento Vascular
Cerebral Criptogénico com recurso ao Apple Watch®:
The Apple Watch Stroke Study***

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ROGÉRIO TEIXEIRA
DR. JOSÉ PEDRO SOUSA

FEVEREIRO/2020

***Diagnóstico de Fibrilhação Auricular após Evento Vascular
Cerebral Criptogénico com recurso ao Apple Watch®:
The Apple Watch Stroke Study***

Autores:

João Beirão Rodrigues¹

José Pedro Sousa^{1,2}

Rogério Teixeira^{1,2}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO	4
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS.....	8
DESENHO DO ESTUDO	8
OUTCOMES.....	12
APPLE WATCH®.....	12
ALEATORIZAÇÃO E FOLLOW-UP	13
ÉTICA	14
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
DISCUSSÃO.....	15
DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES.....	17
ORÇAMENTO.....	17
REFERÊNCIAS.....	19
ANEXOS.....	25

Lista de abreviaturas

AIT Acidente isquêmico transitório

AVC Acidente vascular cerebral

ECG Eletrocardiograma

ESUS *Embolic stroke of undetermined source*

FA Fibrilhação auricular

PPG Fotopletismografia

RMN Ressonância magnética nuclear

TC Tomografia computadorizada

Resumo

Introdução: Até um terço dos AVCs são classificados como criptogénicos ou de etiologia indeterminada. Neste contexto, o rastreio de FA faz parte da avaliação etiológica de rotina. No entanto, a duração e o método ideais para a sua monitorização continuam por esclarecer. Recentemente, um algoritmo envolvendo o *Apple Watch*® e a *Heart study app*® foi validado enquanto método de rastreio de FA. Especula-se que o emprego sistemático deste método possa incrementar a probabilidade de deteção desta arritmia em doentes com AVC. A deteção de FA após um AVC tem implicações terapêuticas importantes, recomendando-se, idiossincrasicamente, a anticoagulação oral como estratégia de prevenção secundária preferencial.

Desenho do estudo: O *Apple Watch stroke study* é um estudo multicêntrico, prospetivo, aleatorizado e controlado que visa avaliar a *performance* do *Apple Watch*® e da respetiva aplicação para *smartphone* enquanto método de monitorização prolongada para deteção de FA após AVC agudo de outra forma considerado criptogénico. Quinhentos doentes serão incluídos e aleatorizados num rácio 1:1 para a monitorização cardíaca de rotina por ora recomendada por sociedades científicas internacionais (grupo controlo) ou monitorização com recurso ao *Apple Watch*® (grupo experimental).

Outcomes: O *endpoint* primário é a taxa de deteção de FA 12 meses após o AVC. *Endpoints* secundários incluem, ainda, a incidência de AVC recorrente e de re-hospitalização, o uso de farmacoterapia antiarrítmica ou anticoagulante e uma avaliação multidimensional da qualidade de vida. O período de *follow-up* clínico mínimo será de 12 meses. A data esperada para a conclusão do estudo é 2024.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral Criptogénico; *Apple Watch*®; Fibrilhação Auricular.

Abstract

Background: Up to a third of all ischaemic strokes are rendered cryptogenic or of undetermined aetiology. AF monitoring is recommended as part of the systematic investigation of potential causes. However, the most effective way of undertaking AF screening has not been established, particularly concerning the method and the duration of monitoring. Recent evidence demonstrated that an algorithm including the *Apple Watch*® and the *Heart study app*® is feasible for AF screening. This way, the *Apple Watch*® may prove to be a widely applicable approach for AF detection in stroke patients, likely increasing its yield. Detection of AF after incidental stroke has important therapeutic implications, since oral anticoagulation therapy would then be recommended for secondary prevention.

Study design: The *Apple Watch stroke study* is a multicentre, prospective, randomized and controlled trial designed to evaluate the performance of the *Apple Watch*® and its associated smartphone application as a long-term monitoring method for AF detection after a stroke otherwise regarded as cryptogenic. Five hundred patients will be enrolled and randomized in a 1:1 fashion to standard arrhythmia monitoring, as proposed by international scientific societies (control arm), or *Apple Watch*® monitoring (experimental arm).

Outcomes: The primary endpoint is AF detection rate within 12 months after stroke. Secondary endpoints further include recurrent stroke and rehospitalization incidence, antiarrhythmic and oral anticoagulation drug usage and a multidimensional quality of life assessment. The clinical follow-up period will be at least 12 months. Study completion date is expected at the end of 2024.

Keywords: *Apple Watch*®; Atrial fibrillation; Cryptogenic stroke.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade permanente, constituindo um grave problema de saúde pública. Atualmente, e a nível global, é a segunda causa de morte, depois da doença cardíaca isquémica (1). Em Portugal, configura mesmo a principal causa de morbi-mortalidade, tendo representado 10,2% das mortes em 2017 (2).

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum e afeta, aproximadamente, 33,5 milhões de pessoas em todo o mundo (3). Associa-se a um risco cinco vezes superior de AVC, sendo responsável por 15 a 20% de todos os AVC isquémicos (4). Adicionalmente, os AVC relacionados com FA são frequentemente mais deletérios, implicando taxas de mortalidade, níveis de incapacidade e períodos de internamento superiores (5).

Após investigação etiológica compreensiva, um terço dos AVCs isquémicos permanece de etiologia indeterminada, assumindo a designação anglo-saxónica de ESUS (6-8). No entanto, estima-se que uma proporção significativa destes AVCs – bem como, com ainda maior preponderância, dos AVCs classificados primariamente como criptogénicos – tenha, na verdade, uma causa subjacente, que poderá apenas não ter sido identificada por insuficiência dos métodos de rastreio etiológico correntes. Destes fatores causais, a FA do tipo paroxístico – entidade comprovadamente implicada na etiopatogenia do AVC isquémico – poderá ser uma das mais relevantes, aparecendo, assim, como subdiagnosticada (9-12). Acresce, ainda, que o diagnóstico de FA traz, por si só, implicações expressivas na abordagem terapêutica subsequente. Em concreto, a documentação de um período de pelo menos 30 segundos desta arritmia confere, neste subgrupo de doentes e na ausência de contraindicação absoluta, uma indicação formal para a iniciação de farmacoterapia anticoagulante oral, ao invés de antiagregação plaquetar, o meio de prevenção secundária preferencial nos restantes doentes (13, 14). Aquela estratégia é comprovadamente eficaz na redução não só de eventos cardioembólicos futuros como também da própria mortalidade geral (15). Neste sentido, especula-se que de um programa mais efetivo de rastreio e tratamento de FA sobrevenham incrementos significativos no prognóstico vital e funcional de doentes com AVC criptogénico.

Atualmente, nos doentes com acidente isquémico transitório (AIT) ou AVC isquémico, recomenda-se o rastreio de FA através do registo eletrocardiográfico seguido de monitorização eletrocardiográfica contínua durante pelo menos 72 horas (13). Ainda assim,

a duração e método ideais de monitorização continuam por esclarecer. Sabe-se, hoje, que a taxa de FA diagnosticada após AVC isquémico é variável e aumenta com o tempo de monitorização (9, 16). Estes resultados sustentam a importância da monitorização ambulatorial do ritmo cardíaco no pós-AVC criptogénico e, em particular, a vantagem dos métodos de longa duração, por aumentarem significativamente a capacidade de detecção de FA. Por este prisma, os dispositivos *wearable*, capazes de uma monitorização não invasiva e potencialmente por tempo indefinido, têm vindo a ganhar destaque como método de rastreio desta arritmia (17, 18). Diagnosticar FA com recurso a tecnologias acessíveis e de uso quotidiano representa, de facto, uma nova oportunidade de detetar episódios assintomáticos de FA de uma forma passiva e automática.

Recentemente, o *Apple Heart Study*, promovido pela *Apple®*, envolveu 419.297 participantes, sem FA conhecida, submetidos a um programa contínuo de detecção de irregularidades do ritmo cardíaco, composto pelo *Apple Watch®* e por uma aplicação específica para *smartphone*. Comparando os resultados obtidos por este *software* com os do eletrocardiograma convencional de 12 derivações (que, assim, funcionou como *gold standard*), identificou-se, sob a forma de um dos *endpoints* de concordância do estudo, um valor preditivo positivo de 84% para a notificação correta de FA (19, 20). Ora, estes dados, além de, pela primeira vez, estabelecerem a efetividade do algoritmo de notificação em causa na detecção de FA, permitem antever que a sua aplicação em doentes com AVC criptogénico possa aumentar a capacidade diagnóstica desta arritmia, com potenciais benefícios em morbi-mortalidade.

Pelo acima citado, deparamo-nos com a necessidade da implementação de um estudo intervencional, prospetivo, aleatorizado, controlado e multicêntrico, com o objetivo de comparar a utilização do *Apple Watch®* e respetiva aplicação com a dos métodos convencionais (*standard of care*) de rastreio de FA no AVC criptogénico.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo intervencional, de fase IV, prospetivo, aleatorizado, controlado, multicêntrico e de iniciativa do investigador, que visa comparar a taxa de detecção de FA com recurso ao *Apple Watch*® e respetiva aplicação para *smartphone* (*Heart Study app*®) com a de um método de monitorização cardíaca contínua de rotina de até 72 horas (telemetria cardíaca intra-hospitalar, *Holter* ou registadores de eventos com monitorização) que funcionará como *standard of care*, em doentes com AVC ou AIT criptogénicos, isto é, sem causa provável no final de uma investigação etiológica considerada adequada. Estes serão definidos, em simultâneo, como não lacunares, não associados a estenose aterosclerótica carótido-vertebral superior a 50% do lado ipsilateral à região do enfarte cerebral e não relacionados com fonte cardíaca de embolismo, designadamente FA ou *flutter* auricular prévios, trombo ventricular esquerdo, prótese valvular mecânica ou estenose mitral grave. Também eventos vasculares cerebrais induzidos por outras causas, mais raras, imediatamente identificáveis, serão excluídos.

Serão elegíveis para o estudo doentes de idade igual ou superior a 18 anos com AVC ou AIT criptogénicos recentes – ocorridos há menos de 14 dias – com isquémia cerebral identificada imagiologicamente. Assim, e em concordância com as recomendações atuais, terão que ser realizados, pelo menos, os seguintes exames complementares de diagnóstico: eletrocardiograma de 12 derivações; ecocardiografia transtorácica; avaliação topográfica da lesão cerebral isquémica por tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética nuclear (RMN); avaliação das artérias da cabeça e pescoço por ecografia com Doppler, tomografia computadorizada (TC) com angiografia (angioTC) ou angioRMN; avaliação laboratorial (hemograma completo, *international normalized ratio* (INR) e tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT)) (21-23). Os critérios de inclusão e de exclusão encontram-se detalhados na Tabela I.

Os doentes incluídos serão, então, alocados, segundo um rácio 1:1, entre a abordagem convencional de rastreio de FA (grupo controlo) e a monitorização contínua do ritmo cardíaco com o *Apple Watch*® (grupo experimental) (Figura 1).

Tabela I. Definição de AVC criptogénico para o estudo

- AVC isquémico identificado imagiologicamente;
- Não lacunar;
- Não associado a estenose aterosclerótica carótido-vertebral superior a 50% e ipsilateral à região do enfarte cerebral;
- Não relacionados com fonte cardíaca de embolismo (FA ou flutter auricular prévios, trombo ventricular esquerdo, prótese valvular mecânica ou estenose mitral grave);
- Sem outra causa de AVC identificada

Tabela II. Critérios de inclusão

1. Episódio recente (<14 dias) de AIT sintomático ou de AVC isquémico criptogénicos. Considera-se criptogénico, para este efeito, se o evento não for atribuível a uma causa conhecida após avaliação etiológica *standard* pelo centro participante. Antes da aleatorização, exige-se o seguinte mínimo de exames complementares para estabelecer o diagnóstico de AVC/AIT criptogénico:
 - ECG superficial de 12 derivações;
 - Ecocardiograma transtorácico;
 - Ecocardiograma transesofágico em doentes com idade ≤ 65 anos;
 - Ecografia com Doppler, angioTC e/ou angioRMN de artérias pré-cerebrais;
 - Hemograma completo, INR e aPTT;
 - Rastreio de trombofilia em doentes com <50 anos de idade;
 - TC ou RMN crânio-encefálicas.
2. Idade ≥ 18 anos no momento do AVC/AIT;
3. Consentimento informado para a participação no estudo.

Tabela II. Critérios de exclusão

1. AVC/AIT de etiologia conhecida, nomeadamente lacunares, associados a estenose significativa de artérias pré-cerebrais e cardioembólicos;
2. AIT sem isquémia cerebral documentada por RMN ponderada em difusão (DWI).
3. Hipertireoidismo não tratado;
4. EAM ocorrido menos de 1 mês antes do AVC/AIT;
5. CABG ocorrida menos de 1 mês antes do AVC/AIT;
6. Doença valvular cardíaca com indicação para intervenção cirúrgica/percutânea;
7. FOP;
8. Indicação permanente para farmacoterapia anticoagulante oral;
9. Contra-indicação permanente para farmacoterapia anticoagulante oral;
10. Esperança de vida inferior a 1 ano;
11. Gravidez atual ou diagnosticada há menos de 3 meses;
12. Indicação para implantação de PMD, CDI e TRC;
13. Doentes por alguma outra razão não elegíveis para o estudo ou sem *compliance* para com o *follow-up* (ex: não residente) ou doentes com comorbilidades com potencial para interferir no *outcome* clínico (ex: esclerose múltipla, cancro).

aPTT: Tempo de tromboplastina parcial ativada; CABG: Cirurgia de *bypass* coronário; CDI: Cardioversor-desfibrilhador implantável; DWI: Imagem ponderada em difusão; EAM: Enfarte agudo do miocárdio; ECG: Eletrocardiograma; FOP: *Foramen ovale* patente; INR: *international normalized ratio*; PMD: *Pacemaker* definitivo; RMN: Ressonância magnética nuclear; TC: Tomografia Computorizada; TRC: Terapia de ressincronização cardíaca

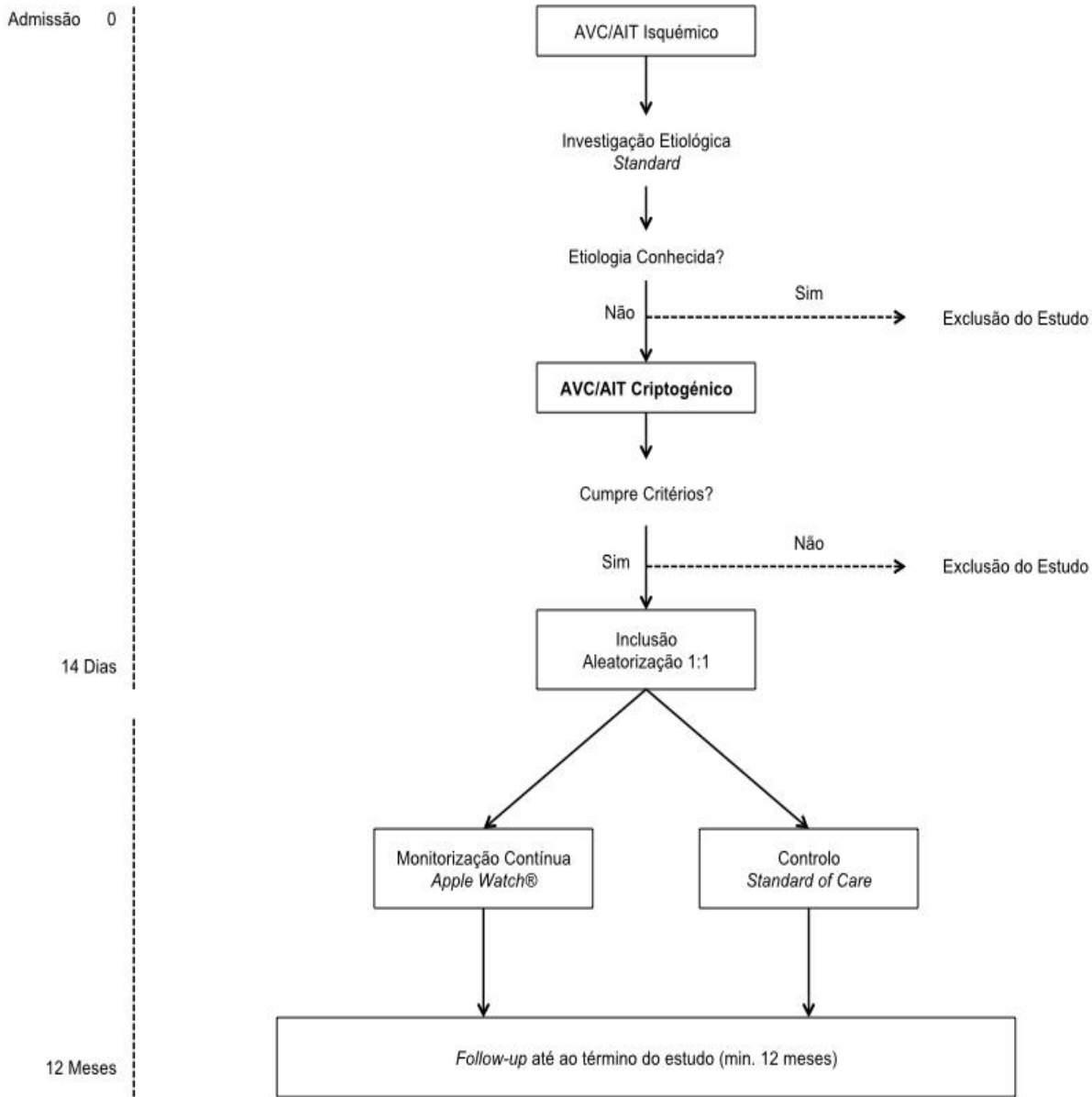


Figura 1. Diagrama do desenho do estudo

Outcomes

Outcome primário:

1. Taxa de detecção de FA [*Time Frame*: 12 meses]

Percentagem de doentes diagnosticados com FA em 12 meses de *follow-up*. Considerar-se-á como FA um evento com duração superior a 6 minutos. Cada episódio de arritmia detectado pelo *AppleWatch®* será revisto por um comité independente para adjudicação de eventos, com o objetivo de validar o diagnóstico de FA e de avaliar a sua duração. O primeiro destes episódios a ocorrer nos primeiros 12 meses será utilizado para o cálculo da taxa do *outcome* primário.

Outcomes secundários:

1. Taxa de detecção de FA [*Time Frame*: 6 meses]
Percentagem de doentes diagnosticados com FA nos primeiros 6 meses de *follow-up*;
2. Incidência de AVC ou AIT recorrentes [*Time Frame*: 12 meses]
Percentagem de doentes com AVC ou AIT recorrentes em 12 meses de *follow-up*;
3. Uso de farmacoterapia anticoagulante oral [*Time Frame*: 12 meses]
Percentagem de doentes medicados com fármacos anticoagulantes orais em 12 meses de *follow-up*;
4. Uso de farmacoterapia antiarrítmica [*Time Frame*: 12 meses]
Percentagem de doentes medicados com fármacos antiarrítmicos em 12 meses de *follow-up*;
5. Qualidade de vida [*Time Frame*: 12 meses]
Qualidade de vida avaliada pelo questionário *EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D) em 12 meses de *follow-up*;
6. Incidência de internamentos por doença cardiovascular [*Time Frame*: 12 meses]
Internamentos por causa cardiovascular em 12 meses de *follow-up*.

Apple Watch®

O *Apple Watch®* (series 1, 2 e 3) faz uso da técnica de fotopletismografia (PPG) para avaliação da frequência e monitorização do ritmo cardíacos. O sensor de PPG constitui um método ótico capaz de detetar alterações do fluxo sanguíneo, notavelmente das que possam representar um batimento cardíaco irregular. Perante esta situação, é criado um tacograma a cada duas a quatro horas. Cada tacograma será avaliado e,

subsequentemente, classificado por um algoritmo próprio. Na presença de um tacograma considerado irregular, inicia-se uma cascata de captura de tacogramas, tão frequentemente quanto possível (embora intervalados por um mínimo de 15 minutos). Se 5 em cada 6 tacogramas sequenciais forem classificados como irregulares, num período máximo de 48h, o utilizador é notificado para a presença de potencial arritmia, ou seja, de FA.

Aleatorização e *follow-up*

À data da admissão hospitalar por AVC isquémico ou AIT, todos os doentes serão rastreados para as principais causas de AVC. Perante o diagnóstico de AVC/AIT criptogénico conforme definido acima, os doentes elegíveis serão incluídos no ensaio, depois de assinado o consentimento informado. A avaliação inicial dos doentes deve incluir uma história clínica detalhada, documentando-se doenças previamente conhecidas e a medicação atual. Por seu turno, o exame físico compreenderá o registo dos sinais vitais e de eventuais défices neurológicos (segundo a *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) e a *Modified Rankin Scale* (mRS)) (Anexo I). Deverão também ser registados os resultados dos exames eletrocardiográficos, imagiológicos e laboratoriais, supracitados como métodos de investigação etiológica do AVC.

O período de recrutamento esperado é de 2 anos e terá início em 2021. Pretende-se incluir 500 doentes, aleatorizados 1:1 entre os dois braços do estudo (experimental com *Apple Watch*® e controlo com técnicas ditas convencionais). Deverá iniciar-se a monitorização do ritmo cardíaco o mais rapidamente possível, isto é, nunca depois de 14 dias após o início dos sintomas de AVC/AIT.

Durante o *follow-up*, serão registados eventos arrítmicos, nomeadamente FA ou *flutter* auricular; hospitalizações, seja por AVC/AIT, seja por outras causas de natureza cardiovascular; dados referentes à terapia farmacológica, designadamente ao uso das classes de antiarrítmicos e anticoagulantes orais; e uma avaliação da qualidade de vida que será empreendida através do questionário *EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D), já validado para a população portuguesa (24). Refira-se que a decisão de introdução de fármacos anticoagulantes orais ou antiarrítmicos ficará entregue ao critério clínico do investigador. Prevê-se também que as visitas clínicas de *follow-up* possam ser feitas de forma não presencial, avaliando remotamente os registos do dispositivo de um período pré-estimado de 3-6 meses, à semelhança do que foi feito no *Apple Heart Study*. Durante o período de estudo, haverá uma avaliação interina, coordenada pelo comité de adjudicação de eventos, aos 6 meses, perfazendo um mínimo de 12 meses de monitorização.

Ética

O estudo será conduzido em acordo com as boas práticas clínicas, comprometendo-se os intervenientes a respeitar as normas de conduta que constam da Declaração de Helsínquia, assim como quaisquer regulamentos aplicáveis. Numa primeira fase, o projeto de investigação será submetido à Comissão Nacional de Proteção de Dados, bem como às respetivas comissões de ética dos Hospitais envolvidos. Depois, proceder-se-á à obtenção de consentimento informado, livre, esclarecido e assinado pelo próprio doente ou, na impossibilidade de o fazer, pelo seu representante legal.

Análise Estatística

Uma amostra total de 500 doentes foi calculada como necessária para atingir – com uma potência de 90% – uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na taxa de deteção de FA em 12 meses de *follow-up* entre os grupos experimental e de controlo. Este cálculo envolveu a estimativa de uma taxa de eventos primários situada entre 16 e 20%, tendo-se pretendido também conferir a potência necessária à avaliação definitiva dos *outcomes* secundários. Será empregue o método de *Kaplan-Meier* e a comparação entre grupos far-se-á através de um teste *log-rank*, tendo como base um modelo de “intenção-de-tratar”. Em todas as análises, será aplicada a regressão de Cox para estimar os *hazard ratios* dos diferentes *outcomes*. A hipótese em estudo é a de que a monitorização contínua do ritmo cardíaco com recurso ao *Apple Watch*® aumenta a incidência de FA diagnosticada após AVC/AIT de outra forma considerado criptogénico, sendo a hipótese nula a de que a taxa de deteção de eventos não é afetada por esta monitorização complementar. Apenas episódios de FA adjudicados pelo comité independente serão tidos em consideração na análise.

Discussão

Este estudo, aleatorizado e controlado, de fase IV, pretende avaliar o papel do *Apple Watch®* no rastreio de FA em doentes com AVC/AIT recentes, considerados criptogénicos.

Embora as mais recentes *guidelines* de FA da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomendem um mínimo de 72 horas de registo eletrocardiográfico contínuo após a ocorrência de um AVC, a evidência científica atual sustenta que, quanto maior o tempo de monitorização do ritmo cardíaco, maior a probabilidade de detetar FA. Assim, espera-se que o *Apple Watch®* permita aumentar consideravelmente a capacidade de diagnosticar esta arritmia. O facto de se tratar de um dispositivo *wearable*, usado ubiqüitariamente e por tempo indeterminado, poderá vir a revolucionar a monitorização cardíaca de longa duração.

A introdução do conceito de ESUS para designar doentes com AVC de causa desconhecida apesar de investigação etiológica adequada (isto é, não lacunares, não associados a estenose arterial proximal superior a 50% e não relacionados com uma fonte cardíaca *major* de embolismo, nomeadamente FA ou *flutter* auricular, trombo ventricular esquerdo, prótese valvular mecânica ou estenose mitral grave), assenta no pressuposto de que uma vasta proporção dos AVCs criptogénicos é de natureza embólica (8). Ou seja, esta nomenclatura permite, considerando-se uma avaliação etiológica mais compreensiva, a exclusão de mecanismos não embólicos de isquémia cerebral. Desta forma, especulou-se que os doentes com ESUS pudessem beneficiar de anticoagulação oral como medida de prevenção secundária do AVC isquémico. Contudo, nos estudos NAVIGATE ESUS e RE-SPECT ESUS, a anticoagulação oral com rivaroxabano e dabigatrano, respetivamente, não se mostrou superior à aspirina na redução da taxa de recorrência de AVC, registando-se, inclusivamente, um risco hemorrágico significativamente maior no ensaio NAVIGATE ESUS (25, 26). Estes resultados sugerem que o constructo clínico ESUS representa um grupo etiologicamente heterogéneo, onde as potenciais fontes embólicas se podem sobrepor, e no qual a FA paroxística oculta poderá não constituir uma causa *major* de recorrência de AVC (27). Assim, a abordagem terapêutica sistemática com anticoagulação oral para uma população não selecionada de doentes com ESUS não tem, para já, qualquer recomendação. No entanto, esta conclusão reforça, indiretamente, a importância do diagnóstico de FA nos doentes com AVC – a fim de se assumir, com segurança, esse *upgrade* terapêutico – e, como tal, revigora a necessidade de se apostar em estratégias diagnósticas cada vez mais efetivas e abrangentes na sua deteção. De modo análogo a este raciocínio, e no sentido de determinar se, para uma população restrita de doentes com

ESUS, com alto risco de FA, existe benefício numa abordagem estandardizada de anticoagulação oral, o ensaio ARCADIA, a decorrer, visa comparar a eficácia de apixabano com a de aspirina na diminuição da recorrência de AVC em doentes com ESUS e cardiopatia auricular (28).

Reconhece-se, então, que a FA paroxística assintomática poderá ser uma causa importante de AVC “criptogénico”, constituindo não só um fator preditor de episódios subsequentes de FA já clinicamente significativa, como também um fator de risco independente para AVC recorrente (29). Ainda assim, continuam por definir a frequência e duração dos episódios de FA detetados a partir das quais haverá efetivamente benefício em iniciar farmacoterapia, designadamente envolvendo a classe dos anticoagulantes orais (6, 30). A esse respeito, nos estudos MOST e ASSERT, que incluíram doentes sem história de AVC ou FA portadores de dispositivos cardíacos electrónicos implantáveis, episódios de FA de duração mínima de 5 e 6 minutos, respetivamente, associaram-se a um risco aumentado de AVC, sugerindo que estes possam ser limites racionais para o início de anticoagulação oral (31, 32). Com base nesta premissa, o estudo ARTESIA, atualmente em curso, aleatoriza doentes com alto risco de AVC e pelo menos 6 minutos de FA sob monitorização contínua, no sentido de determinar se existe vantagem da terapêutica anticoagulante oral (com apixabano) quando comparada com terapia antiagregante plaquetária com aspirina, na redução do risco de AVC ou embolismo sistémico (33). Assim, enquanto se aguarda por evidência subsequente, importa admitir que a relevância clínica da detecção de curtos períodos de FA permanece incerta. De facto, a elevada incidência de FA subclínica ou assintomática, particularmente na população idosa, com ou sem história de AVC, sugere que esta mesma FA possa representar apenas um marcador de risco vascular e não necessariamente um fator etiológico, no que concerne ao AVC isquémico (18), o que é reforçado pela sua identificação incidental por vezes longos períodos após o evento isquémico. Aliás, de modo mais amplo, mesmo no doente com AVC agudo, a documentação de FA não permite inferir, diretamente, uma relação de causalidade (34).

Declaração de conflito de interesses

Os autores reportam não apresentar quaisquer conflitos de interesse relacionados com o desenho e a implementação do estudo descrito.

Orçamento

A implementação de um estudo desta natureza implicará a colaboração de uma CRO (*Contract Research Organization*) académica, que prestará serviços de consultoria científica e permitirá a gestão e monitorização dos dados. Para este fim, será contactada a AIDFM-CETERA, alocada à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL). Adicionalmente, também o Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia (CNCDC) – órgão na dependência da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) – facultará apoio logístico, na medida em que a natureza deste projeto é cooperativa a nível nacional. Dos encargos financeiros, destaca-se, ainda, a aquisição dos dispositivos em causa (*Apple Watch® series 1, 2 ou 3*), em número não inferior ao de doentes primariamente aleatorizados para o grupo experimental (250). Segue-se uma lista de recursos a ter em consideração na análise económica, e respetivo orçamento (tabela III). Estão em estudo hipóteses de financiamento por entidades externas, designadamente sob a forma de candidatura aos prémios *Bluepharma University of Coimbra innovation award* e *EITHealth Wildcards*.

Tabela III. Orçamento aproximado

Protocolo – consultoria científica	1.000,00 €
Preparação de documentos do estudo	1.500,00 €
Equipamentos e consumíveis	250.000,00 €
Submissão inicial – taxas e custos	600,00 €
Outros custos (MCDTs, consultas 3x, taxas)	30.000,00 €
Atividades de <i>follow-up</i>:	
Monitorização	20.000,00 €
Gestão do projeto – gestão de dados	15.000,00 €
Total	318.100,00 €

MCDT: Métodos complementares de diagnóstico e tratamento

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rogério Teixeira e ao Dr. José Pedro Sousa, pelo inestimável apoio, pela partilha e pelo espírito crítico. À Professora Doutora Bárbara Oliveiros e à Dra. Ana Pais, pela generosa contribuição para este trabalho.

Aos meus pais, pelo amor de todos os dias, pelos conselhos e palavras de incentivo. Às minhas irmãs, Bárbara e Mariana, por estarem sempre comigo. À família e amigos, por tudo o que conquistamos juntos.

Referências

1. World Health Organization. The top 10 causes of death 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
2. Instituto Nacional De Estatística. Causas de Morte 2019 [Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUESdest_boui=345373282&DESTAQUESmodo=2].
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
5. Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP. Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: A population-based study. *Clin Epidemiol*. 2009;1:55-65.
6. Schulz UG. Cryptogenic stroke - How to make sense of a non-diagnostic entity. *Maturitas*. 2019;122:44-50.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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(1):35-41.
8. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-38.
9. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-6.
10. 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.
11. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1445-52.
12. Lau YC, Lane DA, Lip GY. Atrial fibrillation in cryptogenic stroke: look harder, look longer, but just keep looking. *Stroke*. 45. United States 2014. p. 3184-5.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-e88.
14. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a

guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.

15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.

16. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):377-87.

17. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.

18. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace*. 2017;19(10):1589-623.

19. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1909-17.

20. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J*. 2019;207:66-75.

21. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.

22. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.

23. Ratajczak-Tretel B, Lambert AT, Johansen H, Halvorsen B, Bjerkeli V, Russell D, et al. Atrial fibrillation in cryptogenic stroke and transient ischaemic attack - The Nordic Atrial Fibrillation and Stroke (NOR-FIB) Study: Rationale and design. *Eur Stroke J*. 2019;4(2):172-80.

24. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contribution for the validation of the Portuguese version of EQ-5D. *Acta medica portuguesa*. 2013;26(6):664-75.

25. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1906-17.
26. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2191-201.
27. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, et al. Prevalence and Overlap of Potential Embolic Sources in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15):e012858.
28. Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke.* 2019;14(2):207-14.
29. Glotzer TV, Ziegler PD. Silent atrial fibrillation as a stroke risk factor and anticoagulation indication. *Can J Cardiol.* 2013;29(7 Suppl):S14-23.
30. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol.* 2016;7:37.
31. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366(2):120-9.
32. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003;107(12):1614-9.
33. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J.* 2017;189:137-45.
34. Carmona-Puerta R, Castro-Torres Y. Atrial fibrillation and cryptogenic stroke. What is the current evidence? Role of electrocardiographic monitoring. *J Arrhythm.* 2018;34(1):1-3.
35. Alves M, Narciso MR, Cruz J, Rocha M, Fonseca T. Paroxysmal atrial fibrillation detection in patients with acute ischemic stroke through prolonged Holter: prospective study. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(4):469-74.
36. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener HC, Bernstein RA, et al. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients: Three-Year Results From the Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):e003333.

37. Carrazco C, Golyan D, Kahen M, Black K, Libman RB, Katz JM. Prevalence and Risk Factors for Paroxysmal Atrial Fibrillation and Flutter Detection after Cryptogenic Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(1):203-9.
38. Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messe SR, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke.* 2015;46(5):1210-5.
39. Giralt-Steinhauer E, Cuadrado-Godia E, Soriano-Tarraga C, Ois A, Jimenez-Conde J, Rodriguez-Campello A, et al. New-Onset Paroxysmal Atrial Fibrillation Diagnosis in Ischemic Stroke Patients. *Eur Neurol.* 2015;74(3-4):211-7.
40. Hawkes MA, Farez MF, Pertierra L, Gomez-Schneider MM, Pastor-Rueda JM, Ameriso SF. Differential characteristics, stroke recurrence, and predictors of covert atrial fibrillation of embolic strokes of undetermined source. *Int J Stroke.* 2018;13(2):190-4.
41. Hoshino T, Nagao T, Shiga T, Maruyama K, Toi S, Mizuno S, et al. Prolonged QTc interval predicts poststroke paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke.* 2015;46(1):71-6.
42. Israel C, Kitsiou A, Kalyani M, Deelawar S, Ejangué LE, Rogalewski A, et al. Detection of atrial fibrillation in patients with embolic stroke of undetermined source by prolonged monitoring with implantable loop recorders. *Thromb Haemost.* 2017;117(10):1962-9.
43. Jorfida M, Antolini M, Cerrato E, Caprioli MG, Castagno D, Garrone P, et al. Cryptogenic ischemic stroke and prevalence of asymptomatic atrial fibrillation: a prospective study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(12):863-9.
44. Kalani R, Bernstein R, Passman R, Curran Y, Ruff I, Prabhakaran S. Low Yield of Mobile Cardiac Outpatient Telemetry after Cryptogenic Stroke in Patients with Extensive Cardiac Imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(9):2069-73.
45. Lee SH, Sun Y. Detection and Predictors of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Patients in Singapore. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(9):2122-7.
46. Liantinioti C, Tympas K, Katsanos AH, Parissis J, Chondrogianni M, Zompola C, et al. Duration of paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke is not associated with stroke severity and early outcomes. *J Neurol Sci.* 2017;376:191-5.
47. Liu XY, Li YX, Fu YG, Cai YY, Zhang YS, Min JY, et al. The Value of the Score for the Targeting of Atrial Fibrillation (STAF) Screening in Acute Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(6):1280-6.
48. Makimoto H, Kurt M, Gliem M, Lee JI, Schmidt J, Muller P, et al. High Incidence of Atrial Fibrillation After Embolic Stroke of Undetermined Source in Posterior Cerebral Artery Territory. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).

49. Poli S, Diedler J, Hartig F, Gotz N, Bauer A, Sachse T, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol.* 2016;23(2):375-81.
50. Uphaus T, Grings A, Groschel S, Muller A, Weber-Kruger M, Wachter R, et al. Automatic detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with ischaemic stroke: better than routine diagnostic workup? *Eur J Neurol.* 2017;24(7):990-4.
51. Muller P, Ivanov V, Kara K, Klein-Wiele O, Forkmann M, Piorkowski C, et al. Total atrial conduction time to predict occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(2):113-9.
52. Naess H, Andreassen UW, Thomassen L, Kvistad CE. A score for paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(5):496-502.
53. Nickelsen MN, Snoer A, Ali AM, Wienecke T. Semi-automatic software based detection of atrial fibrillation in acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Neurol.* 2017;24(2):322-5.
54. Olsson AS, Engdahl J. Detection of Atrial Fibrillation with Intermittent Handheld Electrocardiogram in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(11):2648-52.
55. Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, et al. Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. *Int J Cardiol.* 2018;251:45-50.
56. Poulsen MB, Binici Z, Dominguez H, Soja AM, Kruuse C, Hornnes AH, et al. Performance of short ECG recordings twice daily to detect paroxysmal atrial fibrillation in stroke and transient ischemic attack patients. *Int J Stroke.* 2017;12(2):192-6.
57. Reinke F, Bettin M, Ross LS, Kochhauser S, Kleffner I, Ritter M, et al. Refinement of detecting atrial fibrillation in stroke patients: results from the TRACK-AF Study. *Eur J Neurol.* 2018;25(4):631-6.
58. Scheitz JF, Erdur H, Haeusler KG, Audebert HJ, Roser M, Laufs U, et al. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study. *Stroke.* 2015;46(5):1196-201.
59. Sejr MH, Nielsen JC, Damgaard D, Sandal BF, May O. Atrial fibrillation detected by external loop recording for seven days or two-day simultaneous Holter recording: A comparison in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Electrocardiol.* 2017;50(3):287-93.
60. Seow SC, How AK, Chan SP, Teoh HL, Lim TW, Singh D, et al. High Incidence of Occult Atrial Fibrillation in Asian Patients with Cryptogenic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(8):2182-6.

61. Sudacevschi V, Bertrand C, Chadenat ML, Tarnaud C, Pico F. Predictors of Occult Atrial Fibrillation in One Hundred Seventy-One Patients with Cryptogenic Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(11):2673-7.
62. Vinther KH, Tveskov C, Moller S, Auscher S, Osmanagic A, Egstrup K. Excessive Premature Atrial Complexes and the Risk of Recurrent Stroke or Death in an Ischemic Stroke Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(6):1163-70.
63. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):282-90.
64. Ward F, McGovern R, Cotter PE. Troponin-I is a predictor of a delayed diagnosis of atrial fibrillation in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(1):66-72.
65. Yang X, Li S, Zhao X, Liu L, Jiang Y, Li Z, et al. Atrial fibrillation is not uncommon among patients with ischemic stroke and transient ischemic stroke in China. *BMC Neurol.* 2017;17(1):207.
66. Yoshioka K, Watanabe K, Zeniya S, Ito Y, Hizume M, Kanazawa T, et al. A Score for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Stroke Patients: iPAB Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2263-9.
67. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Sarkar S, Koehler JL, et al. Real-World Experience with Insertable Cardiac Monitors to Find Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(3-4):175-81.
68. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Richards M, Koehler JL, et al. Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *Int J Cardiol.* 2017;244:175-9.

ANEXOS

Anexos

Anexo I – Características gerais dos doentes incluídos: variáveis a registar à admissão.

Características gerais dos doentes incluídos

Características demográficas

Idade

Género

Raça

Fatores de risco cardiovascular

IMC (kg/m²)

Hipertensão arterial

Diabetes mellitus

Dislipidémia

Doença coronária

Tabagismo

Doença cardiovascular prévia

Insuficiência cardíaca congestiva

Doença cardíaca valvular

EAM

Evento vascular cerebral

CHADS₂VASC₂ score

Tipo de evento

AVC

AIT

Características imagiológicas e localização do enfarte

Características ecocardiográficas

Diâmetro da aurícula esquerda

Volume da aurícula esquerda

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Status neurológico

NIHSS

mRS

EAM: Enfarte agudo do miocárdio; IMC: Índice de massa corporal; mRS: Modified Rankin scale;
NIHSS: National institutes of stroke scale.



AVALIAÇÃO DE GANHOS EM SAÚDE QUESTIONÁRIO EQ-5D

Assinale com uma cruz (assim) um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

► Mobilidade

- Não tenho problemas em andar ₁
Tenho alguns problemas em andar ₂
Tenho de estar na cama ₃

► Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais ₁
Tenho alguns problemas em lavar-me ou vestir-me ₂
Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ₃

► Atividades Habituais (*ex. trabalho, estudos, actividades domésticas, actividades em família ou de lazer*)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ₁
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ₂
Sou incapaz de desempenhar as minhas actividades habituais ₃

► Dor / Mal-estar

- Não tenho dores ou mal-estar ₁
Tenho dores ou mal-estar moderados ₂
Tenho dores ou mal-estar extremos ₃

► Ansiedade / Depressão

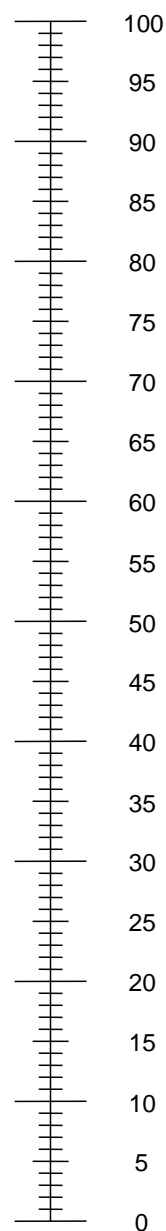
- Não estou ansioso/a ou deprimido/a ₁
Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ₂
Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ₃

► Gostaríamos de saber o quanto a sua saúde está boa ou má HOJE

- A escala está numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que possa imaginar.
0 significa a pior saúde que possa imaginar.
- Coloque um X na escala de forma a demonstrar como a sua saúde se encontra HOJE.
- Agora, por favor, escreva o número que assinalou na escala no quadrado abaixo.

A SUA SAÚDE HOJE =

A melhor saúde que
possa imaginar



A pior saúde que
possa imaginar

Muito obrigado por ter preenchido este questionário.

Anexo III – Revisão da literatura: detecção de FA após AVC criptogénico

Autor	n	nº de FA	Taxa de detecção	Desenho	Idade Média, anos	Tipo de Evento	Monitorização (dias)	Definição de FA (tempo)
Admission ECG								
Barthélémy et al (2003)	60	1	2%	Prospetivo	64,0	AVC/AIT	NA	>30s
Bansil and Karim (2004)	127	6	5%	Prospetivo	65,7	AVC	NA	NR
Jabaudon et al (2004)	149	4	3%	Retrospectivo	66,9	AVC/AIT	NA	NR
Tagawa et al (2007)	257	16	6%	Prospetivo	72,6	AVC	NA	NR
Douen et al (2008)	134	7	5%	Retrospectivo	NR	AVC	NA	NR
Elijovich et al (2009)	218	9	4%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NA	NR
Schaer et al (2009)	229	37	16%	Retrospectivo	68,7	AVC	NA	30s
Kallmünzer et al (2012)	271	26	10%	Prospetivo	72,0	AVC	NA	>30s
Beaulieu Boire et al (2013)	408	33	8%	Retrospectivo	70,6	AVC/AIT	NA	NR
Ritter et al	762	98	13%	Prospetivo	NR	AVC	NA	NR

(2013)									
Wohlfahrt et al (2013)	281	44	16%	Prospetivo	69,0	AVC/AIT	NA	30s	
Yang (2017)	1315	53	4%	Prospetivo	63,0	AVC/AIT	NA	NR	
Alves (2018)	115	25	22%	Prospetivo	76,0	AVC/AIT	NA	>30s	
Giralt-Steinhauer (2015)	237	98	41%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NA	>30s	
Naess (2017)	2881	155	5%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NA	NR	
Vinther (2016)	192	14	7%	Prospetivo	73,0	AVC/AIT	NA	>30s	
Ward (2015)	144	11	8%	Retrospectivo	73,3	AVC/AIT	NA	NR	
Hoshino (2014)	915	171	19%	Retrospectivo	67,6	AVC	NA	NR	
Liu (2017)	472	57	12%	Retrospectivo	65,5	AVC	NA	NR	
Scheitz (2015)	1668	377	23%	Retrospectivo	73,0	AVC	NA	NR	
Serial ECG									
Barthélémy et al (2003)	59	4	7%	Prospetivo	64,0	AVC/AIT	NA	>30s	
Jabaudon et al (2004)	52	6	12%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NA	NR	
Gunalp et al (2006)	26	3	12%	NR	66,0	AVC	NA	<7 d	
Douen et al	126	8	6%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NA	NR	

(2008)									
Haft et al (2008)	645	58	9%	Retrospectivo	NR	AVC	NA	NR	
Kallmünzer et al (2012)	245	8	3%	Prospetivo	NR	AVC	NA	>30s	
Higgins et al (2013)	50	2	4%	Prospetivo	64,6	AVC/AIT	NA	Qualquer duração	
Rodríguez- Yáñez et al (2013)	264	15	6%	Prospetivo	70,6	AVC	NA	NR	
Suissa et al (2013)	344	6	2%	Retrospectivo	NR	AVC	NA	NR	
<i>Continuous inpatient electrocardiographic monitoring</i>									
Vivanco- Hidalgo et al (2009)	461	33	7%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	1,9	>30s <1 Sem	
Rizos et al (2012)	496	40	8%	Prospetivo	69,0	AVC/AIT	2,7	>30s	
Shibazaki et al (2012)	584	40	7%	Prospetivo	71,1	AVC	NR	NR	
Ritter et al (2013)	664	15	2%	Prospetivo	NR	AVC	3,0	NR	
Suissa et al (2013)	578	74	13%	Retrospectivo	NR	AVC	3,8	NR	
Lee (2015)	395	31	8%	Retrospectivo	66,0	AVC/AIT	2,5	>30s	

Alves (2018)	115	2	2%	Prospetivo	76,0	AVC/AIT	NR	>30s
Giralt- Steinhauer (2015)	139	76	55%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NR	>30s
Yoshioka (2015)	449	46	10%	Retrospectivo	NR	AVC	3,0	NR
Scheitz (2015)	1228	114	9%	Retrospectivo	73,0	AVC		NR
<i>Continuous inpatient cardiac telemetry</i>								
Bansil and Karim (2004)	121	6	5%	Prospetivo	65,7	AVC	2,0	NR
Elijovich et al (2009)	209	3	1%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	1,1	NR
Yu et al (2009)	18	2	11%	Retrospectivo	74,0	AVC	NR	NR
Kallmünzer et al (2012)	245	18	7%	Prospetivo	NR	AVC	3,1	>30s
Lazzaro et al (2012)	133	0	0%	Retrospectivo	63,1	AVC/AIT	3,1	>30s
González Toledo et al (2013)	211	23	11%	Prospetivo	69,3	AVC	12,2	NR
Vinther (2016)	178	8	4%	Prospetivo	73,0	AVC/AIT	2,0	>30s
Ward (2015)	133	10	8%	Retrospectivo	73,3	AVC/AIT	NR	NR

In-hospital Holter monitoring

Hornig et al (1996)	266	10	4%	Retrospectivo	59,1	AVC/AIT	1,0	NR
Barthélémy et al (2003)	55	3	5%	Prospetivo	64,0	AVC/AIT	1,0	>30s
Jabaudon et al (2004)	139	7	5%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	1,0	NR
Douen et al (2008)	117	3	3%	Retrospectivo	NR	AVC	1,0	NR
Yu et al (2009)	96	9	9%	Retrospectivo	74,0	AVC	1,0	NR
Schaer et al (2009)	145	1	1%	Retrospectivo	NR	AVC	1,0	30s
Atmuri et al (2012)	129	12	9%	Retrospectivo	65,3	AVC/AIT	1,0	NR
Dogan et al (2012)	400	40	10%	Retrospectivo	69,0	AVC	1,0	>30s
Lazzaro et al (2012)	133	8	6%	Retrospectivo	63,1	AVC/AIT	1,0	>30s
Rizos et al (2012)	456	1	<1%	Prospetivo	69,0	AVC/AIT	1,0	>30s
Beaulieu- Boire et al (2013)	284	24	8%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	1,0	NR
Grond et al	1135	49	4%	Prospetivo	67,0	AVC/AIT	3,0	>30s

(2013)									
Ritter et al (2013; 1 day)	649	6	1%	Prospetivo	NR	AVC	1,0	NR	
Suissa et al (2013)	338	2	1%	Retrospectivo	NR	AVC	1,0	NR	
Wohlfahrt et al (2013)	224	29	13%	Prospetivo	NR	AVC/AIT	7,0	30s	
Thakkar et al (2014)	52	3	6%	Retrospectivo	59,5	AVC/AIT	1,0	>30s	
Yang (2017)	1262	56	4%	Prospetivo	63,0	AVC/AIT	5,0	>30s	
Uphaus(2017)	580	19	3%	Prospetivo	69,3	AVC	1,0	30s	
Alves (2018)	67	11	16%	Prospetivo	76,0	AVC/AIT	3,5	>30s	
Vinther (2016)	170	3	2%	Prospetivo	73,0	AVC/AIT	1,0	>30s	
Liantinioti (2017)	184	23	13%	Prospetivo	57,0	AVC/AIT	1,0	Qualquer duração	
Yoshioka (2015)	449	33	7%	Retrospectivo	NR	AVC	1,0	NR	
Ambulatory Holter Monitoring									
Schuchert et al (1999)	82	5	6%	Prospetivo	59,7	AVC	3,0	NR	
Shafqat et al (2004)	196	5	3%	Retrospectivo	66,8	AVC	1,0	NR	
Vandenbrouc	114	7	6%	Retrospectivo	68,0	AVC	1,0	NR	

ke and Thijs (2004)									
Gunalp et al (2006)	23	8	35%	NR	66,0	AVC	1,0	<7 dias	
Tagawa et al (2007)	241	26	11%	Prospetivo	72,6	AVC	1,0	NR	
Alhadramy et al (2010)	413	39	9%	Retrospectivo	65,0	AVC/AIT	1,0	Qualquer duração	
Dangayach et al (2011)	49	13	27%	Retrospectivo	58,2	AVC	6,0	NR	
Doliwa et al (2012)	249	5	2%	Retrospectivo	72,0	AVC/AIT	1,0	>10s	
Shibazaki et al (2012)	536	12	2%	Prospetivo	71,1	AVC	1,0	NR	
Ritter et al (2013; 7 days)	60	1	2%	Prospetivo	63,0	AVC	7,0	NR	
Yodogawa et al (2013)	68	17	25%	Prospetivo	69,9	AVC	3,0	>30s	
Fonseca et al (2014)	80	17	21%	Prospetivo	63,8	AVC/AIT	até 3	30s	
Manina et al (2014)	114	29	25%	Prospetivo	63,1	AVC/AIT	4,0	Qualquer duração	
<i>Wachter</i> (2017)	200	27	14%	Prospetivo	72,1	AVC	19,1	30s	
Sejr (2017)	191	3	2%	Prospetivo	71,1	AVC/AIT	2,0	>30s	

Pagola (2017)	146	32	22%	Prospetivo	76,0	AVC	28,0	>120s
Poulsen (2016)	95	17	18%	Prospetivo	NR	AVC/AIT	4,8	30s
Giralt- Steinhauer (2015)	79	8	10%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	1,0	>30s
Giralt- Steinhauer (2015)	58	13	22%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	7,0	>30s
Sudacevski (2016)	171	26	15%	Retrospectivo	63,2	AVC/AIT	21,0	30s
Ward (2015)	33	0	0%	Retrospectivo	73,3	AVC/AIT	1,0	NR
Hawkes (2017)	77	9	12%	Retrospectivo	68,0	AVC	1,0	NR
<i>Mobile cardiac outpatient telemetry</i>								
Tayal et al (2008)	56	13	23%	Retrospectivo	66,0	AVC/AIT	21,0	Qualquer duração
Bhatt et al (2011)	62	15	24%	Retrospectivo	61,0	AVC/AIT	21,0	30s
Kamel et al (2013)	15	0	0%	Prospetivo	65,0	AVC/AIT	21,0	>30s
Miller et al (2013)	156	27	17%	Retrospectivo	68,5	AVC/AIT	21,0	Qualquer duração
Rabinstein et	128	25	20%	Prospetivo	66,0	AVC	21,0	Qualquer

al (2013)									duração
Kalani (2015)	85	4	5%	Retrospectivo	65,6	AVC/AIT	30,0		>30s
Favilla (2015)	227	31	14%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	28,0		Qualquer duração
External loop recording									
Barthélémy et al (2003)	28	4	8%	Prospetivo	64,0	AVC/AIT	3,0		>30s
Jabaudon et al (2004)	88	5	6%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	7,0		NR
Wallmann et al (2007)	127	18	14%	Prospetivo	61,5	AVC	21,0		30s
Elijovich et al (2009)	20	4	20%	Retrospectivo	68,0	AVC/AIT	30,0		NR
Flint et al (2012)	236	29	12%	Prospetivo	64,6	AVC	25,0		>30s
Higgins et al (2013)	50	21	42%	Prospetivo	67,1	AVC/AIT	7,0		Qualquer duração
Gladstone et al (2014)	280	44	16%	Prospetivo	72,5	AVC/AIT	30,0		30s
Sejr (2017)	191	9	5%	Prospetivo	71,1	AVC/AIT	6,0		>30s
Implantable loop recording									
Dion et al (2010)	24	1	4%	Prospetivo	48,8	AVC/AIT	435,0		NR
Cotter et al	51	13	25%	Prospetivo	51,5	AVC	229,0		2 min

(2013)									
Etgen et al (2013)	22	6	27%	Retrospectivo	61,6	AVC	365,0	6 min	
Merce et al (2013)	14	5	36%	Retrospectivo	65,6	AVC	870,0	120s	
Ritter et al (2013)	60	10	17%	Prospetivo	63,0	AVC	382,0	NR	
Christensen et al (2014)	85	14	16%	Prospetivo	56,7	AVC	569,0	>2 min	
Jorfida (2016)	54	25	46%	Prospetivo	67,8	AVC	14,5 M	>5 min	
Israel (2017)	123	29	24%	Prospetivo	65,0	AVC	12,7 M	2 min	
Poli (2015)	75	25	33%	Prospetivo	66,4	AVC/AIT	311,0	2 min	
Reinke (2017)	105	19	18%	Prospetivo	64,4	AVC/AIT	217,0	>30s	
Ziegler (2017)	1247	238	22%	Retrospectivo	65,3	AVC	579,0	2 min	
Carrasco (2017)	100	31	31%	Retrospectivo	65,8	AVC	≥ 8 M	>2 min	
Makimoto (2017)	146	33	23%	Prospetivo	62,0	AVC	387,0	>30s	
Brachmann (2016)	221		30%	Prospetivo	61,6	AVC/AIT	20,3 M	>30s	
Giralt- Steinhauer (2015)	19	8	43%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NR	>30s	

Seow (2018)	71	11	15%	Prospetivo	61,9	AVC/AIT	345,0	2 min
Müller (2017)	90	16	18%	Prospetivo	57,7	AVC	331,0	30 s
Franz (2019)	500	134	26,80%	Prospetivo	63,1	AVC/AIT	12 M	
<i>Pacemaker Rythm Review</i>								
Giralt- Steinhauer (2015)	13	2	15%	Retrospectivo	NR	AVC/AIT	NR	>30s
<i>Thumb ECG 2x/day</i>								
Poulsen (2016)	95	20	21%	Prospetivo	NR	AVC/AIT	31,0	30s
Olsson (2016)	356	27	8%	Retrospectivo	66,0	AVC/AIT	14,0	10s

d: Dias; M: Meses; min: Minutos; NA: Não aplicável; NR: Não Reportado; s: segundos; Sem: Semanas