
	<p style="text-align: center;"> UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - FMB Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde Largo do Terreiro de Jesus – Pelourinho Tel.: (71) 3283-5582 FAX: (71) 3283-5567 www.possaude.ufba.br E-mail: pos.saude@ufba.br </p>	
---	---	---

Fibrilação atrial e sua relação com eventos cerebrovasculares agudos

Bruno Bacellar Pedreira

TESE DE DOUTORADO

Salvador – Bahia
2024

Ficha catalográfica
Bibliotheca Gonçalo Moniz
Sistema Universitário de Bibliotecas
Universidade Federal da Bahia

Pedreira, Bruno Bacellar.

P372 Fibrilação atrial e sua relação com eventos cerebrovasculares agudos / Bruno Bacellar Pedreira. – Salvador, 2024.

80 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Salvador, 2024.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Fibrilação atrial. I. Oliveira Filho, Jamary. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

Elaboração (Resolução CFB nº 184/2017):
Ana Lúcia Albano, CRB-5/1784



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico
40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.
Tel.: 55 71 3283.5582 | Fax: 55 71 3283.5567
www.possaude.ufba.br | pos.saude@ufba.br



BRUNO BACELLAR PEDREIRA

Fibrilação atrial e sua relação com eventos cerebrovasculares agudos.

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em: 09/10/2024

Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente

JAMARY OLIVEIRA FILHO

Data: 09/10/2024 12:33:53-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho

Doutor em Neurologia/ USP

Professor Titular/ UFBA(Presidente/ Orientador);

Documento assinado digitalmente



PEDRO ANTONIO PEREIRA DE JESUS

Data: 21/10/2024 18:35:25-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Pedro Antonio Pereira de Jesus

Doutor em Medicina e Saúde/ UFBA

Professor Adjunto/UFBA;

Documento assinado digitalmente



RODRIGO MOREL VIEIRA DE MELO

Data: 09/11/2024 08:15:47-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rodrigo Morel Vieira de Melo

Doutor em Cardiologia/ Incor/FMUSP

Professor Adjunto/ UFBA;

Documento assinado digitalmente



MARIO DE SEIXAS ROCHA

Data: 09/10/2024 08:11:30-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Mario de Seixas Rocha

Doutor em Medicina e Saúde Humana/ EBMSP

Professor Adjunto/ EBMSP;

Documento assinado digitalmente



FABRICIO OLIVEIRA LIMA

Data: 20/10/2024 21:56:57-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Fabrício Oliveira Lima

Doutorado em Fisiopatologia Medica/ UNICAMP

Professor/ UNIFOR;



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico
40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.
Tel.: 55 71 3283.5582 | Fax: 55 71 3283.5567
www.possaude.ufba.br | pos.saude@ufba.br



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DE TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Ao nono dia do mês de outubro de 2024, no horário das 09:00 horas, nas dependências do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, de forma remota, pela plataforma ZOOM, deu-se início à sessão pública para arguição e defesa da tese intitulada “Fibrilação atrial e sua relação com eventos cerebrovasculares agudos” apresentada pelo pós-graduando **Bruno Bacellar Pedreira**. A Comissão Examinadora aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, conforme o que estabelecem o Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Universidade Federal da Bahia e o Regimento do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, foi composta por Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho, Doutor em Neurologia/USP, Professor Titular/UFBA (Presidente/Orientador); Prof. Dr. Pedro Antonio Pereira de Jesus, Doutor em Medicina e Saúde/UFBA, Professor Adjunto/UFBA; Prof. Dr. Rodrigo Morel Vieira de Melo, Doutor em Cardiologia/Incor/FMUSP, Professor Adjunto/UFBA; Prof. Dr. Mario de Seixas Rocha, Doutor em Medicina e Saúde Humana/EBMSP, Professor Adjunto/EBMSP; Prof. Dr. Fabrício Oliveira Lima, Doutorado em Fisiopatologia Médica/UNICAMP, Professor/UNIFOR e o Prof. Dr. Aroldo Luiz da Silva Bacellar, Doutor em Medicina/UFF, Professor/UNIME (Suplente). Após a apresentação da tese, a Comissão Examinadora realizou a arguição que foi respondida satisfatoriamente pelo doutorando. A tese apresentada foi considerada aprovada. E, para constar do processo de conclusão de curso e de colação de grau¹, a Comissão Examinadora lavrou a presente Ata que é assinada por todos os seus membros. A Comissão Examinadora aprova a tese:

(X) Com recomendações que devem ser incorporadas à versão final da tese.

() Sem recomendações de modificações da versão final.

Será dado prazo máximo de 60 (sessenta) dias para entrega da versão final de modo a ser concluído o processo de outorga do título de doutor.

Assinaturas dos Membros da Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
JAMARY OLIVEIRA FILHO
Data: 09/10/2024 12:33:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Jamary Oliveira Filho (Presidente/ Orientador)

Documento assinado digitalmente
PEDRO ANTONIO PEREIRA DE JESUS
Data: 21/10/2024 18:35:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Pedro Antonio Pereira de Jesus

Documento assinado digitalmente
MARIO DE SEIXAS ROCHA
Data: 09/10/2024 08:11:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Mario de Seixas Rocha

Documento assinado digitalmente
RODRIGO MOREL VIEIRA DE MELO
Data: 09/11/2024 08:15:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rodrigo Morel Vieira de Melo

Documento assinado digitalmente
RODRIGO MOREL VIEIRA DE MELO
Data: 09/11/2024 08:15:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
FABRICIO OLIVEIRA LIMA
Data: 20/10/2024 21:56:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



Fabrício Oliveira Lima

Documento assinado digitalmente
FABRICIO OLIVEIRA LIMA
Data: 20/10/2024 21:56:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Aroldo Luiz da Silva Bacellar (Suplente)

Ata Aprovada na Sessão do dia 09/10/2024

¹ A emissão do diploma e do histórico escolar está condicionada à entrega, na Secretaria Acadêmica do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, via e-mail, do PDF da versão final da tese, com aprovação do orientador, dos metadados, e do cadastro da tese pelo discente no Repositório Institucional da UFBA, no prazo máximo de 60 dias.

	<p style="text-align: center;"> UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - FMB Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde Largo do Terreiro de Jesus – Pelourinho Tel.: (71) 3283-5582 FAX: (71) 3283-5567 www.possaude.ufba.br E-mail: pos.saude@ufba.br </p>	
---	---	---

Bruno Bacellar Pedreira

Fibrilação atrial e sua relação com eventos cerebrovasculares agudos

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde, da área de concentração em Medicina.

Orientador: Jamary Oliveira Filho

Salvador – Bahia
2024

COMISSAO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus, UFBA

Prof. Dr. Rodrigo Morel Vieira de Melo, UFBA

Prof. Mario de Seixas Rocha, Professor Adjunto / EBMSP

Prof. Dr. Fabrício Oliveira Lima, UNIFOR

Prof. Jamary Oliveira Filho, Professor Titular /UFBA

Membros Suplentes:

Prof. Dr. Aroldo Luiz da Silva Bacellar, UNIME

DEDICATÓRIA

A Clarissa, minha amada companheira, cujo apoio inabalável e amor constante iluminaram cada etapa desta jornada. Este trabalho é um testemunho do nosso vínculo e da força que encontramos juntos

A Luisa e Beatriz que são a verdadeira motivação para eu exprimir a minha melhor energia, o melhor que eu posso ser

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- Universidade Federal da Bahia
- Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School

Fontes de Financiamento:

Bolsa de estudos para doutorado sanduíche no Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Processo Nº 88887.508705/2020-00

AGRADECIMENTOS:

Ao Professor Jamarly Oliveira Filho, pela liderança, orientação e estímulo constante.

Ao Professor Aroldo Bacellar, inspiração na escolha da profissão e principal mentor na minha carreira médica.

Aos Professores Korilyn Zachrison, Aneesh Singhal e Lee Schwamm pelo suporte e orientação no doutorado sanduíche.

Aos colegas de trabalho do Hospital São Rafael e Hospital Universitário Professor Edgard Santos pela compreensão e apoio.

À EBSEH pelo reconhecimento da importância da qualificação profissional e da pesquisa científica.

Aos meus pais, pelo exemplo de vida, carinho, amor e dedicação à família. Seres humanos inspiradores, aos quais eu espero um dia me assemelhar.

Aos meus irmãos que são co-responsáveis por todos os meus resultados, fundamentais na construção do que eu sou.

À minha família, sempre meu eixo, meu suporte.

Sou grato a muitas outras pessoas que de alguma forma me ajudaram neste projeto e aqui as agradeço na pessoa do Professor Thiago Fukuda, colega de trabalho e de doutorado, pela parceria e incentivo.

EPÍGRAFE

“O homem erudito é um descobridor de fatos que já existem, mas o homem sábio é um criador de valores que não existem e que ele faz existir”.

Albert Einstein

ÍNDICE GERAL

Índice de Figuras, Gráficos e Tabelas	12
Lista de abreviaturas	13
I. Resumo	16
II. Introdução	18
a. Contextualização da Fibrilação Atrial	18
b. Contextualização do AVC	19
c. Apresentação clínica da Fibrilação Atrial	20
III. Revisão de literatura	20
a. Fisiopatologia da Fibrilação Atrial	20
b. Biomarcadores	23
c. Prognóstico	23
d. Fibrilação Atrial como fator de risco para AVC	26
e. Intervenções para reduzir o risco de complicações da FA, especialmente AVC	27
f. Investigação	36
IV. Objetivos	39
V. Casuística, Material e Métodos	40
VI. Artigo	43
VII. Resultados	51
VIII. Discussão	59

IX.	Conclusões e contribuições	62
X.	Summary	63
XI.	Referências	65

ÍNDICE DE FIGURAS GRÁFICOS OU TABELAS.

Figura 1.....	22
Figura 2.....	24
Tabela 1.....	25
Tabela 2.....	26
Figura 3.....	28
Gráfico1.....	31
Figura 4.....	37
Figura 5.....	51
Tabela 3.....	54
Tabela 4.....	55
Tabela 5.....	56
Tabela 6.....	57
Tabela 7.....	58
Tabela suplementar.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO – Anticoagulação oral

AIT – Ataque isquêmico transitório

AOS – Apneia obstrutiva do sono

AVC – Acidente vascular cerebral

CHA₂DS₂-VASc – Escore de risco de AVC em pacientes com FA: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade (≥ 75 anos), diabetes mellitus, histórico de AVC/AIT/tromboembolismo, doença vascular, idade (65 a 74 anos) e categoria de sexo (feminino), (do inglês, *Congestive heart failure, Hypertension, Diabetes Mellitus, Stroke/TIA/thromboembolism, Vascular disease, Age, Sex Category*)

CPAP – Pressão positiva contínua nas vias aéreas, (do inglês, *continuous positive airway pressure*)

DM – Diabetes mellitus

DOACs – Anticoagulantes orais diretos, inibidores do fator II ou Xa (do inglês, *direct oral anticoagulants*)

DPP4 – inibidores da dipeptidil peptidase 4, (do inglês, *dipeptidyl peptidase 4 inhibitors*)

DTC – doppler transcraniano

ECG – Eletrocardiograma

EPI – Eletroporação irreversível

ESUS – AVC embólico de fonte indeterminada, (do inglês, *embolic stroke of uncertain source*)

FA – Fibrilação atrial

FAS – Fibrilação atrial subclínica

GLP1 – agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, (do inglês, *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*)

HAS-BLED – Escore de risco de sangramento em pacientes anticoagulados por FA: hipertensão, anormalidade na função renal e hepática, AVC, RNI lábil, idoso, drogas ou álcool, (do inglês, *Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol*)

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IVCS – Isolamento da veia cava superior

IVP – Isolamento das veias pulmonares

LAAO – Oclusão do apêndice atrial esquerdo, (do inglês, *left atrial appendage occlusion*)

MACE – Eventos cardiovasculares adversos maiores, (do inglês, *major adverse cardiovascular events*)

MGH – Massachusetts General Hospital

NIHSS – Escala de AVC dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, (do inglês, *National Institutes of Health Stroke Scale*)

RM – Ressonância magnética

RNI – Razão normalizada internacional

rtPA – ativador de plasminogênio tecidual recombinante, (do inglês, *recombinant tissue plasminogen activator*)

SGLT2 – inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, (do inglês, *sodium glucose co-transporter-2 inhibitors*)

TC – Tomografia computadorizada

TM – Trombectomia mecânica

TOAST – escala de subtipos de AVC utilizada no estudo “Trial of ORG
10172 in Acute Stroke Treatment”

I. RESUMO

DESFECHO DE AVC RECORRENTE EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL DE ACORDO COM ETIOLOGIA PRESUMIDA

Introdução e objetivos: A fibrilação atrial (FA) é um fator de risco importante para AVC. A presença de mecanismos concorrentes para o AVC pode modificar o desfecho e demandar estratégias de tratamento diferentes. O objetivo primário do estudo foi examinar diferenças no desfecho de pacientes com FA admitidos por um AVC recorrente, sendo estratificados de acordo com a etiologia presumida do AVC. **Métodos:** Foram analisados pacientes com FA admitidos por conta de AVC recorrente em um centro acadêmico terciário de AVC. Os casos foram classificados como “Cardioembólicos”, sendo FA sem outros mecanismos alternativos, versus aqueles de etiologia “Indeterminada” por conta de mecanismos concorrentes. Foi usada regressão logística para testar a associação entre a etiologia do AVC recorrente e desfecho favorável (alta direto para casa) após controle para covariáveis importantes. **Resultados:** Foram incluídos 230 pacientes, com uma idade média 76,9 anos (DP 11.3), 52.2% homens, com um escore mediano do *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) de 7 (IIQ 2–16). Pacientes com AVC cardioembólicos (65,2%) tiveram um escore de NIHSS mediano mais alto 8,5 (3–18) versus 3 (1–8), e com maior frequência de tratamento com terapias de reperfusão. O desfecho favorável ocorreu em 64 pacientes (27,8%) e a mortalidade institucional foi de 15,2% no total. Após ajustes, não encontramos diferença no desfecho entre pacientes com AVC cardioembólico versus AVC de etiologia indeterminada (*odds ratio* para alta para casa: 1,41; 95% IC: 0,65–3,15). **Conclusão:** Nessa amostra de pacientes com FA e história de AVC recorrente de centro único, não houve diferença no

desfecho de alta entre aqueles com AVC cardioembólico e aqueles com etiologia indeterminada. Essa questão deve ser examinada em amostras maiores para melhor compreender a importância do mecanismo do AVC e a profilaxia secundária.

Palavras-chaves: 1. Acidente vascular cerebral; 2. Fibrilação atrial; 3. Cardiopatia atrial; 4. AVC cardioembólico; 5. Anticoagulantes

II. INTRODUÇÃO

a. Contextualização da Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial (FA) foi identificada e relatada há mais de 100 anos¹ e, está associada a complicações substanciais. A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, com uma prevalência estimada de 1,8% em um estudo populacional brasileiro², ou cerca de 3,5 milhões de brasileiros, projetando para a população brasileira total³. Diversos estudos observacionais demonstram que as taxas de incidência e prevalência de FA estão aumentando⁴⁻⁶. Nas últimas três décadas o número de pessoas com FA no mundo quase duplicou passando de uma estimativa de 19,1 milhões para 37,6 milhões em 2017^{4,7} e a expectativa é um aumento ainda maior no futuro^{4,8}.

A incidência e a prevalência de FA estão aumentando em parte devido ao envelhecimento da população global, ao melhor manejo de doenças cardíacas e não cardíacas crônicas, ao aumento da ocorrência comorbidades como obesidade e apneia obstrutiva do sono e à melhor capacidade de suspeitar e diagnosticar FA^{9,10}. A prevalência da FA aumenta significativamente com a idade, afetando cerca de 10 a 20% das pessoas com mais de 80 anos^{2,7,8}.

Além da idade, a FA está fortemente associada a outras condições, como doença valvar cardíaca, diabetes mellitus, hipertensão arterial, sobrepeso/obesidade, assim como com a síndrome metabólica e seus componentes apneia obstrutiva do sono e inflamação¹⁰⁻¹².

Ela contribui para a alta incidência de insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC), resultando em altas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular e cerebrovascular. A ocorrência desses eventos adversos

acarreta custos substanciais para o sistema de saúde e constitui um significativo ônus para a saúde pública^{13,14}.

b. Contextualização do AVC

As doenças cerebrovasculares representam a principal causa de morte no Brasil e a principal causa de incapacidade não traumática no mundo. De acordo com dados do Ministério da Saúde e estudos epidemiológicos recentes, o AVC continua sendo a principal causa de morte no Brasil desde 2019, superando o infarto agudo do miocárdio (IAM)¹⁵. Além disso, os dados globais indicam que as doenças cerebrovasculares são responsáveis por uma quantidade significativa de mortes e incapacidades, afetando milhões de pessoas todos os anos¹⁶. A prevalência do AVC tem mostrado tendências variadas globalmente, com taxas mais elevadas observadas em países de baixa e média renda devido a fatores de risco mal controlados e acesso limitado a cuidados preventivos.

Entre os esforços de modificação deste quadro existem a possibilidade de tratamento dos fatores de risco (profilaxia primária ou secundária) e manejo adequado na fase aguda da doença. Existem características associadas à etiologia do evento cerebrovascular e à presença de determinados fatores de risco ou comorbidades que podem predizer maior risco de recorrência ou de pior prognóstico em pacientes com AIT e AVC agudo. O conhecimento desses fatores pode auxiliar na decisão terapêutica e individualizar o tratamento dos pacientes. Entende-se que essas intervenções individualizadas de acordo com o subtipo podem mudar o prognóstico do evento agudo além de reduzir risco de recorrência.

c. Apresentação clínica da Fibrilação Atrial

A apresentação clínica da FA consiste em um espectro desde assintomática, FA com alta ou baixa reposta ventricular, pacientes com insuficiência cardíaca, choque cardiogênico ou AVCi grave. Alguns pacientes requerem inclusive intervenção com cardioversão elétrica imediata: pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, pacientes com hipotensão atribuída à arritmia e pacientes com angina não controlada^{17,18}.

Esta arritmia é caracterizada por batimentos atriais rápidos e irregulares, que resultam em uma contração atrial ineficaz^{1,17}. Os sintomas associados à FA, quando presentes, geralmente são descritos como: palpitações, falta de ar, desconforto no peito, fadiga, tontura e síncope¹⁹. Por muito tempo imaginava-se que essa condição levaria, entre outras coisas, a uma estase sanguínea no átrio esquerdo e, conseqüentemente, aumentando o risco de formação de trombos intracardíacos. Como discutiremos abaixo, essa relação é mais complexa²⁰.

III. REVISÃO DA LITERATURA

a. Fisiopatologia da FA

Diversos mecanismos têm sido sugeridos como contribuintes para o desenvolvimento da fibrilação atrial (FA), incluindo o remodelamento elétrico e estrutural do tecido atrial. Dentre esses mecanismos, a fibrose tem sido amplamente investigada e é confirmada como um fator significativo nesse processo²¹⁻²³.

A fibrose é caracterizada pelo aumento da deposição de proteínas da matriz extracelular no tecido intersticial do miocárdio, resultante da proliferação excessiva de fibroblastos em resposta a condições patológicas. Os fibroblastos desempenham um papel crucial no suporte estrutural e na manutenção da integridade do tecido cardíaco. Durante o processo fibrótico, os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, células que têm sido extensivamente estudadas por sua capacidade de reduzir a velocidade de condução no miocárdio, criando um substrato arritmogênico^{24,25}.

A ativação e diferenciação dos fibroblastos cardíacos locais dependem de múltiplos estímulos de estresse pro-fibróticos neuro-humorais e mecânicos²⁶. Após um insulto, mediadores inflamatórios sinalizam para células imunológicas, como monócitos, células T CD4+ e mastócitos, para infiltrarem o miocárdio atrial. Essas células promovem a fibrose tecidual secretando fatores pró-fibróticos e moléculas reguladoras que aumentam a ativação e diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos. Na fase inicial do insulto, células Th1 mais abundantes, que são reconhecidas por suas funções anti-fibróticas, pois liberam mediadores como IFN- γ e proteína-10, que inibem a ação do TGF- β pró-fibrótico. Além disso, o IFN- γ interfere na ativação das células Th2, impactando a produção de IL-4 e IL-13. À medida que a lesão se torna crônica, as células Th2 superam as células Th1 como o principal fenótipo de células CD4+ no tecido miocárdico. Ao contrário das células Th1, as células Th2 exibem uma atividade pró-fibrótica significativa. Elas realizam isso principalmente pela secreção de IL-4 e IL-13, moléculas que estimulam a produção de colágeno, seja ativando o TGF- β ou recrutando monócitos para o local da lesão²⁷, **(figura 1)**.

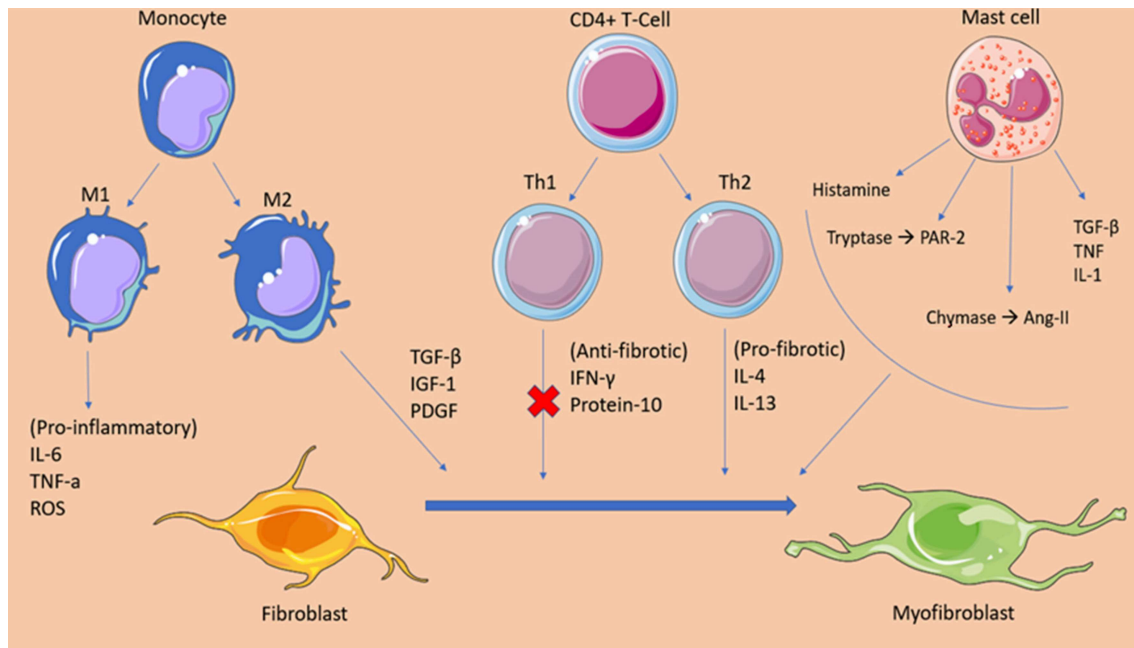


Figura 1. Resumo gráfico sintetizando os mediadores celulares da fibrose atrial. TGFβ, fator de crescimento transformador beta; TNFα, fator de necrose tumoral alfa; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; IL-1, interleucina 1; IL-4, interleucina 4; IL-6, interleucina 6; IL-10, interleucina 10; ROS, espécies reativas de oxigênio; IFNγ, interferon gama; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1; Th1, t helper tipo 1; Th2, t helper tipo 2; PAR-2, receptor ativado por protease 2; Ang-II, angiotensina II. Reproduzido, com permissão de: Sagris et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 6.

Licença: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

b. Biomarcadores

A FA está associada a vários biomarcadores que desempenham papéis cruciais em sua patogênese e progressão. Estudos identificaram diversos biomarcadores ligados à FA, incluindo peptídeos natriuréticos, proteína C-reativa, galectina-3, supressor de tumorigenicidade solúvel-2, fator de crescimento de fibroblastos-23, biomarcadores de turnover de colágeno e fator de diferenciação de crescimento-15²⁸. Além disso, biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo, como bilirrubina total, ácido úrico e superóxido dismutase, foram encontrados significativamente associados à FA, indicando seu potencial como indicadores diagnósticos²⁹. Ademais, microRNAs circulantes (miRNAs) como miR-20b-5p e miR-330-3p foram identificados como biomarcadores cardíacos específicos para a progressão do remodelamento atrial e predição de recorrência de arritmia após ablação por cateter em pacientes com FA³⁰. Esses biomarcadores fornecem insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes da FA e oferecem potenciais caminhos para diagnóstico precoce, tratamento e previsão de risco.

c. Prognóstico

O prognóstico da FA varia conforme a sua categoria: paroxística, persistente ou permanente. A duração e a persistência da FA são fatores críticos que influenciam o risco de eventos adversos, incluindo AVC.

É útil definir os padrões clínicos da ocorrência de fibrilação atrial (FA). Geralmente, os pacientes com FA demonstram um dos três padrões clínicos: FA paroxística, persistente ou permanente³¹ (**figura 2**). A FA paroxística consiste em

episódios autolimitados, cada um geralmente durando menos de 7 dias e frequentemente menos de 24 horas. A FA persistente consiste em episódios não autolimitados, cada um durando mais de 7 dias, enquanto a FA permanente é definida como um episódio longo com falha ou nenhuma tentativa de cardioversão³² (**tabela 1**).

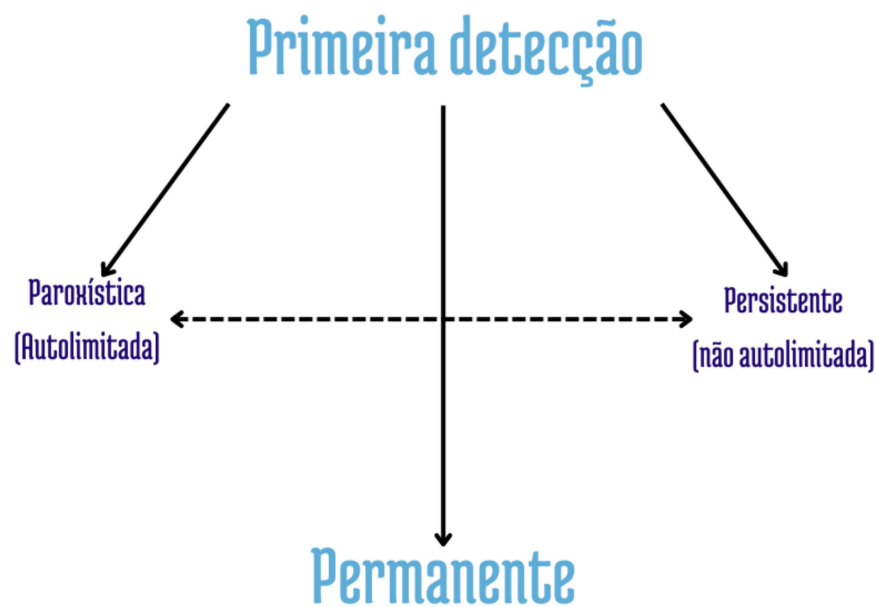


Figura 2. Tipos de Fibrilação Atrial

Padrão	Definição
FA Paroxística	Episódio contínuo de FA que dura mais de 30 segundos, mas termina dentro de 7 dias após o início.
FA Persistente	Episódio contínuo de FA que dura mais de 7 dias, mas menos de 1 ano.
FA Persistente "Duradoura"	FA contínua por mais de 1 ano em pacientes nos quais o controle do ritmo está sendo buscado.
FA Permanente	FA contínua para a qual foi tomada uma decisão terapêutica de não buscar a restauração do ritmo sinusal.
FA Valvular	FA na presença de qualquer válvula cardíaca mecânica, ou na presença de estenose mitral moderada a grave (reumática ou não reumática).

Tabela 1. Diferentes padrões de FA com base na duração e nas condições associadas.

Apesar de sua ampla utilização, as atuais escalas de estratificação de risco de AVC são, na melhor das hipóteses, apenas moderadamente eficazes em prever o risco de tromboembolismo em um indivíduo^{33,34}. A pontuação mais amplamente utilizada é a pontuação CHA₂DS₂-VASC³⁵. Esta fornece uma pontuação entre 0 e 9: um ponto para insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade de 65 a 74 anos, diabetes mellitus, doença vascular periférica e gênero feminino (categoria de sexo); e dois pontos para histórico de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório ou idade \geq 75 anos).

Pontuação CHA ₂ DS ₂ -VASc	Risco anual de AVC Isquêmico	Risco anual de AVC/AIT/Embolismo sistêmico
0	0,2%	0,3%
1	0,6%	0,9%
2	2,2%	2,9%
3	3,2%	4,6%
4	4,8%	6,7%
5	7,2%	10,0%
6	9,7%	13,6%
7	11,2%	15,7%
8	10,8%	15,2%
9	12,2%	17,4%

Tabela 2. Tabela da Pontuação CHA₂DS₂-VASc

Retirado de: Lip et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010;137(2):263–72.

d. Fibrilação atrial como fator de risco para AVC

A lógica epidemiológica sugere três possíveis explicações: 1) FA causa AVC, 2) AVC causa FA, e/ou 3) FA está associada a outros fatores que causam AVC.

Pacientes com fibrilação atrial (FA) enfrentam, de fato, um risco significativamente elevado de AVC em comparação com aqueles sem FA. Pesquisas indicam que esse risco é aproximadamente de 3 a 5 vezes maior mesmo após ajustes para outros fatores de risco como idade, hipertensão, diabetes e AVC anterior ou ataque isquêmico transitório (AIT)³⁶.

Os êmbolos cerebrais, que resultam em acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e declínio cognitivo, são eventos temidos tanto por pacientes quanto por médicos³⁷, representando entre 25% e 30% de todos os AVCs isquêmicos agudos⁶. A fibrilação atrial (FA) aumenta em cinco vezes o risco de AVC e tem demonstrado elevar tanto a mortalidade cardiovascular quanto a mortalidade por todas as causas³⁶. Mesmo com manejo guiado por diretrizes, pacientes com fibrilação atrial têm AVC, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular a uma

taxa de aproximadamente 5% ao ano³⁸ e 30 a 50% dos pacientes com FA que recebem anticoagulação adequada são hospitalizados ou morrem dentro de 5 anos^{39,40}.

e. Intervenções para Reduzir Risco de Complicações de FA, especialmente AVC

A abordagem “ABC” (A - Anticoagulação/Evitar AVC; B - Melhor Controle dos Sintomas e C - Otimização Cardiovascular e de Comorbidades) no manejo da FA é uma estratégia abrangente recomendada pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) para garantir um tratamento holístico e eficaz dos pacientes com FA⁴¹ (figura 3).

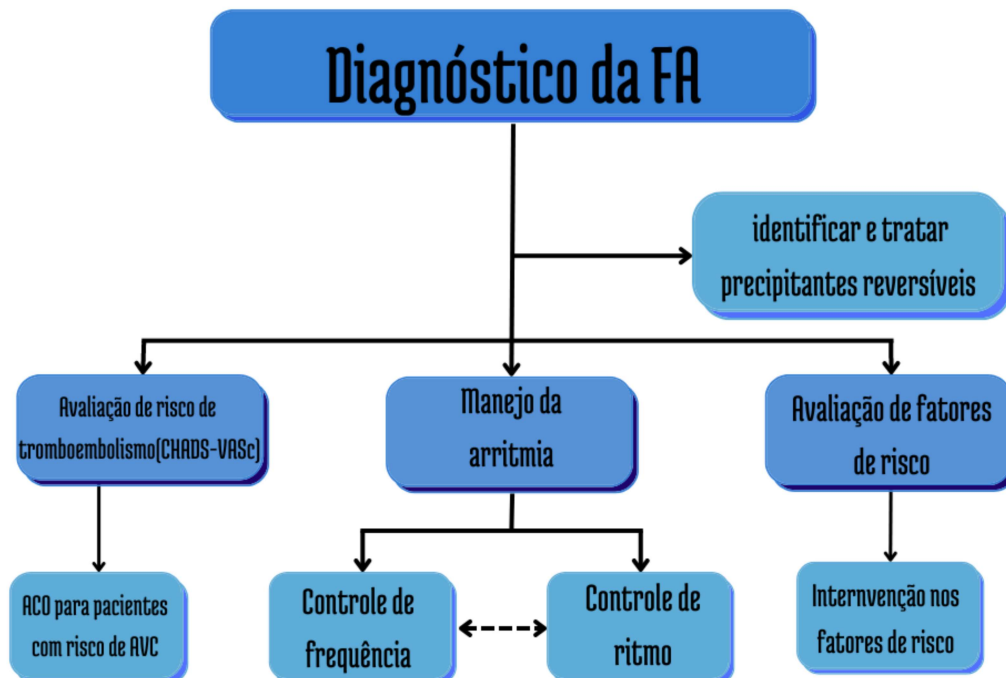


Figura 3. ABC do manejo da Fibrilação atrial.
FA: fibrilação atrial; ACO: anticoagulação oral

Anticoagulação

A anticoagulação oral (ACO), utilizando antagonistas da vitamina K ou inibidores orais diretos do fator II ou Xa (DOACs), reduz o risco de AVC isquêmico em pacientes com fibrilação atrial. A anticoagulação com o uso de varfarina, um antagonista da vitamina K, é efetiva na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial (FA)⁴². Evidências mostram que a varfarina reduz o risco de AVC isquêmico em cerca de dois terços nos pacientes com FA. Para a prevenção secundária, a varfarina pode reduzir o risco anual de AVC de 12% para 4%, enquanto na prevenção primária, a redução é de 4% para 1,5% ao ano^{42,43}.

Somente um estudo, realizado em pacientes com fibrilação atrial que apresentavam risco aumentado de AVC e para os quais a terapia com antagonista da vitamina K era inadequada, comparou um anticoagulante direto com aspirina para a prevenção de AVC⁴⁴. Os demais ensaios clínicos focaram em demonstrar a não-inferioridade dos DOACs em relação à varfarina^{45–48}. Uma meta-análise posterior concluiu que os DOACs reduzem significativamente o risco de AVC/embolismo sistêmico em comparação com a varfarina (2,73% vs. 3,24%). Além disso, a taxa de hemorragia intracraniana foi consideravelmente menor com os DOACs (0,41% vs. 0,94%)⁴⁹. As diretrizes atuais recomendam o uso dos DOACs como primeira linha de tratamento em pacientes com fibrilação atrial não valvar, preferindo-os em relação à varfarina^{41,50–52}. Essa recomendação se baseia em várias vantagens dos DOACs, incluindo a redução significativa do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e eventos tromboembólicos sistêmicos, além de um menor risco de hemorragias intracranianas e mortalidade

cardiovascular, e menor necessidade de monitoramento em comparação com a varfarina^{49,53}.

Embora estudos tenham demonstrado que, na ausência de anticoagulação oral, a terapia antiplaquetária reduz modestamente o risco de AVC⁵⁴⁻⁵⁶, a evidência da utilidade de antiagregantes plaquetários, como a aspirina e clopidogrel, em pacientes com FA é limitada e menos favorável em comparação com anticoagulantes orais diretos (DOACs) e a varfarina. Estudos mostram que os antiagregantes plaquetários são menos eficazes na prevenção de AVC em pacientes com FA e apresentam risco de complicações, como hemorragia, comparáveis^{44,55,56}. Assim, as diretrizes atuais não recomendam antiagregantes como primeira linha de tratamento para prevenção de AVC em pacientes com FA, devido ao perfil de eficácia/segurança inferior^{41,49-52}, salvo em pacientes sem fatores de risco adicionais, CHA₂DS₂-VASc até 1 (homens) ou 2 (mulheres)^{50,51,57}.

Controle de ritmo versus controle de frequência

Estratégias farmacológicas de controle de frequência e ritmo foram comparadas ao longo dos anos⁵⁸⁻⁶¹, mas o surgimento de novas opções de medicamentos com menos efeitos adversos, juntamente com abordagens não farmacológicas, ampliou a discussão sobre as estratégias de manejo. Evidências mais recentes sugerem que o manejo precoce do ritmo pode ser mais benéfico para pacientes com FA⁶². Uma meta-análise destaca os benefícios do controle de ritmo precoce, mostrando um menor risco de AVC (RR, 0.77; 95% CI 0.67–0.87; P < 0.001) e outros desfechos importantes, como mortalidade por todas as

causas, mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com o controle de frequência⁶³. A escolha entre controle de ritmo e controle de frequência deve ser personalizada, considerando a idade do paciente, a presença de comorbidades cardiovasculares, e a resposta ao tratamento inicial. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o controle de ritmo pode ser preferível devido aos benefícios adicionais na função ventricular e na redução da carga de FA⁶⁴.

Entre as estratégias de controle de ritmo, o isolamento das veias pulmonares (IVP) desempenha um papel importante no manejo da FA e está associado a diversos desfechos⁶⁵⁻⁶⁷. Pesquisas sugerem que pacientes que se submetem ao IVP podem experimentar uma menor incidência de mortalidade por todas as causas e internações por insuficiência cardíaca aguda em comparação com aqueles que não realizam IVP⁶⁸. Uma meta-análise envolvendo 275.392 pacientes revelou que a ablação de FA por cateter diminuiu significativamente o risco de AVC, mortalidade por todas as causas e hospitalização devido à insuficiência cardíaca. Estudos mostraram que o IVP, realizado isoladamente ou em combinação com outras técnicas como o isolamento da veia cava superior (IVCS), pode impactar significativamente as taxas de sucesso da ablação da FA⁶⁹. Dados de mundo real indicam que pacientes obesos submetidos ao IVP não apresentam taxas mais altas de recorrência da FA em comparação com pacientes não obesos, destacando a segurança e eficácia do IVP em diferentes populações de pacientes⁷⁰. Além disso, abordagens inovadoras como a eletroporação irreversível (EPI) têm mostrado potencial para alcançar o isolamento das veias pulmonares de forma segura e rápida, ampliando ainda mais as opções para o tratamento da FA^{71,72}.

Embora importante no manejo de pacientes com fibrilação atrial, inclusive com o potencial de reduzir o risco de AVC⁶⁷ (**gráfico 1**), pacientes submetidos a ablação da FA não devem interromper o uso de anticoagulantes, salvo em condições individualizadas. Estudos indicam que a continuidade da anticoagulação durante o procedimento de ablação e no período pós-procedimento é crucial para prevenir eventos tromboembólicos^{73,74}. A escala HAS-BLED é amplamente utilizada para avaliar o risco de sangramento em pacientes sob terapia anticoagulante e ajuda a identificar aqueles que podem necessitar de ajustes na terapia anticoagulante para minimizar os riscos associados^{75,76}. Uma pontuação de ≥ 3 indica “alto risco”, mas não significa necessariamente que um anticoagulante não possa ser administrado, pois alguns fatores de risco podem ser modificados^{41,76,77}.

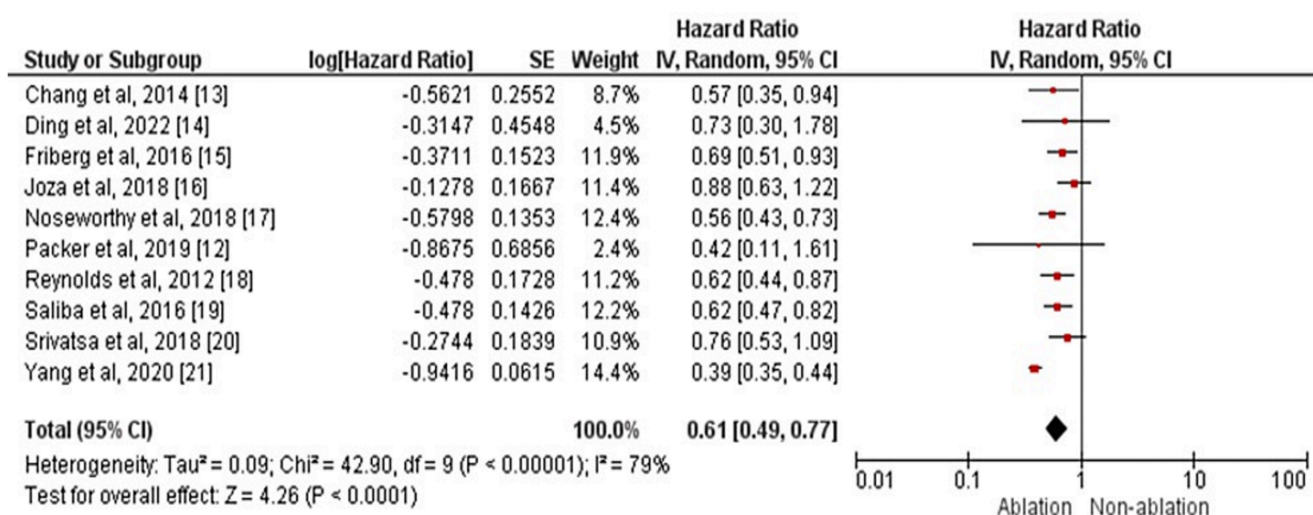


Gráfico 1. Gráfico de floresta comparando os grupos com ablação versus sem ablação para prevenção de AVC.

Reproduzido, com permissão de: Shaik T, Haseeb M, Faisal S, et al. Impact of Catheter Ablation on Long-Term Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus* 14(9). DOI 10.7759/cureus.29202

Modificação de fatores de risco

O manejo eficaz dos fatores de risco é crucial para a prevenção de AVC em pacientes com FA. O “C” do ABC do manejo da FA envolve gerenciar e otimizar o tratamento de condições cardiovasculares subjacentes e comorbidades que podem exacerbar a FA ou afetar seu manejo. Isso inclui controlar hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, obesidade e apneia do sono, além de incentivar mudanças no estilo de vida, como hábitos alimentares, perda de peso e atividade física⁴¹.

A hipertensão é amplamente reconhecida como um importante fator de risco para o desenvolvimento de FA. Um estudo indicou que a hipertensão está associada a um aumento de 1,7 a 2,5 vezes no risco de desenvolver FA. Este risco é particularmente elevado em casos de hipertensão mal controlada⁷⁸. O controle ótimo da pressão arterial, com uma pressão sistólica alvo de 120–129 mmHg e pressão diastólica < 80 mmHg, é recomendado⁷⁹, pois um estudo demonstrou que, devido ao maior risco de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE) em pacientes com FA em comparação com aqueles sem FA, o controle da pressão arterial se traduz em uma maior redução absoluta do risco em pacientes com FA⁸⁰.

O diabetes mellitus (DM) é um fator de risco independente para FA, especialmente em pacientes jovens⁸¹. A prevalência de FA é pelo menos duas vezes maior em pacientes com DM em comparação com pessoas sem DM⁸². Pacientes com FA e diabetes têm um risco aumentado de desfechos adversos, incluindo eventos tromboembólicos e mortalidade⁸³. As estratégias atuais de manejo do DM em pacientes com FA frequentemente incluem terapia hipoglicêmica e ablação por cateter como métodos primários^{41,84}. O uso de novas

classes de medicamentos anti-DM, como inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), mostra níveis variados de eficácia e segurança cardíaca⁸⁵. Ensaio recentes mostraram resultados promissores com medicamentos antidiabéticos não insulínicos, como os inibidores de SGLT2, na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores em pacientes com DM tipo 2⁸⁶. Além disso, o controle glicêmico por meio da medição da hemoglobina glicada desempenha um papel crucial na prevenção da FA e eventos adversos relacionados. O controle glicêmico ideal nos 12 meses antes da ablação por cateter da FA foi associado a uma redução significativa na recorrência de FA após a ablação⁸⁷.

A obesidade aumenta progressivamente o risco de FA de acordo com o índice de massa corporal⁸⁸⁻⁹⁰. Ela também pode, independentemente, aumentar o risco de AVC isquêmico, tromboembolismo e morte em pacientes com FA⁹¹. Estudos como LEGACY e REVERSE-AF demonstraram que a melhoria dos fatores de risco, como perda de peso e aptidão cardiorrespiratória, pode levar à redução da carga de FA e à manutenção do ritmo sinusal^{92,93}.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) está fortemente associada ao surgimento e à progressão da fibrilação atrial (FA)^{94,95}. É também um preditor independente de AVC em pacientes com FA⁹⁶. O tratamento da AOS com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) pode melhorar a função cardíaca global e está associado a uma redução significativa nas taxas de recorrência de FA após ablação^{97,98}.

O consumo excessivo de álcool é um fator de risco tanto para o surgimento de FA quanto para complicações em pacientes com FA^{99,100}. Particularmente,

aumenta o risco de sangramento em pacientes anticoagulados (por má adesão ao tratamento, doença hepática associada e risco de traumas maiores) e alta ingestão de álcool também pode estar associada a eventos tromboembólicos ou morte¹⁰¹. Em um estudo randomizado, a abstinência de álcool reduziu a recorrência de arritmia em etilistas regulares com FA¹⁰².

Oclusão de apêndice atrial esquerdo

A oclusão do apêndice atrial esquerdo (LAAO) é uma estratégia terapêutica para pacientes com FA que têm um risco elevado de AVC, especialmente aqueles que não podem tomar anticoagulantes de forma segura. O apêndice atrial esquerdo é uma fonte comum de formação de coágulos em pacientes com FA. A LAAO visa isolar esta área, reduzindo o risco de tromboembolismo. Geralmente é realizada por meio de um procedimento minimamente invasivo, utilizando dispositivos implantáveis como o Watchman ou o Amplatzer^{103,104}. A análise combinada de longo prazo dos estudos PREVAIL e PROTECT-AF demonstra que a LAAO com o dispositivo Watchman proporciona uma prevenção de AVC em fibrilação atrial não valvular comparável à varfarina, com reduções adicionais em sangramentos graves, particularmente AVC hemorrágico, e mortalidade¹⁰⁵. De forma semelhante, o ensaio clínico PRAGUE-17, que comparou a LAAO ao uso de DOACs (majoritariamente apixabana) em pacientes com fibrilação atrial não valvular e alto risco de eventos tromboembólicos e sangramentos, demonstrou que a LAAO foi não inferior aos DOACs na prevenção de eventos cardiovasculares e neurológicos maiores. Além disso, a LAAO apresentou uma redução significativa nos sangramentos clinicamente relevantes não relacionados ao procedimento, destacando-se como uma estratégia viável e segura, especialmente em pacientes com maior risco de complicações hemorrágicas^{106,107}.

A oclusão cirúrgica do LAAO para a redução do risco de tromboembolismo arterial recorrente foi relatada pela primeira vez em 1949¹⁰⁸. Após décadas de relativo equilíbrio clínico, evidências acumuladas, culminando no grande ensaio clínico randomizado LAAOS III (Left Atrial Appendage Occlusion Study), apoiam

o benefício da oclusão cirúrgica do LAAO em pacientes com FA que se submetem à cirurgia de revascularização do miocárdio ou cirurgias valvares¹⁰⁹.

f. Investigação

Rastreo de FA na população geral

A fibrilação atrial subclínica (FAS) tem ganhado atenção significativa nas comunidades epidemiológica, neurológica e cardiovascular. O padrão-ouro para o diagnóstico de fibrilação atrial (FA) é a inspeção visual do eletrocardiograma (ECG). Embora um pulso irregular possa levantar suspeitas de FA, um ECG é necessário para confirmar o diagnóstico^{37,110}. O reconhecimento precoce da FA é desafiador devido à natureza frequentemente silenciosa dessa arritmia. Aproximadamente um terço dos pacientes com FA não estão cientes de sua condição¹¹¹. Portanto, surgiu o termo fibrilação atrial subclínica (FAS) ou silenciosa, que se refere à ocorrência e detecção de episódios subclínicos assintomáticos de FA paroxística¹¹². A FAS, muitas vezes não diagnosticada e não tratada, pode acelerar a progressão de fibrilação atrial (FA) paroxística para persistente ou permanente, aumentando o risco de complicações como embolias, insuficiência cardíaca e mortalidade precoce (**figura 4**). Estima-se que a FA silenciosa afete uma proporção significativa de indivíduos, com implicações clínicas importantes, incluindo AVCs isquêmicos. Diversos métodos diagnósticos, incluindo ECG de superfície, dispositivos subcutâneos e intracardíacos, são utilizados para detectar a FAS e seus marcadores arrítmicos^{111,112}.

O monitoramento rotineiro do pulso para o diagnóstico de fibrilação atrial silenciosa em pacientes com mais de 65 anos é uma recomendação de classe I nas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para o manejo da FA⁴¹.

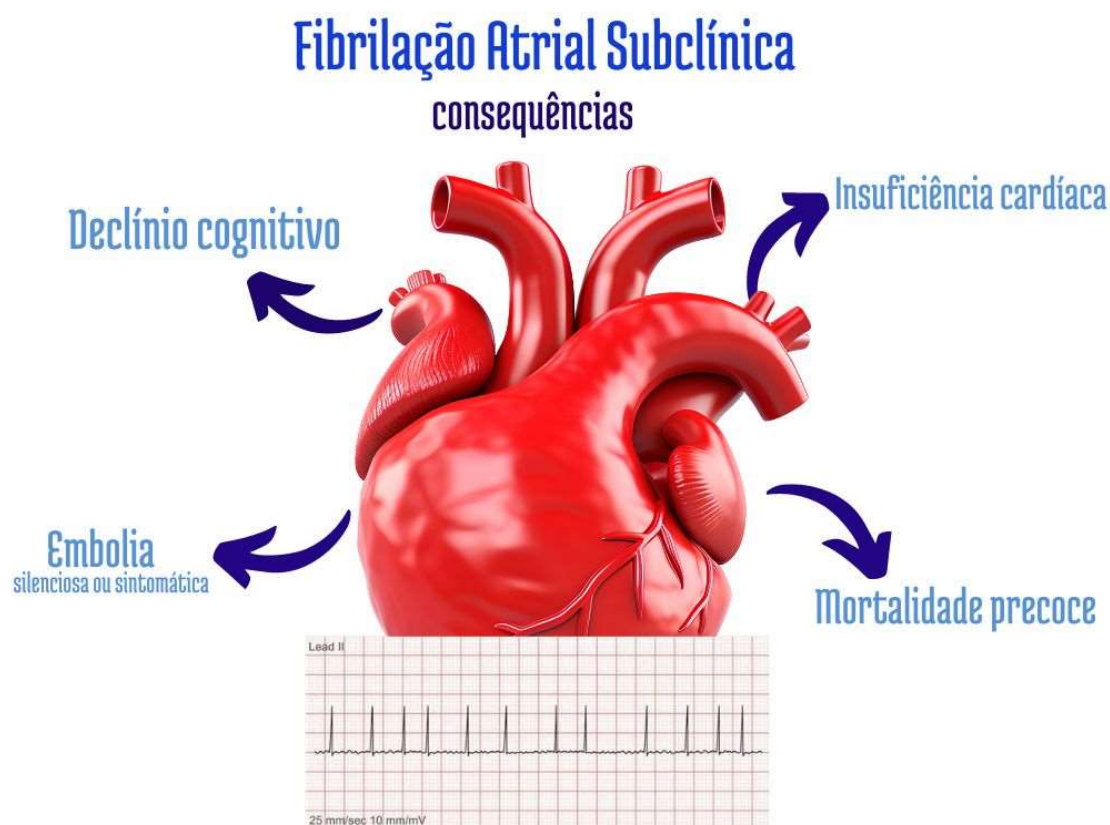


Figura 4. Consequências da Fibrilação atrial subclínica

Um argumento para a importância do rastreamento para a identificação precoce de FAS, especialmente em pacientes com maior risco, é que o conceito de que “FA gera FA” continua sendo um pilar fundamental na compreensão da história natural da progressão da fibrilação atrial. O aumento da carga de FA está associado ao remodelamento atrial progressivo e ao desenvolvimento de fibrose atrial, o que pode contribuir para a persistência a longo prazo da FA¹¹³.

Pesquisa de Fibrilação Atrial após AVCi

A triagem para FA após um AVCi é crucial para a prevenção secundária de AVC, pois a FA é um fator de risco significativo para eventos cardioembólicos. As diretrizes da American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)¹¹⁴ recomendam que pacientes com AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório (AIT) sejam submetidos a uma investigação mínima que inclui estudo vascular, ecocardiograma e monitoramento mínimo com Holter por 24 h para rastreio de FA, devido à sua alta prevalência e à eficácia da anticoagulação na prevenção de AVCs recorrentes. Pacientes com AVCi criptogênico com um fenótipo cardioembólico (ESUS) deve ser submetido a um monitoramento mais prolongado. ESUS é a sigla para *Embolic Stroke of Undetermined Source*, que em português é traduzido como AVC Embólico de Origem Indeterminada. Trata-se de um subtipo de AVC isquêmico em que a fonte do êmbolo não pode ser claramente identificada, apesar de uma investigação diagnóstica completa¹¹⁵. Para um AVC ser classificado como ESUS, ele deve atender aos seguintes critérios:

1. **Isquemia não lacunar:** A imagem cerebral (tomografia ou ressonância magnética) deve mostrar um infarto não compatível com pequenas oclusões arteriais profundas (lacunares).
2. **Ausência de estenose arterial significativa:** Não deve haver estenose significativa (mais de 50%) na artéria responsável pelo infarto.
3. **Ausência de fonte cardioembólica maior:** Exclui-se fontes claras como fibrilação atrial, valvulopatias significativas, trombo intracardíaco ou próteses valvulares mecânicas.

4. **Ausência de outras causas identificáveis:** Incluindo dissecação arterial ou vasculites que poderiam explicar a embolia.

Trata-se de um grupo heterogêneo de pacientes com risco variado de identificação de FA paroxística. Existem diversos escores desenvolvidos para tentar prever a presença ou o risco de FA em pacientes que sofreram um AVCi. Esses escores ajudam a identificar pacientes que se beneficiariam de monitoramento cardíaco prolongado ou de medidas profiláticas. Variam um pouco em relação aos critérios, porém levam em conta várias características clínicas comuns como idade, critérios ecocardiográficos, comorbidades e características do próprio AVC. Alguns dos principais incluem: HAVOC, AS5F, ABCD-SD, ACTEL e o próprio CHADS₂ / CHA₂DS₂-VASC¹¹⁶⁻¹²¹.

IV. OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi analisar os desfechos para pacientes com FA internados com AVC agudo recorrente, estratificados de acordo com a etiologia presumida do AVC. Nossa hipótese era que pacientes com FA prévia e um AVC cardioembólico recorrente teriam um prognóstico pior, evidenciado por uma menor probabilidade de serem liberados para casa, em comparação com a mortalidade hospitalar ou alta para uma instituição de cuidados pós-agudo.

Como objetivo secundário, examinamos se o uso de antitrombóticos antes do AVC estava associado ao subtipo de AVC nesta população.

V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido entre pacientes internados com um AVC isquêmico recorrente e um diagnóstico prévio de FA ou FA paroxística. Utilizamos dados do registro de AVC que incluiu todos os pacientes consecutivos admitidos com AVC no Massachusetts General Hospital (em um centro de AVC abrangente, acadêmico e urbano), de janeiro de 2015 a dezembro de 2020. Não incluímos pacientes nos quais a FA foi identificada apenas na admissão inicial (ou seja, sem histórico anterior). Também excluímos pacientes em que a informação sobre o mecanismo etiológico do AVC não estava registrada. O projeto de coleta de dados foi revisado e aprovado pelo comitê institucional de pesquisa (IRB, *Institutional Review Board*) do MGH e, devido à natureza retrospectiva do estudo e ao risco mínimo para os sujeitos, o consentimento informado foi dispensado.

A classificação TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) foi usada para o registro e, em nosso estudo, os pacientes foram categorizados de acordo com o mecanismo presumido do AVC: definido como "Cardioembólico", significando FA sem um mecanismo concorrente; versus "Indeterminado", no qual agrupamos todas as outras etiologias, devido à possibilidade de mecanismos concorrentes além da FA. O desfecho primário de interesse, foi dicotomizado como desfecho favorável (alta para casa) versus todos os outros destinos (mortalidade institucional, transferência para outro hospital, alta para centros de reabilitação ou para instituições de longa permanência). O estudo não envolveu intervenção terapêutica. Todos os pacientes foram tratados a critério da equipe de AVC, seguindo diretrizes validadas e protocolos institucionais.

Os dados são apresentados como média/desvios padrão (DP) para variáveis contínuas com distribuição normal ou mediana/intervalo interquartil para variáveis contínuas e ordinais não distribuídas normalmente, e números absolutos e proporção (%) para variáveis categóricas. A distribuição foi analisada por inspeção visual do histograma e com o teste de Shapiro-Wilk. Para comparar características entre etiologias, variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney conforme apropriado, enquanto variáveis categóricas foram comparadas usando o teste exato de Fisher.

Modelos de regressão logística foram usados para testar a associação entre a etiologia presumida do AVC e os desfechos. Testamos três modelos predefinidos nos quais as variáveis foram escolhidas a priori, com base na literatura existente e na experiência clínica: o modelo 1 ajustado para idade, sexo, status de anticoagulação, tratamento com ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) intravenoso, tratamento com tromboectomia mecânica (TM) e escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS) na admissão. O modelo 2 incluiu as variáveis mencionadas, bem como as comorbidades dos pacientes (como hipertensão, diabetes, insuficiência renal etc.). Finalmente, o modelo 3 incluiu apenas comorbidades potencialmente associadas ao desfecho binário em análises univariadas ($p < 0.2$). Para cada modelo, a associação entre a etiologia do AVC e cada desfecho foi considerada significativa se o valor de $p < 0.05$.

A título exploratório, realizamos uma análise adicional utilizando regressão logística ordinal multivariada para investigar a associação com o desfecho. Para isso, categorizamos o desfecho em três níveis ordinais: alta para casa (1) como

o melhor desfecho, transferência para outra instituição após a internação (2) e mortalidade (3) como o pior desfecho.

Para examinar a associação do uso de antitrombóticos e a etiologia do AVC, usamos regressão logística multivariada, ajustando para idade, sexo, NIHSS e comorbidades dos pacientes (hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade, insuficiência cardíaca, insuficiência renal). As análises foram realizadas usando o software estatístico R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).



Outcomes of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation according to presumed etiology

Desfecho de AVC recorrente em pacientes com fibrilação atrial de acordo com etiologia presumida

Bruno Bacellar Pedreira^{1,2} Korilyn Sauser Zachrison³ Aneesh Singhal¹ Zhiyu Yan¹
Jamary Oliveira-Filho² Lee H. Schwamm¹

¹Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Department of Neurology, Boston, United States.

²Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitario Professor Edgard Santos, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Salvador BA, Brazil.

³Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital and Boston, Department of Emergency Medicine, Boston, United States.

Address for correspondence Bruno Bacellar Pedreira (email: bruno.pedreira@ebserh.gov.br).

Arg. Neuropsiquiatr. 2023;81:616–623.

Abstract

Background Atrial fibrillation (AF) is a potent risk factor for stroke. The presence of competing etiologies can modify disease outcomes and demand different treatment strategies.

Objectives The primary purpose of the study was to examine the differences in outcomes for patients with AF admitted with a recurrent stroke, stratified according to the presumed etiology of the stroke.

Methods We analyzed AF patients admitted for a recurrent ischemic stroke in an academic comprehensive stroke center. Recurrent strokes were categorized as “Cardioembolic”, meaning AF without any competing mechanism, versus “Undetermined” etiology due to competing mechanisms. We used logistic regression to test the association between recurrent stroke etiology and favorable outcome (discharge home), after accounting for important covariates.

Results We included 230 patients, with a mean age 76.9 (SD ± 11.3), 52.2% male, median National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 7 (IQR 2–16). Patients with cardioembolic stroke (65.2%) had higher median NIHSS 8.5 (3–18) versus 3 (1–8) and were more likely to be treated with reperfusion therapies. The favorable outcome was reached by 64 patients (27.8%), and in-hospital mortality was 15.2% overall. After adjustment, there was no difference in outcome between patients with cardioembolic versus undetermined stroke etiology (odds ratio for discharge home: 1.41; 95% CI: 0.65–3.15).

Conclusions In this single-center sample of AF patients with history of stroke, there was no difference in discharge outcomes between those with cardioembolic and those with undetermined stroke etiology. This question warrants examination in larger samples to better understand the importance of the stroke mechanism and secondary prophylaxis.

Keywords

- Ischemic Stroke
- Atrial Fibrillation
- Embolic Stroke
- Anticoagulants

received
September 18, 2022
received in its final form
January 31, 2023
accepted
March 16, 2023

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-1769124>.
ISSN 0004-282X.

© 2023. The Author(s).
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Resumo

Antecedentes Fibrilação atrial (FA) é um fator de risco importante para AVC. A presença de mecanismos concorrentes para o AVC pode modificar o desfecho e demandar estratégias de tratamento diferentes.

Objetivos O objetivo primário do estudo foi examinar diferenças no desfecho de pacientes com FA admitidos por um AVC recorrente, sendo estratificados de acordo com a etiologia presumida do AVC.

Métodos Nós analisamos pacientes com FA admitidos por conta de AVC recorrente em um centro acadêmico terciário de AVC. Os casos de AVC recorrentes foram classificados como "Cardioembólicos", sendo FA sem outros mecanismos alternativos, versus aqueles de etiologia "Indeterminada" por conta de mecanismos concorrentes. Foi usada regressão logística para testar a associação entre a etiologia do AVC recorrente e desfecho favorável (alta direta para casa) após controle para covariáveis importantes.

Resultados Nós incluímos 230 pacientes, com uma idade média 76,9 anos (DP $\pm 11,3$), 52,2% homens, com um escore mediano do National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) de 7 (IIQ 2–16). Pacientes com AVC cardioembólicos (65,2%) tiveram um escore de NIHSS mediano mais alto 8,5 (3–18) versus 3 (1–8), e com maior chance de tratamento com terapias de reperfusão. O desfecho favorável ocorreu em 64 pacientes (27,8%) e a mortalidade institucional foi de 15,2% no total. Após ajustes, não encontramos diferença no desfecho entre pacientes com AVC cardioembólico versus AVC de etiologia indeterminada (odds ratio para alta para casa: 1,41; 95% IC: 0,65–3,15).

Conclusões Nessa amostra de pacientes com FA e história de AVC recorrente de centro único, não houve diferença no desfecho de alta entre aqueles com AVC cardioembólico e aqueles com etiologia indeterminada. Essa questão deve ser examinada em amostras maiores para melhor compreender a importância do mecanismo do AVC e a profilaxia secundária.

Palavras-chave

- AVC Isquêmico
- Fibrilação Atrial
- AVC Embólico
- Anticoagulantes

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is a potent risk factor for stroke, associated with up to a five-fold increase in ischemic stroke risk.¹ Globally, the estimated number of individuals with atrial fibrillation and flutter was 37.6 million in 2017.² It has an age-dependent prevalence of up to 3% in the adult population over 40 years old, and several studies suggest that the prevalence of AF is rising.^{3–8} Ischemic stroke patients with AF are at high risk of stroke recurrence. This risk can be dramatically reduced by long-term anticoagulation therapy soon after the presenting event. However, stroke in these patients is not necessarily cardioembolic;⁹ nearly a third of strokes in patients with AF can have a noncardioembolic mechanism.^{10,11}

In a metaanalysis comparing oral anticoagulants versus control/placebo or antiplatelet agents in noncardioembolic stroke patients there was no benefit of anticoagulation therapy to prevent death, recurrent stroke or myocardial infarction (MI), and an increased risk of major bleed.¹² Furthermore, two trials tested direct oral anticoagulants (DOAC) versus antiplatelet agents in patients with an embolic neuroimaging phenotype but no documented embolic

source, and again no benefit of anticoagulation was shown.^{13,14}

Many believe that secondary prophylaxis should be tailored according to the presumed etiologic mechanism. Anticoagulation therapy may not prevent stroke recurrence in noncardioembolic strokes.¹⁵ Moreover, some patients, especially those with small vessel disease, could have an increased risk of intracranial bleeding.^{16,17} On the other hand, patients with AF and previous history of stroke also have an increased risk of a future, possibly disabling, cardioembolic ischemic stroke.^{16,18} While usual care for patients with ischemic stroke and atrial fibrillation is to start oral anticoagulants, the presence of competing etiologies may modify disease outcomes and, therefore, require different treatment strategies.

The primary purpose of this study was to analyze outcomes for AF patients admitted with acute recurrent stroke, stratified according to the presumed etiology of the stroke. As a secondary objective, we examined whether prestroke antithrombotic use was associated with stroke subtype in this population.

We hypothesized that patients with previous AF and a recurrent cardioembolic stroke would have a worse

prognosis, evidenced by lower likelihood of being discharged home—when compared to in-hospital mortality or discharge to a facility.

METHODS

This study was conducted among patients admitted with a recurrent ischemic stroke and a previous diagnosis of AF or paroxysmal AF. We used data from our stroke registry that included all consecutive patients with stroke from our urban academic comprehensive stroke center from January 2015 to December 2020. We did not include patients for whom AF was identified only at the index admission (i.e., without past history). We also excluded patients for whom information of the stroke etiologic mechanism was missing. The data collection project has been reviewed and approved by the MGH Institutional Review Board and, given the retrospective nature of this study, and there being a minimal risk to the subjects, informed consent was waived.

The trial of org 10172 in acute stroke treatment (TOAST) classification¹⁹ was used for the registry and, in our study, patients were further categorized according to the presumed stroke mechanism: definite “Cardioembolic”, meaning AF without a competing mechanism; versus “Undetermined”, under which we grouped all other etiologies—given the possibility of competing mechanisms besides the AF. The primary outcome of interest was favorable (discharged home vs not). The study did not involve therapeutic intervention. All patients were treated at the discretion of the stroke team, following validated guidelines and institutional protocols.

Descriptive statistics are presented as mean/standard deviations (SD) for normally distributed continuous variables, median/interquartile range for non-normally distributed continuous and ordinal variables, and absolute numbers and proportion (%) for categorical variables. The distribution was analyzed by visual inspection of the histogram and with the Shapiro-Wilk test. To compare characteristics between etiologies, continuous variables were compared using the Student *t* test or the Mann-Whitney *U* test as appropriate, while categorical variables were compared using the Fisher exact test.

Logistic regression models were used to test the association between the presumed stroke etiology and outcomes. We tested three predefined models in which variables were chosen a priori, based on existing literature and clinical experience: model 1 adjusted for age, sex, anticoagulation status, receipt of intravenous alteplase (IV tPA), receipt of mechanical thrombectomy (MT) and admission National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Model 2 included the aforementioned variables, as well as patients' comorbidities (such as hypertension, diabetes, renal failure etc.). Finally, model 3 included only comorbidities potentially associated with the binary outcome in univariable analyses ($p < 0.2$). For each model, the association between stroke etiology and each outcome was considered significant if the *p*-value < 0.05 .

To examine the association of antithrombotic use and stroke etiology we used logistic regression adjusting for age, sex, NIHSS and patients' comorbidities (hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, heart failure, renal failure).

Analyses were performed using the R statistical (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) software.

RESULTS

A total of 1,141 consecutive patients were admitted with a recurrent ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) in the period of January 2015 to December 2020, of which 230 met our inclusion criteria and were part of the analysis (→ Figure 1). A comparison between included and excluded patients is shown in → Table 4. For the 230 included patients, the mean age was 76.9 years old (SD ± 11.3), and 120 (52.2%) were male. The majority of patients were white (81.7%), and the median NIHSS score was 7 (interquartile range [IQR]: 2–16).

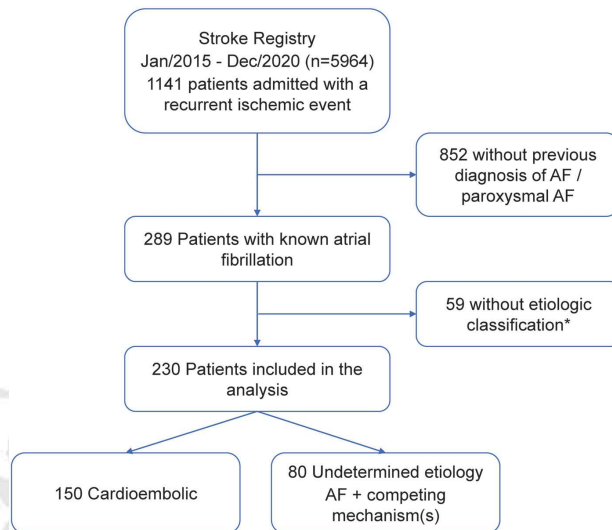
From the total of 230 patients included in this study, 150 (65.2%) had a cardioembolic stroke (AF without other competing mechanism). Compared to patients with stroke of undetermined mechanism, cardioembolic stroke patients had more severe strokes with median NIHSS scores, 3 (1–8) versus 8.5 (3–18) respectively, and were more commonly treated with reperfusion therapies: intravenous tissue plasminogen activator (IV tPA), 8.0 versus 2.5%, and mechanical thrombectomy (MT) 14.0 versus 3.8%, respectively (→ Table 1).

There were 64 patients (27.8%) with a favorable outcome (discharged home after hospital admission), and in-hospital mortality was 15.2%. In bivariate analyses, age and admission NIHSS were associated with an unfavorable outcome (→ Table 2).

After adjustment for important covariates (model 1), there was no association between cardioembolic stroke etiology and favorable outcome (adjusted odds ratio [aOR]: 1.41, 95% confidence interval [CI] = 0.65–3.15). The patient characteristics that were associated with being discharged home in adjusted analysis were: IV tPA (aOR 6.29, 95% CI = 1.11–35.56) and admission NIHSS (aOR for each 4 points increase was 0.30, 95% CI = 0.18–0.45) (→ Table 2).

The additional analysis as per prespecified multivariate models including risk factors (model 2) and variables potentially associated with the binary outcome in univariate analyses ($p < 0.2$) (model 3), yielded similar results, with no significant association between the presumed etiology and outcome.

When comparing patients who were admitted with acute stroke previously using anticoagulants, antiplatelets, or neither (→ Table 3), the likelihood of a cardioembolic etiology (no competing mechanism) was higher when none of the two agents were used when compared to anticoagulant use (OR = 4.71; 95% CI = 1.53–20.59). Furthermore, there was no difference between antiplatelet and anticoagulant use (OR = 1.21; 95% CI = 0.67–2.21) for the likelihood of a cardioembolic etiology.



Abbreviation: AF, atrial fibrillation. Note: *Comparison with included patients is shown in ►Table 4.
Figure 1 Patient inclusion flow diagram.

Table 1 Patients admitted with a recurrent stroke and known prior atrial fibrillation

	All patients (n = 230)	Cardioembolic (n = 150)	Undetermined (n = 80)	P-value
Age				0.192
Mean (SD)	76.9 (11.3)	77.4 (11.8)	76.1 (10.4)	
Median (IQR)	78 (69–86)	78 (69–87)	77 (68–84)	
Male sex, n (%)	120 (52.2)	72 (48.0)	48 (60.0)	0.097
Race / ethnicity, n (%)				0.041
Hispanic	11 (4.8)	9 (6.0)	2 (2.5)	
Non-H Asian	10 (4.4)	9 (6.0)	1 (1.3)	
Non-H black	16 (7.0)	13 (8.7)	3 (3.8)	
Non-H white	188 (81.7)	114 (76.0)	74 (92.5)	
Unknown	5 (2.2)	5 (3.3)	0	
Diabetes, n (%)	76 (33.0)	50 (33.3)	26 (32.5)	1.000
Hypertension, n (%)	181 (78.7)	115 (76.7)	66 (82.5)	0.398
Dyslipidemia, n (%)	146 (63.5)	89 (59.3)	57 (71.3)	0.085
Smoking, n (%)	20 (8.7)	12 (8.0)	8 (10.0)	0.628
Obesity / overweight, n (%)	60 (26.1)	43 (28.7)	17 (21.3)	0.270
Heart failure, n (%)	56 (24.4)	40 (26.7)	16 (20.0)	0.333
CAD / Prior MI, n (%)	82 (35.7)	51 (34.0)	31 (38.8)	0.474
Prosthetic Heart Valve, n (%)	4 (1.7)	3 (2.0)	1 (1.3)	1.000
Renal failure, n (%)	50 (21.7)	32 (21.3)	18 (22.5)	0.868

(Continued)

Table 1 (Continued)

	All patients (n = 230)	Cardioembolic (n = 150)	Undetermined (n = 80)	P-value
Antithrombotic use, n (%)				0.027
Anticoagulant	133 (57.8)	81 (54.0)	52 (65.0)	
Antiplatelet only	72 (31.3)	47 (31.3)	25 (31.3)	
Not on antithrombotics	25 (10.9)	22 (14.7)	3 (3.8)	
CHADS ₂ , median (IQR)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	0.632
NIHSS, median (IQR)	7 (2–16)	8.5 (3–18)	3 (1–8)	< 0.001
Reperfusion therapy, n (%)				
IV tPA	14 (6.1)	12 (8.0)	2 (2.5)	0.022
IA treatment	24 (10.4)	21 (14.0)	3 (3.8)	0.031
Favorable outcome (discharge home)	64 (27.8)	37 (24.7)	27 (33.8)	0.165

Abbreviations: CAD, coronary arterial disease; IA, intra-arterial; IQR, interquartile range; CHADS₂, Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, prior Stroke (stroke risk prediction); IV tPA, intravenous tissue plasminogen activator; MI, myocardial infarction; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SD, standard deviation.

Table 2 Predictive factors for favorable outcome, (discharge home)

Variable	Unadjusted OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Etiology				
Undetermined				
Cardioembolic	0.64	(0.36–1.17)	1.41	(0.65–3.15)
Antithrombotic use				
Anticoagulant (reference)				
Antiplatelet only	0.72	(0.37–1.36)	0.73	(0.31–1.68)
Not in use	0.41	(0.11–1.17)	0.62	(0.11–2.77)
Age (5 years)	0.81	(0.71–0.93)	0.85	(0.72–1.01)
Male sex	1.64	(0.91–2.97)	1.33	(0.60–2.98)
IV tPA	1.04	(0.28–3.24)	6.29	(1.11–35.56)
IA treatment	0.34	(0.08–1.03)	5.45	(0.66–46.66)
Admission NIHSS (4 points)	0.39	(0.27–0.54)	0.30	(0.18–0.45)

Abbreviations: CI, confidence interval; IA, intra-arterial; IV tPA, intravenous tissue plasminogen activator; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; OR, odds ratio.

Table 3 Predictive factors for cardioembolic etiology (no competing mechanism(s))

Variable	Unadjusted OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Antithrombotic use				
Anticoagulant (reference)				
Antiplatelet only	1.21	(0.67–2.21)	1.30	(0.65–2.67)
Not in use	4.71	(1.53–20.59)	4.71	(1.12–33.74)
Age (5 years)	1.05	(0.93–1.18)	0.98	(0.84–1.14)
Male sex	0.62	(0.35–1.06)	0.63	(0.32–1.23)
Hypertension	0.70	(0.34–1.37)	0.55	(0.21–1.37)
Diabetes	1.04	(0.59–1.87)	0.88	(0.44–1.77)
Dyslipidemia	0.59	(0.32–1.05)	0.78	(0.36–1.68)
Obesity	1.49	(0.79–2.89)	1.69	(0.79–3.73)
Heart failure	1.45	(0.77–2.87)	1.67	(0.75–3.88)
Renal failure	0.93	(0.49–1.82)	0.95	(0.45–2.07)
Admission NIHSS (4 points)	1.45	(1.22–1.76)	1.40	(1.16–1.73)

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

Table 4 Comparison with not-included patients (due to missing data)

		All patients (n = 289)	Included patients (n = 230)	Not included (n = 59)	P-value
Age	Mean (SD)	77.3 (11.3)	76.9 (11.3)	78.6 (10.9)	0.304
	Median (IQR)	78 (69–85)	78 (69–86)	81 (72.5–85)	0.296
Male sex, n (%)		156 (54)	120 (52.2)	36 (61)	0.244
Race / ethnicity, n (%)	Hispanic	11 (3.8)	11 (4.8)	0	0.444
	Non-H Asian	12 (4.2)	10 (4.4)	2 (3.4)	
	Non-H black	21 (7.3)	16 (7)	5 (8.5)	
	Non-H White	238 (82.4)	188 (81.7)	50 (84.8)	
	Unknown	7 (2.4)	5 (2.2)	2 (3.4)	
Diabetes, n (%)		92 (31.8)	76 (33)	16 (27.1)	0.436
Hypertension, n (%)		229 (79.2)	181 (78.7)	48 (81.4)	0.722
Dyslipidemia, n (%)		174 (60.2)	146 (63.5)	28 (47.5)	0.036
Smoking, n (%)		22 (7.6)	20 (8.7)	2 (3.4)	0.269
Obesity/overweight, n (%)		64 (22.2)	60 (26.1)	4 (6.8)	0.001
Heart failure, n (%)		70 (24.2)	56 (24.4)	14 (23.7)	1
CAD / Prior MI, n (%)		103 (35.6)	82 (35.7)	21 (35.6)	1
Prosthetic heart valve, n (%)		4 (1.4)	4 (1.7)	0	0.585
Renal failure, n (%)		59 (20.4)	50 (21.7)	9 (15.3)	0.365
Antithrombotic use, n (%)	Anticoagulant	168 (58.1)	133 (57.8)	35 (59.3)	0.167
	Antiplatelet only	85 (29.4)	72 (31.3)	13 (22)	
	Not on antithrombotics	36 (12.5)	25 (10.9)	11 (18.6)	
CHADS ₂ , median (IQR)		4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	0.957
NIHSS, median (IQR)		6 (2–16)	5 (2–14.25)	7 (2–16)	0.502
Reperfusion therapy, n (%)	IV tPA	16 (5.5)	14 (6.1)	2 (3.4)	0.539
	EVT	24 (8.3)	24 (10.4)	0	0.006
Favorable outcome (discharge home)		83 (28.7)	64 (27.8)	19 (32.2)	0.521

Abbreviations: CAD, coronary arterial disease; EVT, Endovascular thrombectomy; IQR, interquartile range; IV tPA, intravenous tissue plasminogen activator; MI, myocardial infarction; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SD, standard deviation.

DISCUSSION

This is a real-world, retrospective study using a cohort of patients with stroke treated in a single-center. In the analysis of patients with previous AF and admission for a recurrent stroke, it was found that prior anticoagulant use was associated with stroke etiology; furthermore, we did not find an association between stroke etiology and favorable post-stroke outcome.

The most common serious arrhythmia type is AF, and it accounts for the majority of cardioembolic stroke cases. Such cases are known to be associated with worse outcomes relative to other etiologies.²⁰ Furthermore, it has been shown that the NIHSS score predicts the likelihood of recovery after stroke.²¹ Accordingly, in our study, cardioembolic strokes were associated with a higher admission NIHSS (median 8.5 [IQR: 3–18] vs. 3 [1–8], $p < 0.001$). However, we did not find an association of stroke etiology and likelihood of favorable outcome. It is possible that this population, composed of AF

patients with prior strokes, was at a greater risk for unfavorable outcomes (occurred in 72% of patients). Another possibility is that the relationship between stroke type and outcome was confounded by the greater frequency of reperfusion therapies in cardioembolic stroke patients (8.0 vs. 2.5% for IVtPA, and 14.0 vs. 3.8% for IA treatment). This finding is similar to another study, which found that history of AF was not associated with worse outcomes when compared with other cardioembolic strokes.²²

Investigators in that study also drew attention to the lost opportunity of anticoagulation therapy, especially in such a high-risk population. Consistent with data from stroke registries that show an unjustifiable underuse of anticoagulation in atrial fibrillation patients,^{23–25} in our sample, more than 40% of patients were not on anticoagulation medication. We found that the use of this type of therapy was lower in patients with cardioembolic etiology of their recurrent stroke, supporting this need for optimization of secondary prophylaxis.

This study has some limitations. First, given its retrospective nature and the use of secondary data, we were unable to include patients for whom we did not have information of the stroke mechanism, which may have introduced bias. However, it is reassuring that the study population had similar baseline characteristics and clinical outcomes when compared to the excluded population, suggesting representativeness (– Table 4).

Second, this was a single center study in a university-based setting, which may not generalize to community-based stroke centers. Third, the classification of the stroke mechanisms was made by the treating team as part of the clinical practice; these classifications may have greater interrater variation than if a validated formal classification algorithm was used. We were unable to calculate a kappa score; however, in our study the patients were reclassified as “cardioembolic” or “undetermined” (with other possible competing etiologies) and the ‘cardioembolic’ subtype appears to have the highest interrater agreement (> 90%).²⁶ Furthermore, this attribution reflects real-world practice and is representative of patients for whom treatment decisions will be made.

While we were unable to compare long-term functional outcomes between groups due to the nature of our registry data, previous studies have used discharge destination as a valid measure of poststroke patient outcome.^{27–29}

In conclusion, in this single-center comprehensive sample of patients with history of previous AF and recurrent stroke, we found no difference in outcome between those with cardioembolic versus undetermined stroke etiology, however this could be due to a type 2 error. Given the limitations, our study cannot be interpreted as conclusive. With the increasing detection of AF due to the availability of monitoring devices and aging of the general population, this question should be examined in larger samples to better understand secondary prophylaxis for stroke.

Authors' Contributions

BBP: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, writing – original draft, writing – review & editing; KSZ: conceptualization, formal analysis, methodology, project administration, supervision, writing – review & editing; AS: formal analysis, methodology, project administration, resources, writing – review & editing; ZY: formal analysis, methodology, validation, writing – review & editing; JOF, LHS: conceptualization, formal analysis, methodology, project administration, supervision, writing – review & editing.

Support

BBP: has a visiting scholarship at the Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, and was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. KSZ: reports grant funding from Massachusetts General Hospital Executive Committee on Research, the Controlled Risk Insurance Company, the American College

of Emergency Physicians, and the National Institutes of Health / National Institute of Neurological Disorders and Stroke; she also reports honoraria for editorial activities from the American Heart Association and UpToDate. AS: is funded by grants from the NIH-NINDS and CRICO-RMF. JOF: was financed in part by a Productivity Grant from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). LHS: served as a scientific consultant regarding trial design and conduct to Genentech for late window thrombolysis and as a Member of the steering committee (TIMELESS NCT03785678); as consultant on user interface design and usability to LifelImage; as a stroke systems of care consultant to the Massachusetts Dept of Public Health; as a member of a Data Safety Monitoring Boards (DSMB) for Penumbra (MIND NCT03342664) and for Diffusion Pharma PHAST-TSC NCT03763929); as National PI for stroke prevention in AF for Medtronic (Stroke AF NCT02700945); as Site PI, StrokeNet Network NINDS (New England Regional Coordinating Center U24NS107243) and as a CME lecturer on stroke systems of care and improving time to thrombolysis for PRIME Education and Boehringer-Ingelheim.

Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

References

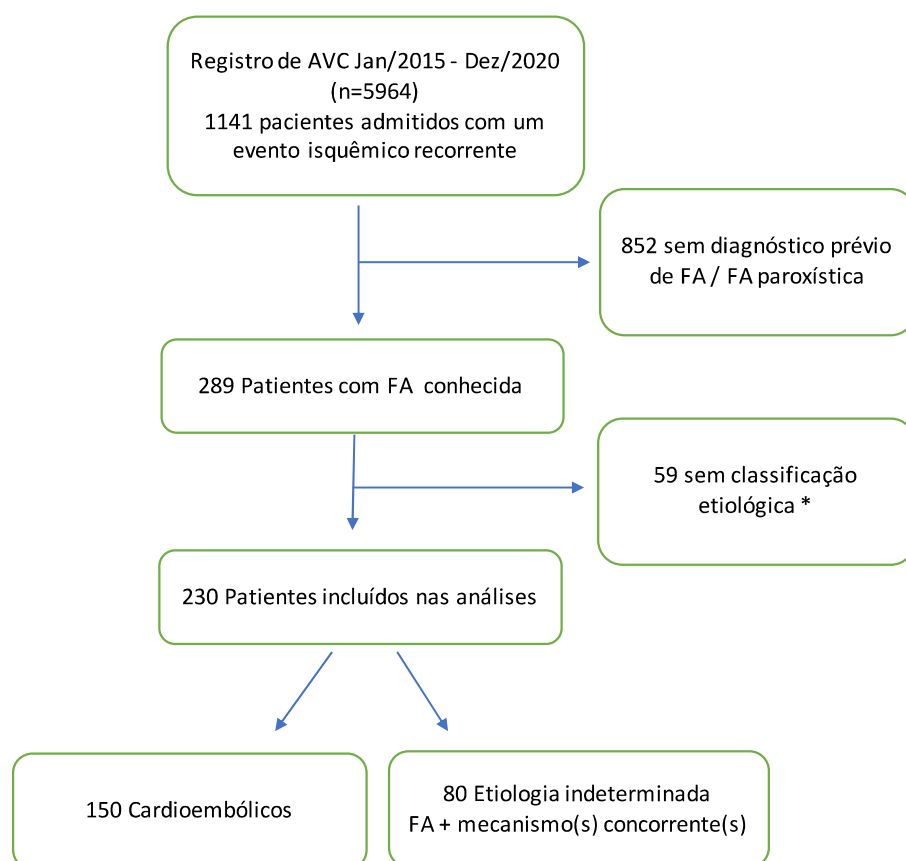
- 1 Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28(10):973–977
- 2 Wang L, Ze F, Li J, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. *Heart* 2021;107(11):881–887
- 3 Silva Pinto S, Teixeira A, Henriques TS, Monteiro H, Martins C. AF-React study: atrial fibrillation management strategies in clinical practice-retrospective longitudinal study from real-world data in Northern Portugal. *BMJ Open* 2021;11(03):e040404
- 4 Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114(02):119–125
- 5 Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003;92(12):1419–1423
- 6 Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34(35):2746–2751
- 7 Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* 2015;17(12):1787–1790
- 8 Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112(08):1142–1147
- 9 Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM, Rothrock JF, Anderson DC, Hart RG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 1996;46(01):238–240
- 10 Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. non-cardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(01):39–43

- 11 Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke* 2019;50(08):2168–2174
- 12 Schachter ME, Tran HA, Anand SS. Oral anticoagulants and non-cardioembolic stroke prevention. *Vasc Med* 2008;13(01):55–62
- 13 Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, et al; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019; 380(20):1906–1917
- 14 Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378(23):2191–2201
- 15 Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2001;32(12):2828–2832
- 16 Hert L, Polymeris AA, Schaedelin S, et al. Small vessel disease is associated with an unfavourable outcome in stroke patients on oral anticoagulation. *Eur Stroke J* 2020;5(01):63–72
- 17 Seiffge DJ, Wilson D, Ambler G, et al. Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(08):805–814
- 18 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):2864–2870
- 19 Adams HP Jr, 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(01):35–41
- 20 Henninger N, Goddeau RP Jr, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke* 2016;47(06):1486–1492
- 21 Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53(01):126–131
- 22 Amaral CHD, Amaral AR, Nagel V, et al. Incidence and functional outcome of atrial fibrillation and non-atrial fibrillation-related cardioembolic stroke in Joinville, Brazil: a population-based study. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(05):288–294
- 23 Rose AJ, Goldberg R, McManus DD, et al. Anticoagulant Prescribing for Non-Valvular Atrial Fibrillation in the Veterans Health Administration. *J Am Heart Assoc* 2019;8(17):e012646
- 24 Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1(01):55–62
- 25 Bartholomay E, Polli I, Borges AP, et al. Prevalence of oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Clinics (São Paulo)* 2014;69(09): 615–620
- 26 Kunt R, Kutluk MK, Tiftikçioğlu Bİ, et al. Comparison of conventional and modern methods in determining ischemic stroke etiology by general and stroke neurologists. *Turk J Med Sci* 2019;49(01):170–177
- 27 Zhang Q, Yang Y, Saver JL. Discharge destination after acute hospitalization strongly predicts three month disability outcome in ischemic stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2015;33(05): 771–775
- 28 Asaithambi G, Tipps ME. Predictive value of discharge destination for 90-day outcomes among ischemic stroke patients eligible for endovascular treatment: Post-hoc analysis of DEFUSE 3. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(08):104902
- 29 ElHabr AK, Katz JM, Wang J, et al. Predicting 90-day modified Rankin Scale score with discharge information in acute ischaemic stroke patients following treatment. *BMJ Neurol Open* 2021;3(01):e000177

VII.RESULTADOS

Um total de 1.141 pacientes consecutivos foram internados com um AVC isquêmico recorrente ou AIT no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020, dos quais 230 atenderam aos nossos critérios de inclusão e foram incluídos na análise (**Figura 5**). Uma comparação entre pacientes incluídos e excluídos é mostrada na (**Tabela suplementar**). Dos 230 pacientes incluídos, a idade média foi de 76,9 anos (DP $\pm 11,3$) e 120 (52,2%) eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era branca (81,7%) e a pontuação mediana do NIHSS à admissão foi 7 (IQR 2-16).

Figura 5. Fluxograma de inclusão



AVC indica Acidente Vascular Cerebral, FA indica Fibrilação Atrial

* Comparação com os pacientes incluídos apresentada na tabela suplementar

Cento e cinquenta pacientes (65,2%) tiveram um AVC cardioembólico (FA sem outro mecanismo concorrente). Em comparação com pacientes com AVC de mecanismo indeterminado, pacientes com AVC cardioembólico tiveram AVCs mais graves, com NIHSS mediano de 8,5 [3-18] versus 3 [1-8], e foram mais comumente tratados com terapias de reperfusão, ativador de plasminogênio tecidual intravenoso (rtPA) 8,0% versus 2,5% e trombectomia mecânica (TM) 14,0% versus 3,8%, respectivamente (**Tabela 3**).

Sessenta e quatro pacientes (27,8%) tiveram um desfecho favorável (alta hospitalar para casa) e a mortalidade hospitalar foi de 15,2%. Nas análises univariadas, idade e NIHSS na admissão foram associados a um desfecho desfavorável (**Tabela 4**). Após ajuste para covariáveis importantes (modelo 1), não houve associação entre a etiologia do AVC cardioembólico e o desfecho favorável (OR ajustada 1,41, IC95% 0,65-3,15). As características dos pacientes associadas à alta para casa na análise ajustada foram: IV tPA (OR ajustada 6,29, IC95% 1,11-35,56) e NIHSS na admissão (OR ajustada para cada aumento de 4 pontos foi 0,30, IC95% 0,18-0,45) (**Tabela 4**).

De maneira semelhante, na análise exploratória por regressão logística ordinal multivariada, ajustada para as mesmas covariáveis do modelo 1, observou-se que a idade (cOR para cada 5 anos: 1,17; IC95%: 1,02-1,34) e o NIHSS na admissão (cOR para cada aumento de 4 pontos: 2,42; IC95%: 1,94-3,11) foram associados a um pior desfecho. Por outro lado, o uso de IV rTPA foi associado a um melhor desfecho (cOR: 0,29; IC95%: 0,08-0,997). Não foi identificada associação significativa entre a etiologia do AVC cardioembólico e um melhor desfecho (cOR ajustada: 0,85; IC95%: 0,44-1,66) (**Tabela 5**).

Ao comparar pacientes internados com AVC agudo que usavam previamente anticoagulantes, antiplaquetários ou nenhum dos dois agentes (**Tabela 6**), a probabilidade de uma etiologia cardioembólica (sem mecanismo concorrente) foi maior quando nenhum antitrombótico foi usado em comparação com o uso de anticoagulantes (OR=4,71; IC 95%= 1,53-20,59); mas não foi diferente entre o uso de antiplaquetários em comparação com o uso de anticoagulantes (OR=1,21; IC 95%= 0,67-2,21).

As análises adicionais conforme modelos multivariados predefinidos, incluindo fatores de risco (modelo 2) e variáveis potencialmente associadas ao desfecho binário em análises univariadas ($p < 0,2$) (modelo 3)(**Tabela 7**), produziram resultados semelhantes, sem associação significativa entre a etiologia presumida e o desfecho.

Tabela 3 - Pacientes admitidos com um AVC recorrente e Fibrilação Atrial prévia

Variável	Todos os Pacientes (n=230)	Cardioembólicos (n=150)	Indeterminados (n=80)	p-valor
Idade				0,192
Média (DP)	76,9 (11,3)	77,4 (11,8)	76,1 (10,4)	
Mediana (IQR)	78 (70-84)	78 (70-85)	77 (71-84)	
Sexo Masculino, n (%)	120 (52,2)	83 (55,3)	37 (46,3)	0,097
Raça / Etnia, n (%)				0,041
Hispanico	3 (1,3)	1 (0,7)	2 (2,5)	
Asiático não-hispanico	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Negro não-hispanico	22 (9,6)	14 (9,3)	8 (10,0)	
Branco não-hispanico	188 (81,7)	124 (82,7)	64 (80,0)	
Desconhecido	16 (7,0)	10 (6,7)	6 (7,5)	
Diabetes, n (%)	78 (33,9)	54 (36,0)	24 (30,0)	1,000
Hipertensão, n (%)	200 (87,0)	133 (88,7)	67 (83,8)	0,398
Dislipidemia, n (%)	143 (62,2)	98 (65,3)	45 (56,3)	0,085
Tabagismo, n (%)	23 (10,0)	12 (8,0)	11 (13,8)	0,628
Obesidade / Sobrepeso, n (%)	60 (26,1)	42 (28,0)	18 (22,5)	0,270
Insuficiência Cardíaca, n (%)	70 (30,4)	54 (36,0)	16 (20,0)	0,333
DAC / IAM Prévio, n (%)	74 (32,2)	52 (34,7)	22 (27,5)	0,474
Válvula Protética, n (%)	13 (5,7)	10 (6,7)	3 (3,8)	1,000
Insuficiência Renal, n (%)	64 (27,8)	47 (31,3)	17 (21,3)	0,868
Terapia Antitrombótica, n (%)				0,027
Anticoagulante	133 (57,8)	90 (60,0)	43 (53,8)	
Apenas Antiplaquetário	21 (9,1)	15 (10,0)	6 (7,5)	
Nenhum dos dois	76 (33,0)	45 (30,0)	31 (38,8)	
CHADS ₂ , Mediana (IQR)	4 (3-4)	4 (3-5)	4 (3-4)	0,632
NIHSS, Mediana (IQR)	7 (2-16)	8,5 (3-18)	3 (1-8)	<0.001
Terapia de Reperusão, n (%)				
IV rtPA	13 (5,7)	12 (8,0)	2 (2,5)	0,022
TM	25 (10,9)	21 (14,0)	3 (3,8)	0,031
Desfecho Favorável (alta para casa), n (%)	64 (27,8)	37 (24,7)	27 (33,8)	0,165

DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; NIHSS: Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde; IV tPA: ativador de plasminogênio tecidual intravenoso; TM: trombectomia mecânica

Tabela 4 - Fatores preditivos para desfecho favorável, (alta para casa)

Variável	OR não ajustada	95% IC	OR ajustada	95% IC
Etiologia				
Indeterminada				
Cardioembólica	0,64	(0.36 - 1.17)	1,41	(0.65 - 3.15)
Uso de antitrombótico				
Anticoagulante (referência)				
Apenas antiplaquetário	0,72	(0.37 - 1.36)	0,73	(0.31 - 1.68)
Sem uso	0,41	(0.11 - 1.17)	0,62	(0.11 - 2.77)
Idade (5 anos)	0,81	(0.71 - 0.93)	0,85	(0.72 - 1.01)
Sexo masculino	1,64	(0.91 - 2.97)	1,33	(0.60 - 2.98)
IV rtPA	1,04	(0.28 - 3.24)	6,29	(1.11 - 35.56)
Trombectomia mecânica	0,34	(0.08 - 1.03)	5,45	(0.66 - 46.66)
NIHSS na admissão (4 pontos)	0,39	(0.27 - 0.54)	0,30	(0.18 - 0.45)

IV tPA: ativador de plasminogênio tecidual intravenoso; NIHSS: Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde

Tabela 5: Fatores preditivos para desfecho ordinal

Variável	cOR não-ajustada	cOR ajustada	95% CI	p
Etiologia				
Indeterminada				
Cardioembólica	1,76	0,85	(0,44 - 1,66)	0,640
Uso de antitrombótico				
Anticoagulante (referência)				
Apanas antiplaquetário	1,33	1,12	(0,57 - 2,19)	0,749
Sem uso	2,59	1,21	(0,43 - 3,48)	0,715
Idade (5 anos)	1,22*	1,17	(1,02 - 1,34)	0,027
Sexo masculino	0,54*	0,75	(0,40 - 1,41)	0,374
IV rTPA	0,78	0,29	(0,08 - 0,997)	0,050
Trombectomia mecânica	2,73*	0,44	(0,14 - 1,34)	0,153
NIHSS na admissão (4 pontos)	2,22*	2,42	(1,94 - 3,11)	<0.001

cOR indica *common odds ratio* ; CI, intervalo de confiança; IV rTPA, ativador de plasminogênio tecidual recombinante; NIHSS, Escala de AVC do *National Institute of Health*

Tabela 6: Fatores preditivos para etiologia cardioembólica (sem mecanismo(s) concorrente(s))

Variável	OR não ajustada	95% IC	OR ajustada	95% IC
Uso de antitrombótico				
Anticoagulante (referência)				
Apenas antiplaquetário	1,21	(0.67 - 2.21)	1,30	(0.65 - 2.67)
Sem uso	4,71	(1.53 - 20.59)	4,71	(1.12 - 33.74)
Idade (5 anos)	1,05	(0.93 - 1.18)	0,98	(0.84 - 1.14)
Sexo masculino	0,62	(0.35 - 1.06)	0,63	(0.32 - 1.23)
Hipertensão	0,70	(0.34 - 1.37)	0,55	(0.21 - 1.37)
Diabetes	1,04	(0.59 - 1.87)	0,88	(0.44 - 1.77)
Dislipidemia	0,59	(0.32 - 1.05)	0,78	(0.36 - 1.68)
Obesidade	1,49	(0.79 - 2.89)	1,69	(0.79 - 3.73)
Insuficiência cardíaca	1,45	(0.77 - 2.87)	1,67	(0.75 - 3.88)
Insuficiência Renal	0,93	(0.49 - 1.82)	0,95	(0.45 - 2.07)
NIHSS na admissão (4 pontos)	1,45	(1.22 - 1.76)	1,40	(1.16 - 1.73)

OR indica *odds ratio*; CI, intervalo de confiança; NIHSS, Escala de AVC do National Institute of Health

Tabela 7 - Fatores preditivos para desfecho favorável (alta para casa)

Variável	OR não ajustada	95% CI	p-value	OR ajustada	95% CI
Etiologia					
Indeterminada					
Cardioembólica	0,64	(0,36 - 1,17)	0,145	1,26	(0,55 - 2,89)
Uso de antitrombótico					
Anticoagulante (referência)					
Apenas antiplaquetário	0,72	(0,37 - 1,36)	0,324	0,88	(0,36 - 2,09)
Sem uso	0,41	(0,11 - 1,17)	0,125	0,62	(0,11 - 2,57)
Idade (5 anos)	0,81	(0,71 - 0,93)	0,002	0,84	(0,69 - 1,00)
Sexo masculino	1,64	(0,91 - 2,97)	0,100	1,34	(0,58 - 3,08)
IV rTPA	1,04	(0,28 - 3,24)	0,949	5,12	(0,80 - 31,37)
Trombectomia mecânica	0,34	(0,08 - 1,03)	0,089	3,87	(0,46 - 33,61)
NIHSS na admissão (4 pontos)	0,39	(0,27 - 0,54)	<0,001	0,32	(0,19 - 0,49)
Hipertensão	0,52	(0,27 - 1,03)	0,056	0,42	(0,16 - 1,10)
Diabetes	0,59	(0,30 - 1,11)	0,109	0,58	(0,24 - 1,36)
Falência renal	1,84	(0,94 - 3,55)	0,072	2,26	(0,94 - 5,44)
DAC / IAM prévio	0,84	(0,45 - 1,53)	0,577		
Insuficiência cardíaca	0,93	(0,46 - 1,81)	0,842		
Dislipidemia	1,38	(0,75 - 2,59)	0,304		
Tabagismo	1,45	(0,52 - 3,72)	0,456		
Obesidade	0,73	(0,36 - 1,42)	0,368		

Ajustados para comorbidades cuja associação na análise univariada tiveram $p < 0,2$ OR indica *odds ratio*; CI, intervalo de confiança; IV rTPA, ativador de plasminogênio tecidual recombinante; NIHSS, Escala de AVC do *National Institute of Health*; DAC, doença arterial coronariana; IAM, infarto agudo do miocárdio

Tabela suplementar - Comparação com pacientes não incluídos (devido à falta de dados)

Variável	Todos pacientes (n = 289)	Pacientes incluídos (n = 230)	Não incluídos (n = 59)	p-valor
Idade				
Média (DP)	77,3 (11,3)	76,9 (11,3)	78,6 (10,9)	0,304
Mediana (IQR)	78 (69 - 85)	78 (69 - 86)	81 (72,5 - 85)	0,296
Sexo Masculino, n (%)	156 (54,0)	120 (52,2)	36 (61,0)	0,244
Raça / Etnia, n (%)				0,444
Hispanico	11 (3,8)	11 (4,8)	0	
Asiático não-hispanico	12 (4,2)	10 (4,4)	2 (3,4)	
Negro não-hispanico	21 (7,3)	16 (7,0)	5 (8,5)	
Branco não-hispanico	238 (82,4)	188 (81,7)	50 (84,8)	
Desconhecido	7 (2,4)	5 (2,2)	2 (3,4)	
Diabetes, n (%)	92 (31,8)	76 (33,0)	16 (27,1)	0,436
Hipertensão, n (%)	229 (79,2)	181 (78,7)	48 (81,4)	0,722
Dislipidemia, n (%)	174 (60,2)	146 (63,5)	28 (47,5)	0,036
Tabagismo, n (%)	22 (7,6)	20 (8,7)	2 (3,4)	0,269
Obesidade / Sobrepeso, n (%)	64 (22,2)	60 (26,1)	4 (6,8)	0,001
Insuficiência Cardíaca, n (%)	70 (24,2)	56 (24,4)	14 (23,7)	1
DAC / IAM Prévio, n (%)	103 (35,6)	82 (35,7)	21 (35,6)	1
Válvula Protética, n (%)	4 (1,4)	4 (1,7)	0	0,585
Insuficiência Renal, n (%)	59 (20,4)	50 (21,7)	9 (15,3)	0,365
Terapia Antitrombótica, n (%)				0,167
Anticoagulante	168 (58,1)	133 (57,8)	35 (59,3)	
Apenas Antiplaquetário	85 (29,4)	72 (31,3)	13 (22,0)	
Nenhum dos dois	36 (12,5)	25 (10,9)	11 (18,6)	
CHADS ₂ , Mediana (IQR)	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	0,957
NIHSS, Mediana (IQR)	6 (2 - 16)	5 (2 - 14,25)	7 (2 - 16)	0,502
Terapia de Reperusão, n (%)				
IV rtPA	16 (5,5)	14 (6,1)	2 (3,4)	0,539
TM	24 (8,3)	24 (10,4)	0	0,006
Desfecho Favorável (alta para casa), n (%)	83 (28,7)	64 (27,8)	19 (32,2)	0,521

DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; NIHSS: Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde; IV tPA: ativador de plasminogênio tecidual intravenoso; TM: trombectomia mecânica

VIII. DISCUSSÃO

Este é um estudo de mundo real usando nossa coorte histórica de pacientes com AVC. Nesta análise de centro único de pacientes com FA prévia e admissão por um AVC recorrente, encontramos que o uso prévio de anticoagulantes esteve associado à etiologia do AVC, no entanto, não encontramos uma associação entre a etiologia do AVC e um desfecho favorável pós-AVC.

A fibrilação atrial é a arritmia séria mais comum e é responsável pela maioria dos AVCs cardioembólicos¹²². O AVC cardioembólico relacionado à FA é conhecido por estar associado a piores desfechos em relação a outras etiologias¹²³. Além disso, foi demonstrado que a pontuação NIHSS prediz a probabilidade de recuperação após o AVC¹²⁴. De acordo com nosso estudo, os AVCs cardioembólicos foram associados a uma pontuação NIHSS na admissão mais alta (mediana 8,5 [IQR 3 – 18] versus 3 [1 – 8], $p < 0,001$). No entanto, não encontramos uma associação entre a etiologia do AVC e a probabilidade de um desfecho favorável pós-AVC. É possível que essa população, composta por pacientes com FA e AVC prévio, já tivesse uma maior probabilidade de um desfecho desfavorável (ocorreu em 72% dos pacientes). Outra possibilidade é que a relação entre o tipo de AVC e o desfecho tenha sido confundida pela maior frequência de terapias de reperfusão em pacientes com AVC cardioembólico (8,0% vs 2,5% para IV tPA e 14,0% vs 3,8% para tratamento com TM). Este achado é semelhante a outro estudo que encontrou que o histórico de FA não estava associado a um desfecho particularmente pior em comparação com outros AVCs cardioembólicos¹²⁵. Os investigadores nesse estudo também chamaram a atenção para a oportunidade perdida de anticoagulação, especialmente em uma população de alto risco. Consistente com dados de registros de AVC que mostram uma subutilização injustificada da anticoagulação em pacientes com FA^{126–128}, em nossa amostra, mais de 40% dos pacientes não estavam em uso de anticoagulantes. Nós encontramos que na nossa amostra de pacientes com FA e AVC recorrente, o uso de anticoagulantes foi menor em

pacientes cuja etiologia foi cardioembólica, apoiando essa necessidade de otimização da profilaxia secundária.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, devido à natureza do estudo retrospectivo usando dados secundários, não pudemos incluir pacientes para os quais não tínhamos informações sobre o mecanismo do AVC; se o mecanismo não estivesse ausente de forma aleatória, isso pode ter introduzido viés. No entanto, de forma tranquilizadora, a população do estudo apresentou características basais e desfechos clínicos semelhantes à população excluída, sugerindo uma representatividade adequada (**Tabela suplementar**). Segundo, este foi um estudo de centro único realizado em um ambiente universitário, o que pode limitar a generalização dos resultados para centros de AVC comunitários. Terceiro, a classificação do mecanismo do AVC foi feita pela equipe de tratamento como parte da prática clínica; essas classificações podem ter maior variação entre avaliadores do que se um algoritmo de classificação formal validado tivesse sido utilizado. Não pudemos calcular uma pontuação *kappa*, no entanto, em nosso estudo, os pacientes foram reclassificados como "cardioembólicos" ou "indeterminados" (com outras possíveis etiologias concorrentes) e o subtipo 'Cardioembólico' parece ter a maior concordância entre avaliadores (>90%)¹²⁹.

Embora não pudessemos comparar desfechos funcionais de longo prazo entre os grupos devido à natureza dos dados do nosso registro, trabalhos anteriores também usaram o destino da alta como uma medida válida de desfecho do paciente após o AVC^{130–132}.

IX. CONCLUSÕES E CONTRIBUIÇÕES

Nesta amostra abrangente de centro único de pacientes com histórico de FA e AVC recorrente, não encontramos diferença no desfecho (proporção de alta para casa) entre aqueles com etiologia de AVC cardioembólica versus indeterminada. No entanto, isso pode ser devido a um erro do tipo 2. Dadas as limitações, nosso estudo não pode ser interpretado como conclusivo. Com o aumento da detecção de FA devido à disponibilidade de dispositivos de monitoramento e ao envelhecimento da população geral, essa questão deve ser examinada em amostras maiores para melhor compreender a relevância do mecanismo do AVC em pacientes com FA e a possível implicação na estratégia da profilaxia secundária nesses pacientes.

Adicionalmente, a identificação em nosso estudo, com uma população de alto risco (FA e AVC prévio), de uma proporção baixa de uso de anticoagulantes ressalta a necessidade de desenvolver estratégias de educação médica continuada e esclarecimento populacional. É crucial que os pacientes com FA sejam adequadamente manejados, especialmente no que diz respeito ao uso de anticoagulação oral para aqueles com risco elevado de AVC. Essas estratégias são fundamentais para garantir que as melhores práticas clínicas sejam seguidas e que os pacientes recebam tratamentos eficazes para a prevenção de eventos tromboembólicos.

X. SUMMARY

OUTCOME OF RECURRENT STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION ACCORDING TO PRESUMED ETIOLOGY

Background: Atrial fibrillation (AF) is a potent risk factor for stroke. The presence of competing etiologies may modify disease outcomes and require different treatment strategies. **Aims:** The primary purpose of the study was to examine the differences in outcomes for patients with atrial fibrillation (AF) admitted with a recurrent stroke, stratified according to the presumed etiology of the stroke. **Methods:** We analyzed consecutive patients with AF admitted for a recurrent ischemic stroke in our academic comprehensive stroke center. Recurrent strokes were categorized as “Cardioembolic”, i.e., AF without any competing mechanism, versus “Undetermined” etiology due to competing mechanism(s). We used logistic regression to test the association between recurrent stroke etiology and favorable outcome (discharge home vs not), after accounting for important covariates. **Results:** We included 230 patients, mean age 76.9 (SD ± 11.3), 52.2% male, median NIHSS 7 [IQR 2–16]. Patients with cardioembolic stroke (65.2%) had higher median NIHSS 8.5 [3-18] vs 3 [1-8] and were more likely to be treated with reperfusion therapies. Favorable outcome occurred in 64 patients (27.8%) and in-hospital mortality was 15.2% overall. After adjustment, there was no difference in outcome between patients with cardioembolic vs undetermined stroke etiology (Odds ratio for discharge home 1.41; 95% C.I., 0.65-3.15). **Conclusions:** In this single-center sample of patients with history of AF and stroke, there was no difference in discharge outcome between those with cardioembolic vs undetermined stroke etiology. This question warrants

examination in larger samples to better understand the importance of the stroke mechanism and secondary prophylaxis.

Keywords: 1. Ischemic stroke; 2. Atrial fibrillation; 3. Atrial cardiopathy; 4. Embolic stroke; 5. Anticoagulants

XI. REFERÊNCIAS:

1. Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *BMJ* 1909;2(2552):1528–1528.
2. Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* 2015;17(12):1787–90.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População no Censo 2022. Disponível em: <https://educa.ibge.gov.br/jovens/materias-especiais/22005-censo-2022-o-retrato-atualizado-do-brasil.html>.
4. Wang L, Ze F, Li J, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. *Heart* 2021;107(11):881–7.
5. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International Journal of Stroke* 2021;16(2):217–21.
6. Li H, Song X, Liang Y, et al. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health* 2022;22(1):1–13.
7. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6(1):213–20.
8. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace* 2011;13(8):1110–7.
9. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5):1–9.

10. Lobeek M, Middeldorp ME, Van Gelder IC, Rienstra M. Multimorbidity in patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2024;11(1):1–7.
11. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation* 2017;136(6):583–96.
12. Börschel CS, Schnabel RB. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – Myocardial infarction and heart failure - A cause for concern. *Int J Cardiol* 2019;287:162–73.
13. Aebersold H, Foster-Witassek F, Serra-Burriel M, et al. Estimating the cost impact of atrial fibrillation using a prospective cohort study and population-based controls. *BMJ Open* 2023;13(9).
14. Brüggengjürgen B, Rossnagel K, Roll S, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: The Berlin Acute Stroke Study. *Value in Health* 2007;10(2):137–43.
15. Portal da Transparência do Centro de Registro Civil [Internet]. [cited 2024 Jun 6];Available from: <https://transparencia.registrocivil.org.br/painel-registral/especial-covid>
16. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396(10258):1204–22.
17. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm* 2016;13(7):1418–24.
18. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GYH. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015;191:172–7.

19. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: Prevalence, prognosis, quality of life, and management. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2000;4(2):369–82.
20. Qureshi A, Balmus M, Ogbomo-Harmitt S, et al. Modelling Blood Flow and Biochemical Reactions Underlying Thrombogenesis in Atrial Fibrillation. 2023. p. 435–44.
21. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2335–45.
22. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: Towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34(35):2731–8.
23. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(8):943–59.
24. Spencer TM, Blumenstein RF, Pryse KM, et al. Fibroblasts Slow Conduction Velocity in a Reconstituted Tissue Model of Fibrotic Cardiomyopathy. *ACS Biomater Sci Eng* 2017;3(11):3022–8.
25. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: At the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther* 2009;123(2):255–78.
26. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial fibrillation: Pathogenesis, predisposing factors, and genetics. *Int J Mol Sci* 2022;23(1).
27. Zaidi Y, Aguilar EG, Troncoso M, Ilatovskaya D V., DeLeon-Pennell KY. Immune regulation of cardiac fibrosis post myocardial infarction. *Cell Signal* 2021;77:1–20.

28. Demirel O, Berezin AE, Mirna M, et al. Biomarkers of Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation Following External Direct Current Electrical Cardioversion. *Biomedicines* 2023;11(5).
29. Wang X, Gao M. Association of Oxidative Stress-related Biomarkers and Atrial Fibrillation : A Cross- Sectional Study. 2023;1–17.
30. Harada M, Okuzaki D, Yamauchi A, et al. Circulating miR-20b-5p and miR-330-3p are novel biomarkers for progression of atrial fibrillation: Intracardiac/extracardiac plasma sample analysis by small RNA sequencing. *PLoS One* 2023;18(4 April):1–15.
31. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(7):18N-28N.
32. Yap YG, Camm J. Classification, Diagnosis, and Assessment of Atrial Fibrillation. In: *Essentials of Atrial Fibrillation*. Tarporey: Springer Healthcare Ltd.; 2014. p. 11–20.
33. Avgil Tsadok M, Berliner Senderey A, Reges O, et al. Comparison of Stroke Risk Stratification Scores for Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology* 2019;123(11):1828–34.
34. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342(jan31 1):d124–d124.
35. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010;137(2):263–72.

36. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke* 1991;22(8):983–8.
37. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. 2014.
38. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;383(9921):955–62.
39. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA* 2019;321(13):1261.
40. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;360(7):668–78.
41. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42(5):373–498.
42. McBride R. Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. *Circulation* 1991;84(2):527–39.
43. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials. *Ann Intern Med* 2003;138(10):831–8.
44. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;364(9):806–17.

45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365(11):981–92.
46. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2013;369(22):2093–104.
47. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361(12):1139–51.
48. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365(10):883–91.
49. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-Analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ (Online)* 2017;359.
50. January CT, Wann LS, Calkins H, 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 R. *Circulation* 2019;140(2):e125–51.
51. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612–76.
52. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral

- anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330–93.
53. Martha JW, Pranata R, Raffaello WM, Wibowo A, Akbar MR. Direct Acting Oral Anticoagulant vs. Warfarin in the Prevention of Thromboembolism in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation With Valvular Heart Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8(December).
 54. McBride R. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke prevention in atrial fibrillation III study. *J Am Med Assoc* 1998;279(16):1273–7.
 55. Coleman CI, Straznitskas AD, Sobieraj DM, Kluger J, Anglade MW. Cost–Effectiveness of Clopidogrel Plus Aspirin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation in Whom Warfarin Is Unsuitable. *Am J Cardiol* 2012;109(7):1020–5.
 56. Benz AP, Johansson I, Dewilde WJM, et al. Antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8(7):648–59.
 57. Lip GYH, Halperin JL. Improving Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2010;123(6):484–8.
 58. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2002;347(23):1825–33.
 59. Carlsson J örg, Miketic S, Windeler J ürgen, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1690–6.

60. Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet* 2000;356(9244):1789–94.
61. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;149(6):1106–11.
62. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2020;383(14):1305–16.
63. Han S, Jia R, Cen Z, et al. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023;10(February):1–8.
64. Chairuddin Lubis A, Andina Munawar D, Munawar M. Atrial Fibrillation in Heart Failure: Rate or Rhythm Control Strategy. In: *Atrial Fibrillation - Diagnosis and Management in the 21st Century*. IntechOpen; 2022.
65. Hassouna S, Osmancik P. Catheter ablation for non-paroxysmal atrial fibrillation. A review. *Biomedical Papers* 2024;168(1):1–14.
66. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2019;321(13):1261–74.

67. Shaik TA, Haseeb M, Faisal S, et al. Impact of Catheter Ablation on Long-Term Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus* 2022;14(9).
68. Girod M, Coslovsky M, Aeschbacher S, et al. Association of pulmonary vein isolation and major cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology* 2022;111(9):1048–56.
69. Li X, Chen Y, Chen G, Deng C, Tang C, Zhang J. Single ring isolation of pulmonary veins combined with electrical isolation of the superior vena cava in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med* 2023;9(1).
70. Wolfes J, Hoppe D, Ellermann C, et al. Pulmonary Vein Isolation in Obese Compared to Non-Obese Patients: Real-Life Experience from a Large Tertiary Center. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9(8).
71. Loh P, Groen M, Taha K, Wittkamp F, Doevendans P, Van Es R. Pulmonary vein isolation by irreversible electroporation: an efficacy and safety study in 20 patients with atrial fibrillation. *EP Europace* 2021;23(Supplement_3).
72. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4(8):987–95.
73. Cardoso R, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted anticoagulation with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation catheter ablation: Lessons learned from randomized trials. *Clin Cardiol* 2019;42(1):198–205.
74. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14(10):e275–444.

75. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;138(5):1093–100.
76. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: A position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13(5):723–46.
77. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126(7):860–5.
78. Gue YX, Lip GYH. Hypertension and atrial fibrillation: Closing a virtuous circle. *PLoS Med* 2021;18(6):2–4.
79. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(11):1233–45.
80. Lip GYH, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28(6):752–9.
81. Pallisgaard JL, Schjerner AM, Lindhardt TB, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(6):621–7.
82. Movahed MR, Hashemzadeh M, Mazen Jamal M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105(3):315–8.
83. Yildiz M, Lavie CJ, Morin DP, Oktay AA. The complex interplay between diabetes mellitus and atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2022;20(9):707–17.

84. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2024.
85. Papazoglou AS, Kartas A, Moysidis D V., et al. Glycemic control and atrial fibrillation: an intricate relationship, yet under investigation. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):1–12.
86. Fauchier L, Boriani G, De Groot JR, Kreutz R, Rossing P, Camm AJ. Medical therapies for prevention of cardiovascular and renal events in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Europace* 2021;23(12):1873–91.
87. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, et al. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5(8):897–903.
88. Baek YS, Yang PS, Kim TH, et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc* 2017;6(6).
89. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity-results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155(2):310–5.
90. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJV. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-Year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27(1):96–106.
91. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GYH, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *American Journal of Medicine* 2013;126(7):640.e9-640.e17.

92. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65(20):2159–69.
93. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. PREVENTion and regReSSive effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF study. *Europace* 2018;20(12):1929–35.
94. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110(4):364–7.
95. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008;29(13):1662–9.
96. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Frequency of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115(4):461–5.
97. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: The ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):2222–31.
98. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):300–5.
99. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):281–9.

100. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: How much is too much? *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):290–2.
101. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;99(15):1093–9.
102. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2020;382(1):20–8.
103. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(1):1–12.
104. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11(10):1170–9.
105. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(24):2964–75.
106. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(25):3122–35.
107. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(1):1–14.
108. MADDEN JL. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent. *J Am Med Assoc* 1949;140(9):769–72.

109. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *New England Journal of Medicine* 2021;384(22):2081–91.
110. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31(19):2369–429.
111. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol* 2017;40(6):413–8.
112. Kennedy HL. Silent Atrial Fibrillation: Definition, Clarification, and Unanswered Issues. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2015;20(6):518–25.
113. Walters TE, Nisbet A, Morris GM, et al. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention. *Heart Rhythm* 2016;13(2):331–9.
114. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52(7).
115. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13(4):429–38.
116. Teixeira CT, Rizelio V, Robles A, Barros LCM, Silva GS, Andrade JBC de. A predictive score for atrial fibrillation in poststroke patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2024;82(10):001–8.
117. Lee J-D, Kuo Y-W, Lee C-P, Huang Y-C, Lee M, Lee T-H. Development and Validation of a Novel Score for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(12):7277.

118. Muscari A, Barone P, Faccioli L, et al. Usefulness of the ACTEL Score to Predict Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *Cardiology* 2020;145(3):168–77.
119. Kwong C, Ling AY, Crawford MH, Zhao SX, Shah NH. A Clinical Score for Predicting Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Cardiology* 2017;138(3):133–40.
120. Uphaus T, Weber-Krüger M, Grond M, et al. Development and validation of a score to detect paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Neurology* 2019;92(2).
121. Saliba W, Gronich N, Barnett-Griness O, Rennert G. Usefulness of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores in the Prediction of New-Onset Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *Am J Med* 2016;129(8):843–9.
122. Díaz Guzmán J. Ictus cardioembólico: Epidemiología. *Neurología* 2012;27(SUPPL. 1):4–9.
123. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke* 2016;47(6):1486–92.
124. Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53(1):126–126.
125. Amaral CH do, Amaral AR, Nagel V, et al. Incidence and functional outcome of atrial fibrillation and non-atrial fibrillation-related cardioembolic stroke in Joinville, Brazil: A population-based study. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(5):288–94.

126. Rose AJ, Goldberg R, McManus DD, et al. Anticoagulant Prescribing for Non-Valvular Atrial Fibrillation in the Veterans Health Administration. *J Am Heart Assoc* 2019;8(17):e012646.
127. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk. *JAMA Cardiol* 2016;1(1):55–62.
128. Bartholomay E, Polli I, Borges A, et al. Prevalence of oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Clinics* 2014;69(9):615–20.
129. KUNT R, KUTLUK MK, TİFTİKÇİOĞLU Bİ, et al. Comparison of conventional and modern methods in determining ischemic stroke etiology by general and stroke neurologists. *Turk J Med Sci* 2019;
130. Zhang Q, Yang Y, Saver JL. Discharge destination after acute hospitalization strongly predicts three month disability outcome in ischemic stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2015;33(5):771–5.
131. Asaithambi G, Tipps ME. Predictive value of discharge destination for 90-day outcomes among ischemic stroke patients eligible for endovascular treatment: Post-hoc analysis of DEFUSE 3. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020;29(8):104902.
132. Elhabr AK, Katz JM, Wang J, et al. Predicting 90-day modified Rankin Scale score with discharge information in acute ischaemic stroke patients following treatment. *BMJ Neurol Open* 2021;3(1):1–9.