



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Utilidade do ecocardiograma e do eletrocardiograma na investigação de fonte
cardioembólica no acidente vascular cerebral isquêmico**

Aluno: Pedro Tregnago Barcellos

**Professor Orientador:
Dr. Murilo Foppa**

Porto Alegre, Julho de 2020.

Agradecimentos

À minha família, que foi sempre um norte e um porto seguro mesmo nesses tempos de mar revolto.

À Cris, que notou minha ausência. E esperou.

Ao Murilo pela paciência incrivelmente paciente, pela perseverança, pela orientação extremamente qualificada e pelo modelo de conhecimento. Foram todos essenciais.

À bolsista Alice pela disponibilidade e pelo auxílio imprescindível.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde fiz boa parte de minha formação e conheci pessoas que admiro imensamente. A essas últimas tantas, também.

Aos pacientes cujos dados são a fonte desse trabalho e cujo bem, é preciso sempre recordar, é o fim maior da nossa dedicação.

Muito obrigado.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS | 4 |
| INTRODUÇÃO | 5 |
| Classificação do AVC isquêmico | 6 |
| Investigação | 10 |
| Investigação cardiológica | 12 |
| Objetivo | 19 |
| Hipótese conceitual | 19 |
| Hipótese operacional | 19 |
| ARTIGO ORIGINAL PARA PUBLICAÇÃO | 21 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 43 |
| MATERIAL SUPLEMENTAR | 46 |
| Referências bibliográficas da dissertação | 53 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| AVC: | Acidente vascular cerebral |
| CCS: | <i>Causative Classification System</i> |
| ECG: | Eletrocardiograma |
| ETT: | Ecocardiograma transtorácico |
| ETE: | Ecocardiograma transesofágico |
| ESUS: | Acidente vascular cerebral de fonte embólica desconhecida |
| HAS: | Hipertensão arterial sistêmica |
| IAM: | Infarto agudo do miocárdio |
| IC: | Intervalo de confiança |
| OR: | Odds ratio |
| SNC: | Sistema nervoso central |
| TOAST: | <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i> (classificação) |
| VE: | Ventrículo esquerdo |

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) permanece como uma das principais causas de morbimortalidade: é, no mundo todo, a segunda maior causa de morte e a terceira maior causa de incapacidade funcional¹. Em Porto Alegre, estudo realizado em 5 distritos da cidade mostrou a presença autorrelatada do diagnóstico ou de sintomas de AVC em 8,4% dos indivíduos pesquisados, prevalência mais elevada do que a encontrada em estudos semelhantes em outras localidades do país².

Apesar de a mortalidade por AVC estar em redução em países de alta renda desde a metade do século passado, esta tendência é mais recente no Brasil³. Entre os anos 2000 e 2009 houve redução de 7,34% na taxa de mortalidade bruta por acidente vascular cerebral a cada 100.000 habitantes no país⁴. O número de óbitos, porém, persiste elevado: em 2015 ocorreram 100.520 óbitos por doenças cerebrovasculares no Brasil⁵, número proporcionalmente superior ao de países de melhor renda e mesmo ao de países vizinhos na América do Sul⁶.

Os acidentes vasculares cerebrais se dividem em duas classes principais: os eventos isquêmicos e os hemorrágicos. Os primeiros predominam, correspondendo a 68% dos casos de AVC no mundo, enquanto acidentes hemorrágicos respondem pelos restantes 32%⁷. Esta proporção não é constante ao redor do mundo. Em países de baixa renda há uma relativa maior proporção de AVCs hemorrágicos, possivelmente devido ao pior controle de fatores de risco; já nos Estados Unidos, 87% dos AVCs são isquêmicos⁸.

Classificação do AVC isquêmico

O desenvolvimento nos métodos diagnósticos e o avanço na compreensão etiopatológica da doença permitiu a identificação de subtipos distintos de AVCs isquêmicos: aqueles relacionados a aterosclerose intra ou extracraniana, aqueles atribuídos a êmbolos originados no coração, AVCs em pequenos vasos (também chamados de lacunares), além de outras causas específicas infrequentes (dissecção arterial, anemia falciforme ou estados de hipercoagulabilidade, por exemplo).

Além de envolverem mecanismos fisiopatológicos distintos, há diferenças entre o prognóstico e o risco de recorrência entre estes subtipos. Kolominsky-Rabas et al.⁹ observaram maior taxa de recorrência em pacientes com AVCs cardioembólicos, além de maior mortalidade associada ao AVC, enquanto AVCs isquêmicos lacunares tiveram menor mortalidade (15% em 2 anos nestes, comparada a 45% em AVCs cardioembólicos). De Jong et al.¹⁰ observaram os mesmos extremos de mortalidade: menor em pacientes com AVC lacunar e maior em pacientes com AVC cardioembólico. Ademais de estarem associados a mortalidade mais elevada, AVCs cardioembólicos estão relacionados a piores déficits neurológicos, enquanto AVCs aterotrombóticos se apresentam com déficits intermediários e eventos lacunares tem os menores déficits neurológicos na apresentação¹¹.

Adicionalmente à diferenciação prognóstica, a identificação da etiologia do AVC isquêmico será essencial para a escolha da estratégia de prevenção secundária. Para a maioria das causas de AVCs cardioembólicos, o uso de anticoagulantes inibidores da vitamina K ou novos anticoagulantes orais tem benefício bem estabelecido na redução do risco de recorrência¹²: em fibrilação atrial, o uso de varfarina foi associado a redução do risco relativo de AVC isquêmico de 67%, com um NNT para prevenção secundária de novo AVC em um ano de apenas 12 pacientes¹³; em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), apesar da ausência de ensaio clínico randomizado cegado, anticoagulação é recomendada por ao menos 3 meses quando da presença

de trombo em ventrículo esquerdo ou mesmo sem a detecção deste, principalmente quando IAM envolve a parede anterior do ventrículo esquerdo¹²; em pacientes com próteses valvulares mecânicas, a anticoagulação com cumarínicos reduz em ao menos 4 vezes o risco de eventos tromboembólicos¹⁴. Em AVCs não-cardioembólicos, a prevenção secundária farmacológica se dará majoritariamente através do uso de antiagregantes plaquetários e estatina¹²; ensaios clínicos que testaram o uso de anticoagulantes comparados a antiagregantes plaquetários na prevenção secundária nestes pacientes mostraram benefício dos anticoagulantes equivalente ao de antiagregante plaquetários na redução de recorrência e revelaram maior frequência de sangramentos em pacientes em uso de antagonistas da vitamina K¹⁵.

Os primeiros métodos para classificação do AVC isquêmico foram desenvolvidos antes da disseminação do uso de exames de imagem, confiando majoritariamente em dados clínicos, sendo incompletos ou de difícil aplicação na prática clínica¹⁶. A distinção entre subtipos de AVC isquêmico foi padronizada e difundiu-se na literatura após a publicação do estudo Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) no início dos anos 90¹⁷. A classificação TOAST foi desenvolvida para objetivar a definição de subtipos de AVC neste ensaio clínico multicêntrico que testou uma heparina de baixo peso molecular no tratamento agudo do AVC em suas várias etiologias. Apesar do estudo ter resultado negativo e o uso de heparina de baixo peso não ser preconizado no manejo agudo do AVC, o esquema de classificação desenvolvido para o ensaio permanece sendo utilizado. Na classificação TOAST (Tabela 1), as cinco categorias são AVCs isquêmicos por aterosclerose de grandes vasos (que podem ter origem em artérias intra ou extracranianas), cardioembólicos, AVCs por oclusão de pequenos vasos (lacunares), AVCs por outras causas determinadas (como dissecação, estados de hipercoagulabilidade, etc) ou AVCs de causa indeterminada. Esta última categoria inclui tanto pacientes sem causa identificada após investigação ou com investigação incompleta, quanto pacientes com mais de uma causa possível identificada.

Tabela 1: Classificação TOAST de subtipos de AVC (adaptado de Adams et al ¹⁷)

| |
|--|
| 1. Aterosclerose de grandes vasos |
| 2. Cardioembólico |
| 3. Oclusão de pequenos vasos |
| 4. AVC por outra etiologia determinada |
| 5. AVC de etiologia indeterminada |
| Duas ou mais causa identificadas |
| Avaliação negativa |
| Avaliação incompleta |

A classificação TOAST, em uso há mais de 20 anos, teve muito boa concordância interobservador na publicação original¹⁷, mas estudos subsequentes encontraram concordâncias apenas moderadas (valores de kappa entre 0,42 e 0,54), com melhora com uso de algoritmo computadorizado (kappa = 0,68)¹⁸. Quanto aos subtipos, a concordância é melhor para AVCs cardioembólicos e por aterosclerose de grandes artérias (kappa = 0,80 para ambos) e menor para AVCs lacunares (kappa = 0,53) e de causa indeterminada (kappa = 0,40)¹⁹. Além da concordância aquém da ideal, a classificação TOAST enquadra grande proporção de pacientes como possuindo AVCs criptogênicos ao agrupar em uma mesma categoria os pacientes sem causa definida, com investigação incompleta ou com mais de uma causa identificada e não incorpora avanços tecnológicos como os resultados de ressonância magnética de crânio, que expandiram o conhecimento sobre o AVC isquêmico.

Com intuito de melhor classificar pacientes com AVC, incorporando novos métodos diagnósticos e reduzindo o número de casos sem causa definida, Ay et al.²⁰ desenvolveram a escala

SSS-TOAST. Esta escala classifica os pacientes de acordo com a causa mais provável do AVC, acrescentando dados de testes previamente não disponíveis e dados epidemiológicos locais, atualizando critérios para definição de AVC cardioembólico e expandindo as definições de AVCs lacunares e aterotrombóticos. Em 2007 os autores responsáveis pela escala SSS-TOAST publicaram trabalho com ferramenta automatizada para aplicação dessa escala e a denominaram Causative Classification System (CCS)²¹. Mais recentemente, grupo internacional de especialistas em AVC propôs a escala A-S-C-O para classificação fenotípica do AVC²². Ao contrário da classificação TOAST, a escala A-S-C-O determina uma pontuação para cada causa potencial de AVC, sem ignorar causas concomitantes. Comparações entre as escalas de classificação mais utilizadas mostram que as escalas CCS e A-S-C-O reduzem o número de AVCs sem causa definida em relação a escala TOAST e que há boa concordância entre as primeiras²³. Na prática clínica e de pesquisa, porém, por sua conveniência e simplicidade, a escala TOAST continua sendo a mais utilizada²⁴.

A despeito de avanços na classificação do AVC, as escalas conseguem determinar a etiologia em 60 a 80% dos pacientes; ou seja, 20 a 40% dos casos continuam sendo classificados como criptogênicos.^{25,26} Em 2014, Hart et al.²⁷ propuseram que, dentre os AVCs classificados como criptogênicos, a maioria dos mesmos se daria por mecanismo embólico, desenvolvendo uma nova definição chamada AVCs embólicos de fonte desconhecida (*embolic stroke of undetermined source - ESUS*, na sigla em inglês). Tal classificação, progressivamente mais adotada no estudo de subtipos de AVC, pode se mostrar particularmente útil se esta classe de AVCs responder uniformemente a tratamento específico. No momento está em teste (ensaios clínicos de registro em clinicaltrials.gov: NCT02239120, NCT02313909, e NCT02427126) se anticoagulantes diretos reduzem a recorrência de AVCs em pacientes com AVCs de fonte embólica desconhecida. Se este benefício for comprovado, a classificação terá sua validade ressaltada, alterando o manejo e a investigação etiológica destes pacientes.

Investigação

No passado a classificação de subtipos de AVC se baseava essencialmente na combinação de fatores de risco, apresentação clínica e achados em exames de imagem¹⁷. Classicamente, a presença de evolução rápida para déficit neurológico máximo ou a rápida regressão do déficit, o achado de redução do nível de consciência no quadro inicial, além de síndromes clínicas específicas como afasia de Wernicke ou afasia global sem hemiparesia ou o início de sintomas após manobra de Valsalva foram associados a mecanismo cardioembólico do AVC²⁸.

Exames de imagem do sistema nervoso central (SNC) são fundamentais para a distinção entre eventos isquêmicos e hemorrágicos, tendo impacto na decisão sobre o manejo inicial destas condições²⁹. Nos AVCs isquêmicos, além de influir na decisão do tratamento inicial, o resultado dos exames de imagem do SNC contribui - junto com dados clínicos e outros exames complementares – na classificação dentro dos já referidos subtipos. Achados em exames de imagem como isquemia em múltiplos territórios, um grande infarto estriatocapsular, múltiplos infartos na artéria cerebral média ou infartos bilaterais de circulação anterior e posterior são sugestivos de AVCs de fonte cardioembólica²⁸. A presença de transformação hemorrágica de um AVC isquêmico também foi relacionada a mecanismo embólico³⁰.

As manifestações clínicas e os achados em imagem do SNC, todavia, não são indicadores nem sensíveis nem específicos da etiologia do AVC³⁰. Frequentemente os sintomas e as alterações imaginológicas se sobrepõe entre os diferentes subtipos¹⁷ sendo insuficientes para a classificação do AVC. Desta forma, exames complementares são utilizados junto com a história clínica e aos achados de exames de imagem do SNC para determinar o subtipo de AVC isquêmico.

Para a pesquisa de AVCs por aterosclerose de grandes vasos por doença obstrutiva na carótida interna ou no bulbo carotídeo, pode-se realizar o ecodoppler de carótidas, ou mesmo angiorressonância ou angiotomografia, com a vantagem de que estes últimos permitem também a visualização de vasos intracranianos. O eletrocardiograma (ECG) permite a identificação de

alterações no ritmo cardíaco (como fibrilação atrial, causa de aproximadamente metade dos AVCs de fonte cardioembólica) ou de achados sugestivos de doença cardíaca – como infarto recente, por exemplo. Como o eletrocardiograma possibilita apenas avaliação pontual do ritmo cardíaco, geralmente pacientes com AVC permanecem em monitorização eletrocardiográfica para identificação de arritmias paroxísticas ou realizam Holter de 24 horas ou métodos mais prolongados de monitorização. Para avaliação de doença estrutural cardíaca (outro grupo de potenciais causas de AVCs cardioembólicos), geralmente se lança mão de ecocardiograma transtorácico (ETT) ou mesmo ecocardiograma transesofágico (ETE); o primeiro é exame não invasivo, mais amplamente disponível e de menor custo, enquanto o ecocardiograma transesofágico é minimamente invasivo, mais dispendioso, mas geralmente com maior rendimento para identificação de algumas patologias associadas a cardioembolia, como vegetações ou trombos atriais.

A publicação original da escala TOAST descreve que a classificação do AVC isquêmico se baseia tanto nas características clínicas quanto em dados coletados por exames como os de imagem do SNC, os de imagem cardíaca (ecocardiograma, etc), ecodoppler de carótidas, arteriografia e avaliações laboratoriais de trombofilia¹⁷. A escala CCS (baseada na escala SSS-TOAST, por sua vez baseada na escala TOAST) incorpora avanços tecnológicos na investigação do AVC isquêmico e depende de exames de imagem do SNC, exames de vasos intra e extracranianos (ecografia, angiotomografia e angiorressonância), monitoramento do ritmo cardíaco e avaliação cardíaca estrutural (eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico), além de exames laboratoriais relevantes^{20,21}. A escala A-S-C-O, de maneira análoga, utiliza dados disponíveis dos mesmos exames da investigação já citados²².

Não há, porém, um consenso sobre quais os exames devem ser realizados. As publicações das escalas TOAST, CCS e ASCO não sugerem uma estratégia específica de investigação^{17,20,22}. A mais recente diretriz para a prevenção de AVC em pacientes com AVC ou AIT da *American Heart*

Association e da *American Stroke Association* afirma que as recomendações sobre a investigação diagnóstica do AVC está fora do escopo do documento, mas sugere que no mínimo os pacientes realizem exame de imagem do SNC para diferenciar eventos isquêmicos de hemorrágicos; os pacientes com eventos isquêmicos devem realizar avaliação que ao menos exclua condições modificáveis associadas a alto risco de recorrência, como estenose carotídea ou fibrilação atrial¹². A diretriz do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) britânico para diagnóstico e manejo inicial de AVC e AIT publicada em 2008 e com última atualização em março de 2017, menciona apenas recomendações de exames de imagem do SNC e sugere imagem de carótidas dentro de 1 semana do início dos sintomas para pacientes candidatos a endarterectomia, sem recomendar estratégia para diagnóstico de FA ou de doença estrutural³¹. A diretriz do SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), também de 2008, recomenda que pacientes com AVC em território de carótidas e que são potenciais candidatos para cirurgia em carótida devem realizar exame de imagem destes vasos. Este mesmo documento sugere a realização de radiografia do tórax e de ECG em todos os pacientes com AVC, mas não recomenda a realização de ecocardiograma em todos os casos; este último exame deverá ser considerado em pacientes com achados clínicos ou investigação inicial sugerindo doença cardíaca e em pacientes com AVC criptogênico³². No âmbito nacional, o Manual de rotinas para atenção ao AVC produzido pelo Ministério da Saúde³³, sugere a realização de ecocardiograma transtorácico para investigação etiológica do AVC e cita ecocardiograma transesofágico com teste com microbolhas como exame a ser solicitado em casos selecionados, mas não há referência para tal recomendação. Por fim, as Diretrizes para o tratamento do acidente vascular isquêmico da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares³⁴ de 2012 recomenda ecocardiograma transtorácico, além de ECG, Holter e marcadores de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de AVC cardioembólico e afirma que em pacientes jovens é preferível a realização de ecocardiograma transesofágico pela incidência de forame oval patente.

Investigação cardiológica

A maioria das diretrizes citadas concorda com a realização de eletrocardiograma em pacientes que se apresentam com AVC, por se tratar de exame de baixo custo, rápido e largamente disponível. O objetivo da realização de ECG está na identificação de arritmias ou de outras causas cardiológicas prováveis de AVC (como IAM recente). Além da detecção de FA, a presença de arritmias ventriculares, de IAM concomitante e o prolongamento do intervalo QT já foram associados a pior prognóstico em pacientes com AVC³⁵.

Apesar da facilidade de realização e ampla disponibilidade do eletrocardiograma, por ser exame que registra apenas poucos segundos da atividade elétrica do coração, alterações intermitentes – principalmente arritmias como fibrilação atrial paroxística – podem não ser registradas em exame único³⁵. A realização de ECGs seriados incrementa o diagnóstico de fibrilação atrial em pacientes com AVC: Douen et al.³⁶ encontraram aumento de 2 vezes no diagnóstico de fibrilação atrial em pacientes internados por AVC submetidos a ECGs seriados.

Com o fim de melhor diagnosticar pacientes com fibrilação atrial após AVC, a monitorização eletrocardiográfica prolongada através de telemetria ou holter de 24 horas também é recomendada por algumas diretrizes²⁹. Estudos mostram acréscimo na detecção de fibrilação atrial (FA) de cerca de 5% com a realização de Holter de 24 a 48 horas³⁷, proporção que pode ser aumentada com o uso de monitorizações com Holter mais prolongadas. Wachter et al.³⁸ detectaram fibrilação atrial em 14% de pacientes com AVC sem aterosclerose significativa intra ou extracraniana submetidos a Holter de 10 dias no momento do AVC e 3 e 6 meses após o evento, enquanto apenas 5% dos pacientes submetidos a cuidado padrão (definido como 24h de monitorização na internação) tiveram FA detectada.

Trabalhos mais recentes revelam que períodos maiores de monitorização com o uso de monitores de eventos externos ou implantáveis incrementaram significativamente o diagnóstico de episódios de FA paroxística em pacientes com AVC criptogênico. Gladstone et al.³⁹, por

exemplo, encontraram episódios de fibrilação atrial de ao menos 30 segundos em 16,1% de pacientes com AVC criptogênico com gravador de eventos de 30 dias quando comparado com 3,2% de detecção em grupo controle que realizou monitorização por 24 horas. Sanna et al.⁴⁰ encontraram frequências parecidas de detecção de FA de mais de 30 segundos de duração em pacientes com AVC isquêmico com monitor cardíaco implantável: 8,9% após 6 meses e 12,4% após 1 ano, contra 2% do grupo controle. Em revisão sistemática que avaliou investigação de fibrilação atrial em AVC isquêmico em quatro fases (ECG inicial, monitorização intra-hospitalar, monitorização ambulatorial e monitorização ambulatorial prolongada), Sposato et al.⁴¹ encontraram ganho incremental com a adição sequencial de investigação, com taxa de detecção final de fibrilação atrial após as quatro fases de 23,7% dos pacientes com AVC. Persiste, porém, a dúvida se episódios de fibrilação atrial assintomáticos e de menor duração são realmente a causa do AVC e se estes pacientes se beneficiam de profilaxia secundária com anticoagulantes da mesma forma que os pacientes com FA persistente⁴².

A realização de ecocardiograma em pacientes com AVC tem como objetivo a identificação de fontes cardioembólicas não evidentes clinicamente ou ao eletrocardiograma (Tabela 2). Sua realização rotineira é recomendação mais controversa. Diretrizes que abordam o manejo de pacientes com AVC não entram no tema³¹, se eximem de discutir a sua indicação¹², ou indicam o ecocardiograma em situações restritas³². Recomendações das sociedades de ecocardiografia europeia e norte americana optam por recomendações vagas, considerando apropriada a realização de ecocardiograma tanto transtorácico quanto transesofágico em pacientes com suspeita de fonte cardíaca para AVC^{43,44}. A diretriz norte americana de 2011 de critério de propriedade de uso do ecocardiograma⁴⁴, utilizando escala com valores de 1 a 9 que qualifica as indicações do exame como apropriadas (escores 7 a 9), incertas (4-6) ou inapropriadas (1-3), classifica a indicação de ecocardiograma transtorácico em sintomas ou condições potencialmente relacionados a etiologia cardíaca suspeita incluindo mas não limitado a dor torácica, falta de ar, palpitações, AIT, AVC ou

embolia periférica como escore 9 e classifica o ecocardiograma transesofágico como teste inicial ou suplementar na avaliação de fonte embólica cardiovascular quando não há identificação de fonte não cardíaca como escore 7. A diretriz mais recente, de 2016, para o uso de ecocardiografia na avaliação de fonte cardioembólica, da *American Society of Echocardiography*, segue esta linha, descrevendo que o uso de ecocardiograma na avaliação de fonte cardioembólica deva seguir os critérios de uso apropriado definidos no documento de 2011 referenciado acima⁴⁵. Yang et al.²⁸, em revisão recente sobre a investigação cardiológica no AVC, defendem a realização de ecocardiograma transtorácico para todos os pacientes com AVC isquêmico, com indicação de exames adicionais como ecocardiograma transesofágico em situações específicas. Tal recomendação, como já descrito, não foi até o momento adotada em diretrizes.

Tabela 2: Fontes de cardioembólicas (adaptado de Pepi et al⁴³)

| Fontes de alto risco | Fontes de risco baixo ou indeterminado |
|--|---|
| Fibrilação atrial | Prolapso de válvula mitral |
| Infarto do miocárdio recente | Calcificação do anel mitral |
| Infarto do miocárdio prévio (aneurisma do VE) | Estenose aórtica por calcificação |
| Miocardopatias | Aneurisma do septo interatrial |
| Massas cardíacas | Forâme oval patente |
| Trombo intracardíacos | Excrescências de Lambl gigantes |
| Tumor intracardíacos | |
| Fibroelastoma | |
| Vegetações marânticas | |
| Doença valvar reumática (estenose mitral) | |
| Placas ateromatosas em arco aórtico | |
| Endocardite | |
| Prótese valvular mecânica | |

A discrepância entre estas recomendações se deve à baixa qualidade da literatura disponível e aos achados contraditórios nela descritos. Trabalhos iniciais realizados à medida que a ecocardiografia se desenvolvia mostraram maior prevalência de alterações cardiovasculares em pacientes com AVC, como prolapso da válvula mitral, calcificação do anel mitral, presença de contraste espontâneo, aneurisma do septo interatrial, forame oval patente (FOP). Porém, para muitos destes achados, a verdadeira relação com o AVC ainda é controversa⁴⁶. A associação entre prolapso da válvula mitral e AVC provavelmente estava relacionada a vieses de seleção e a critérios diagnósticos inaccurados⁴⁶; estudos mais recentes não confirmaram essa associação⁴⁷. A calcificação do anel mitral e a calcificação da válvula aórtica são, possivelmente, marcadores de aterosclerose, frequentemente presente nestes pacientes⁴⁶. O achado de contraste espontâneo, marcador de estase do sangue, principalmente no átrio esquerdo, está associado com fibrilação atrial e potencialmente relacionado a fatores técnicos do exame, sendo que a frequência de sua detecção reduziu-se ao longo do tempo (de até 26% no trabalho de Leung et al⁴⁸ de 1995, para 0,3% no trabalho de Gaudron et al⁴⁹, 2014). Mais desafiadores são achados com melhor evidência de associação com AVC, porém sem evidência de efeito do seu tratamento em prevenção de AVC ou com evidências conflitantes. Forame oval patente é mais prevalente em pacientes com AVC⁵⁰, mas não em todas as séries⁵¹⁻⁵³. Tal associação é maior em pacientes mais jovens e com AVC criptogênico^{54,55}. Esses pacientes estão sujeitos a risco de recorrência de AVC. Apenas um subestudo de ensaio clínico comparou tratamento com antiagregantes plaquetário com anticoagulantes nestes pacientes, com taxa de morte ou AVC recorrente em 2 anos em pacientes com AVC criptogênico de 9,5% para varfarina e 17,9% para ácido acetil salicílico (*hazard ratio* 0,5; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,2-1,7)⁵⁶; diretrizes, porém, geralmente não recomendam anticoagulação para todos os pacientes com AVC e FOP, reservando-a para aqueles casos em que há documentação de fonte venosa para embolia (como trombose venosa concomitante - TVP)¹². A mesma diretriz não recomenda o fechamento do FOP na ausência de TVP, mas atesta que o

fechamento percutâneo pode ser considerado dependendo do risco de recorrência da TVP. O fechamento percutâneo do FOP, antes reservado a casos selecionados, dado que ensaios clínicos que testaram o procedimento falharam em mostrar benefício⁵⁷⁻⁵⁹, passou a ser rediscutido. A publicação bastante recente de seguimento maior de um destes estudos acompanhada de dois outros trabalhos mostraram pequeno benefício com o fechamento percutâneo quando comparado a antiagregante plaquetário⁶⁰⁻⁶².

Uma série de trabalhos avaliou a indicação de ecocardiograma transtorácico e/ou transesofágico no AVC isquêmico. No Material suplementar anexo resumimos estes artigos. Observa-se que os resultados são pouco concordantes, quando não divergentes, devido a: variações na metodologia dos estudos (a maioria descritivos, transversais, sem acompanhamento dos pacientes ou grupo comparativo); origem dos pacientes (de hospitais terciários a clínicas de atendimento ambulatorial); método de inclusão de pacientes (consecutivos ou, mais frequentemente, selecionados para a realização do exame pela condição clínica); inclusão ou não de pacientes com diagnóstico de fibrilação atrial (e qual investigação foi realizada para se excluir esse diagnóstico); exames realizados ou na definição de quais achados correspondem a fonte cardioembólica. De uma forma geral, há uma prevalência maior de alterações cardiológicas em pacientes com AVC e o ecocardiograma incrementa o diagnóstico destas alterações. Todavia, desconsiderando-se alterações associadas a fibrilação atrial ou a outras patologias diagnosticadas também clinicamente ou no eletrocardiograma – frequentemente já indicações de anticoagulação *per se* –, e também alterações cujo manejo ideal ainda é incerto, este ganho incremental resulta pequeno.

O rendimento da investigação também deve ser contraposto a seus efeitos indesejados. Ecocardiograma transtorácico é exame não invasivo e seguro, mas ecocardiograma transesofágico é procedimento semi-invasivo, que requer maior equipe, sedação, monitorização e período de recuperação, é menos disponível e mais dispendioso que o exame transtorácico. Ainda que o risco

do ecocardiograma transesofágico seja pequeno – o risco de morte associado ao exame é de cerca de 1 a cada 10.000 procedimentos e o de complicações mais significativas de 1 a cada 500 exames⁶³ –, não há avaliações desse risco em pacientes com AVC recente, mas é razoável supor que seja maior dado o estado crítico em que se encontram muitos dos pacientes com este diagnóstico. O custo da investigação sistemática destes pacientes deve também ser levado em conta, particularmente em países de baixa renda, com sistemas de saúde com recursos limitados. Em análise de custo-efetividade, Meenan et al⁶⁴ revelaram que a única estratégia superior a não realização de ecocardiograma seria a realização de ecocardiograma transesofágico em todos os pacientes. Esta conclusão, porém, só se sustenta se a prevalência de trombos intracardíacos for de ao menos 5% nesta população; além disso, os resultados são altamente dependentes do custo dos exames (neste estudo, custos elevados e próximos para ETT e ETE). Os custos e riscos não se limitam ao exame: o incremento na realização de exames complementares ocasiona um aumento do número de testes subsequentes para prosseguir investigação de achados iniciais, encarecendo ainda mais a investigação. Por fim, ao expandir a investigação, a detecção de alterações não relacionadas ao evento aumentará, ocasionando a realização de procedimentos e a prescrição de tratamentos não isentos de riscos.

Até hoje, portanto, não temos conclusão definitiva sobre a melhor estratégia de investigação nestes pacientes e o real ganho de informação que modifique a indicação terapêutica. A realização sistemática de exames para todos os pacientes pode incrementar o número de pacientes com subtipos identificados e permitir melhor decisão sobre a profilaxia secundária. Ao mesmo tempo, há acréscimo no custo, tempo de internação, risco dos exames e possibilidade de identificação de alterações não relacionadas ao quadro ou mesmo de achados cuja relação com risco de recorrência de AVC não é totalmente compreendida.

Objetivo

Investigar o papel do ecocardiograma e da detecção de arritmia supraventricular (através de ECG e Holter) na identificação de fonte cardioembólica em pacientes com AVC isquêmico agudo internados em hospital terciário no sul do Brasil.

Hipótese conceitual

Em pacientes com AVC isquêmico agudo internados em hospital terciário, a realização sistemática de eletrocardiograma, monitorização do ritmo cardíaco e ecocardiograma permite identificar quais pacientes apresentam indicação de anticoagulação pela presença de achados sugestivos de fonte cardioembólica.

Hipótese operacional

Em pacientes com AVC isquêmico agudo internados em hospital terciário (população-alvo), a presença de achados específicos atribuídos a fonte embólica (avaliada através da acurácia diagnóstica), detectados por eletrocardiograma, monitorização do ritmo cardíaco ou ecocardiograma (exposições), não difere entre os pacientes com e sem indicação de anticoagulação na alta hospitalar (desfecho).

Artigo original

Inpatient cardiologic investigation and anticoagulation decision in cardioembolic stroke: a rational proposal

Pedro Tregnago Barcellos, MD MSc¹, Alice Sperotto, MD², Rosane Brondani, MD PhD³, Andrea G. Almeida, MD PhD³, Sheila C. O. Martins, MD PhD^{3,4}, Angela B. S. Santos, MD PhD^{1,5} Murilo Foppa, MD PhD^{1,5}

¹ Postgraduate Program in Cardiovascular Sciences Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil

² Medical School Universidade Luterana do Brasil. Canoas -Brazil.

³ Division of Neurology Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

⁴ Department of Internal Medicine. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil

⁵ Division of Cardiology Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brazil.

Corresponding author;

Dr. Murilo Foppa

Hospital de Clinicas de Porto Alegre – Division of Cardiology

Rua Ramiro Barcelos, 2350 Suite 2061

Phone +55 51 33598287

Email: mfoppa@gmail.com

Abstract

Background About 25% of the ischemic stroke are attributed to a cardioembolic source, and anticoagulation may reduce stroke recurrence in these patients. However, the accuracy of cardiac work-up and the availability of medical resources may impact the effectiveness in identifying those who would benefit from anticoagulation.

Aims - To evaluate the role of echocardiography (echo), electrocardiography (EKG), and extended rhythm monitoring (ERM) to identify cardioembolic stroke sources, and to propose a rational inpatient cardiac work-up to identify the patients likely to benefit from anticoagulation

Methods –We retrospectively investigated the accuracy of different inpatient cardiac workup strategies to identify cardioembolic stroke (CES) in patients with acute ischemic stroke patients.

Results – In 380 patients with stroke, 95 (25%) had a CES, and 82% had a major embolic source criteria after complete inpatient cardiac workup. Sensitivity was lower if clinical information (38%; $P < 0.01$) or EKG data (53%; $P < 0.03$) were used alone, but not different when results from either echo or EKG were not considered at a time (71 to 78%; ALL $P > 0.3$), due to the overlapping in AF detection. In an optimized model, patients selected for inpatient echo examination based on abnormal EKG findings would safely preclude the realization of echocardiograms to about 56% of inpatients.

Conclusions - In acute ischemic stroke, anticoagulation decision is mostly driven by the detection of AF during cardiac inpatient investigation. Rational cardiac workup strategies could prevent the realization of specific cardiac exams in lower resources settings without compromising patient care.

Introduction

Stroke remains a major cause of death and disability despite recent advances in acute treatment. Roughly 80% of strokes are of ischemic type¹ and the likely mechanism of the ischemic stroke can be derived from clinical presentation, cerebral images findings and the results of ancillary tests. Algorithms as TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment² and CCS³ correctly classify 60 to 80% of these ischemic events.^{4,5}

Cardioembolic strokes (CES) are associated with worst neurological deficits and higher mortality.^{1,6} They are primarily attributed to cardiac thrombi dislodgement, especially in those with atrial fibrillation (AF) and left ventricular dysfunction. In these cases, anticoagulation further reduces stroke recurrence when compared with antiplatelet therapy.^{7,8}

Electrocardiogram (EKG) is performed in almost all stroke patients, while echocardiogram has been performed in 30 to 90 % of patients^{9,10} in search of cardiac findings such as aortic plaques, patent foramen ovale, mitral valve prolapse and intracavitary thrombus. These findings are more prevalent in stroke patients, but are also more actively searched and attributed as the cause of the stroke¹¹, and there is a lower than expected reduction in stroke recurrence treating these conditions¹²⁻¹⁴. To minimize selection bias, risk estimations should be derived from non-referred patients, as in population-based studies, or, ideally, from randomized studies investigating different screening/diagnostic strategies. As this high-quality information is still limited, it is reasonable to question the yield of routinely performing extensive cardiovascular testing in the context of acute stroke¹⁵, considering that increased length of hospitalization and limitation of available resources, particularly in middle- and low-income countries,¹⁶ are important calls for efficient allocation strategies.

Aims

We aimed, in this retrospective study, to evaluate the performance of echocardiography , electrocardiography (EKG), and extended rhythm monitoring (ERM) in identifying CES sources, and also to propose a model for a rational cardiac work-up to identify patients with ischemic stroke who would benefit of anticoagulation, optimizing resources utilization without compromising its accuracy.

Methods

Studied sample

From a single tertiary teaching hospital, we included all consecutive patients between May, 2014 and April,2015 with clinical suspicion of stroke evaluated by the neurology team and included in a stroke registry database. The institutional review board approved the study and waived written informed consent.

Cardiac work-up

Patients with ischemic strokes were evaluated by the neurology team and managed according the institutional clinical protocol for etiology determination. This work-up includes an initial EKG, at least 24h of cardiac rhythm monitoring with telemetry, carotid Doppler scan for patients with anterior circulation infarction and computed tomography angiogram in selected cases. Blood lipid levels and syphilis serology are recommended for all patients. Holter monitoring is recommended for patients with an unestablished cause after initial investigation and with less than 24h of continuous rhythm monitoring. A transthoracic echocardiogram is recommended to all patients, and those younger than 55 years or with a high suspicion of cardioembolic source are also

considered for transesophageal echocardiogram. Additional tests are ordered on individual basis. Patients considered to have a likely cardioembolic source after the inpatient work-up were prescribed anticoagulants unless they had contraindications.

For this study, all patient medical records and diagnostic tests results were reviewed to define the presence of a cardioembolic source, based on currently used criteria.^{17,18} Patients with previously known anticoagulation indication due to a cardiologic condition, patients with prosthetic heart valves and those with previously diagnosed atrial fibrillation, were identified as having a clinically defined cardioembolic source.

Major EKG criteria for embolic stroke were the presence of AF or atrial flutter rhythms on the first EKG. Major ERM criteria was defined as any episode of atrial fibrillation or sustained supraventricular arrhythmias detected by telemetry, Holter or subsequent EKG during the inpatient period. The major echocardiographic criteria for cardioembolic source were the detection of AF or atrial flutter during the study, moderate or severe mitral stenosis, prosthetic cardiac valve, left ventricular systolic dysfunction (defined as diffuse hypokinesia and ejection fraction below 35% or wall motion abnormality associated with ejection fraction of less than 45%), or the identification of thrombus, vegetation or intracardiac mass. Transthoracic echocardiogram (TTE) and transesophageal echocardiogram (TEE) were included in the same echocardiography group as TTE was performed prior to every TEE.

Intermediate EKG risk criteria were defined as the presence of Q wave infarction, left ventricular hypertrophy, left atrial hypertrophy, intraventricular conduction delay, pacemaker rhythm, the presence of premature atrial beats and repolarization abnormalities.^{19,20} Echocardiographic intermediate risk criteria comprised aortic arch plaques, aortic valve or mitral valve calcification, atrial septal aneurysm or patent foramen ovale, findings associated with an increased embolic risk, but for which anticoagulation recommendation is not consensus.^{12,17,18}

Endpoint definition

The primary study endpoint was the definition of CES at hospital discharge according to the TOAST criteria² adjudicated by the neurology team, based on the best available clinical data and ancillary tests results.

Statistical Analysis

We described the prevalences of cardioembolic risk criteria for each cardiac modality. We subsequently calculated the prevalence of patients with major risk criteria for each cardiac test or investigation strategy among those defined as CES by neurology (sensitivity), the proportion of patients without major criteria among those without CES (specificity), and their respective positive and negative predictive values with confidence intervals.^{21,22} Fisher's exact test was used to compare the diagnostic properties of each individual investigation strategy against the complete cardiac work-up strategy, defined as the composite of clinical, EKG and echocardiogram criteria. We also modelled the diagnostic performance of an optimized investigation strategy with a conditional realization of downstream exams based on previous tests results. We then compared the accuracy of this optimized strategy with the complete cardiac work-up strategy with Fisher's exact test. We considered statistically significant differences with 1-sided $P < 0.05$ for strategies comparisons, while we considered significant a 2-sided $P < 0.05$ for the remaining associations. Data were analyzed using SPSS 17.0 and STATA 12.1 statistical packages.

Sample size was defined as a convenience sample of all consecutive patients evaluated during a 1-year period, which would include about 400 patients with ischemic stroke. We also assumed that we would detect a 25% prevalence of cardioembolic source after full investigation work-up and a 20% prevalence cardioembolic source if no formal investigation would be performed (a 5% difference between strategies), considering these assumptions, we would have a 65% power to identify that difference, assuming a 2-sided alpha error of 5%.

Results

During the study period, 501 patients were evaluated, mostly from the emergency department. After 121 exclusions, 380 patients (65 ± 13 years-old, 52% male) included in the study (**Figure 1**), 328 patients (86.3%) with stroke and 50 (13.2%) with transient ischemic attack. CES was adjudicated by the neurology team to 95 (25%) of the cases (**Table 1**). The prevalence of other TOAST categories were large vessel atherosclerosis (N= 77; 20.3%), small-vessel occlusion (N=38; 10%), other determined etiology (N=21; 5.5%), undetermined (N=128; 33.7%), and incomplete or non-reported TOAST classification (N= 21; 5.5%). **Table 1** shows that CES patients had a higher prevalence of known cardiovascular disease and previous use of anticoagulants compared to the remaining categories,. Anticoagulation was indicated for 90 (23.7%) patients, and 64 (16.9%) initiated anticoagulation before hospital discharge.

Cardiac workup findings

During hospitalization, 363 (95.5%) patients had EKG, 365 (96%) patients had an echocardiogram (85.3% transthoracic, and 14.2% transesophageal echocardiography), and Holter monitoring was necessary in 85 patients (24.4%) to complete the 24h ERM period.

Specific major and intermediate cardioembolic risk criteria for each exam modality are described in **Table 2** and the overall prevalence of major cardioembolic criteria for each modality or investigation strategy is demonstrated in **Figure 2**. In summary, EKG major criteria were present in 59 patients (16.3% of those who had an EKG), the majority being atrial fibrillation on initial EKG (47 patients) and by ERM in 14 patients. EKG intermediate risk criteria were identified in an additional 178 (49%) patients.

Among 65 patients with major echocardiographic criteria, 41 had AF, and all of them were also identified by the EKG. Twelve patients had prosthetic heart valve, and this was known by medical history and physical examination. Twenty-two of the remaining 24 patients with major echocardiographic major criteria in sinus rhythm(92%) had concomitant EKG intermediate risk criteria.

Diagnostic yield of cardiac diagnostic tests

Figure 3 shows the diagnostic performance of each test investigation strategy compared to the final diagnosis of CES adjudicated by neurology. The prevalence of positive findings to classify patients as CES based exclusively in clinical (38%; 95% CI: 29-48%) or in EKG findings (53%; 95% CI: 43-63%) were significantly lower when compared to the complete strategy (82%; 95%CI: 73-89; both $P<0.03$). The sensitivities of the strategies that included echocardiography were higher (between 71% and 79%), but none of these were statistically different when compared to the complete investigation (all $P>0.30$). On the other hand, the prevalence of major criteria was very low among those not classified as CES (between 3% and 8%), and did not differ among strategies (all $P>0.34$), demonstrating its high specificity.

Positive and negative predictive values (PPV and NPV), considering a pre-test probability of 25% (equivalent to the prevalence of CES in this cohort), are also shown in **Figure 3**. PPV in different strategies were not statistically different from the complete investigation, while NPV for isolated clinical or EKG criteria values were statistically lower than the complete investigation strategy.

Optimized cardiac investigation strategy

We also proposed a model of an optimized cardiac investigation strategy. In this strategy (**Figure 4**), we assumed that patients with a clinically defined indication for anticoagulation were

waived of additional testing, corresponding to 11.8% of the stroke patients. Among those deemed to be tested, those with major criteria on EKG or rhythm monitoring were assumed to have a CES (10.1% of the patients), while those with normal EKGs did not receive additional evaluation (39.3% of the patients). Only those with intermediate risk criteria on EKG were further evaluated with echocardiography, and 14.6% of these had major echocardiographic criteria for CES. This strategy reduced the necessity of an echocardiogram to about 56% of patients, without significantly impairing diagnostic performance when compared to the complete strategy (**Figure 5**).

Discussion

We found in this observational study that 25% of acute ischemic stroke patients were cardioembolic after inpatient etiologic work. A complete investigation strategy with clinical information, EKG and echocardiography was more accurate to identify a potential cardioembolic source than clinical information alone, but this complete investigation was not superior to a strategy with clinical data accompanied only by either an EKG OR an echocardiogram.

As in the literature²³, supraventricular arrhythmia was responsible for most anticoagulation indications in our study, corresponding to 58 of the 90 anticoagulated patients. These arrhythmias were detected by EKG and by echocardiography in the same patients, partly explaining the lack of statistical difference between strategies. Among those without arrhythmia there were 24 patients with and 22 of 24 patients (92%) major echocardiography criteria had also intermediate risk findings on EKG, suggesting that EKG could be used as an gatekeeper for echocardiography in this scenario.

Transthoracic echocardiography has been shown in some studies to have a low yield in unselected stroke patients²⁴ and is sometimes a cause to postpone hospital discharge when imaging services capacity is limited. Cost-effectiveness studies tested the role of echocardiography in this setting^{25,26}, but these strategies, particularly the ones with TTE, were not fully translated to clinical

practice. We proposed a strategy, that, using clinical information and EKG results would spare approximately half of the transthoracic echocardiograms indications, without significantly compromising clinical management. We cannot guarantee that this is the most efficient strategy in this setting, but this finding highlights the importance of critically assessing alternatives. External validation in other settings and populations would be important to corroborate this strategy, and its cost-effectiveness may be sensitive to the wide variation in exams costs.

We did not investigate the diagnostic accuracy of this optimized strategy in ischemic stroke categories beyond embolic stroke. The recently proposed definition of embolic stroke of undetermined source (ESUS),²⁷ suggests that a substantial proportion of cryptogenic stroke are actually cardioembolic, mostly attributed to intermittent unrecognized AF or to its common causes (ESUS),^{27,28} this definition could preclude a more extensive cardiac diagnostic workup, as these patients would benefit from anticoagulation regardless exams results. However, recent randomized clinical trials testing different direct anticoagulants in ESUS patients failed to demonstrate reduction in recurrent stroke.^{29,30} These recent findings reinforce that an adequate diagnostic cardiac workup is still necessary to identify embolic sources.

It should be noted that endpoint ascertainment (CES) was not blinded to the assessment of exposure (cardiovascular testing findings), which could artifactually inflate the accuracies. This limitation is inherent to the observational retrospective nature of data, and only could be mitigated in a randomized clinical trial. Ideally, we would prefer to observe the outpatient incidence of recurrent stroke in this population, however, this was not possible in this cross-sectional investigation, and follow-up adherence in this population is variable. Another limitation is how to define the specific findings and characteristics that should be considered causal of a cardioembolic source. To minimize the impact of these discrepancies, we used the criteria suggested from recent guidelines to define high risk cardioembolic features.^{17,18}

Of note, our objective is to define the role of additional testing for implementation of stroke secondary prevention measures, not precluding the use of cardiac tests to specific evaluation of structural and functional characteristics in symptomatic patients, as in heart failure or in the management of newly diagnosed atrial fibrillation.

Conclusions

We found that 25% of acute stroke patients presented a likely cardioembolic source, and 82% of them had major cardioembolic source findings identified by inpatient cardiac workup. However, there was a substantial overlap of patients identified by EKG and echocardiography, as the majority were classified as cardioembolic source due to atrial fibrillation. To reinforce the necessity of rational use of medical resources, particularly in limited settings, we modeled a strategy to identify cardioembolic stroke that could permit the decision about anticoagulation without the necessity of echocardiograms during inpatient cardiac workup in about half of ischemic stroke patients.

Acknowledgments: Authors acknowledge all study participants, and the medical and hospital staff for their invaluable dedication in supporting patients and their agreement with institutional clinical protocols.

References

1. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke J Cereb Circ* 2001; 32: 2735–2740.

2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
3. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke J Cereb Circ* 2007; 38: 2979–2984.
4. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke J Cereb Circ* 2010; 41: 1579–1586.
5. Desai JA, Abuzinadah AR, Imoukhuede O, et al. Etiologic classification of TIA and minor stroke by A-S-C-O and causative classification system as compared to TOAST reduces the proportion of patients categorized as cause undetermined. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2014; 38: 121–126.
6. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–2566.
7. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–1316.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
9. Geraghty O, Korompoki E, Filippidis FT, et al. Cardiac diagnostic work-up for atrial fibrillation after transient ischaemic attacks in England and Wales: results from a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2016; 6: e012714.

10. Loftspring MC, Kissela BM, Flaherty ML, et al. Practice Patterns for Acute Ischemic Stroke Workup: A Longitudinal Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*; 6. Epub ahead of print 23 June 2017. DOI: 10.1161/JAHA.116.005097.
11. Meenan RT, Saha S, Chou R, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of echocardiography and carotid imaging in the management of stroke. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002; 1–10.
12. Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke J Cereb Circ* 2014; 45: 1248–1257.
13. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033–1042.
14. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 2381–2389.
15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110.
16. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e259–e281.
17. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 461–476.
18. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 1–42.

19. He J, Tse G, Korantzopoulos P, et al. P-Wave Indices and Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 2066–2072.
20. Kohsaka S, Sciacca RR, Sugioka K, et al. Additional impact of electrocardiographic over echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy for predicting the risk of ischemic stroke. *Am Heart J* 2005; 149: 181–186.
21. Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 763–770.
22. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2 edition. New York: Wiley-Interscience, 1981.
23. Rana BS, Monaghan MJ, Ring L, et al. The pivotal role of echocardiography in cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: i25–i31.
24. Sansoy V, Abbott RD, Jayaweera AR, et al. Low yield of transthoracic echocardiography for cardiac source of embolism. *Am J Cardiol* 1995; 75: 166–169.
25. McNamara RL, Lima JA, Whelton PK, et al. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 775–787.
26. Meenan RT, Saha S, Chou R, et al. Cost-Effectiveness of Echocardiography to Identify Intracardiac Thrombus among Patients with First Stroke or Transient Ischemic Attack. *Med Decis Mak* 2007; 27: 161–177.
27. 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: 429–438.
28. Saver JL. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2065–2074.
29. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191–2201.

30. Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906–1917.

Table 1. Baseline characteristics of consecutive acute ischemic stroke patients included in the study

| | All patients (n = 380) | Cardioembolic (n = 95) | Other etiologies (n = 285) |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Patient characteristics | | | |
| Age | 64.8 ±13.2 | 68.0 ±14.1 | 63.8 ±12.9 |
| Male sex | 197 (51.8) | 52 (54.7) | 145 (50.9) |
| White | 313 (82.4) | 85 (89.5) | 228(80) |
| Smoker | 144 (37.9) | 31(32.6) | 113(39.6) |
| Medical history | | | |
| Previous Stroke | 102 (26.8) | 26 (27.4) | 76 (26.7) |
| Hypertension | 309 (81.3) | 75 (78.9) | 234 (82.1) |
| Atrial Fibrillation | 28 (7.4) | 26 (27.4) | 2 (0.7)** |
| Coronary Heart Disease | 53 (13.9) | 21 (22.1) | 32 (11.2)** |
| Heart Failure | 35 (9.2) | 26 (27.4) | 9 (3.2)** |
| Prosthetic Heart Valve | 11 (2.9) | 7 (7.4) | 4 (1.4)** |
| Previous Medications | | | |
| Warfarin | 24 (6.3) | 17 (17.9) | 5 (1.8)** |
| Direct anticoagulants | 2 (0.5) | 2 (0.7) | 0 (0) |
| Aspirin | 144 (37.9) | 39 (41.1) | 105 (36.8) |
| Clopidogrel | 15 (3.9) | 3 (3.2) | 12 (4.2) |
| Anticoagulation | | | |
| Recommended after stroke | 90 (23.7) | 73 (76.8) | 17 (6.0) ** |
| Initiated upon discharge | 64 (16.8) | 49 (51.6) | 15 (5.3) ** |

* P<0.05 ** P<0,01

Table 2. Prevalence of specific cardioembolic findings in electrocardiogram, rhythm monitoring and echocardiogram in acute ischemic stroke patients (N=380)

| | Patients (%) |
|---|--------------|
| Electrocardiogram (EKG) and extended rhythm monitoring | |
| <i>Major criteria on EKG or ERM</i> | |
| Atrial fibrillation or atrial flutter | 47 (13.0) |
| Atrial fibrillation on extended rhythm monitoring or subsequent | 9 (2.4) |
| Atrial fibrillation or supraventricular arrhythmia on Holter* | 5 (5.8) |
| <i>Intermediate risk criteria on EKG</i> | |
| Q wave | 15 (4.1) |
| Left ventricular hypertrophy | 88 (24.4) |
| Left atrial hypertrophy | 44 (12.2) |
| Intraventricular conduction delay | 81 (22.5) |
| Pacemaker rhythm | 5 (1.4) |
| Transthoracic Echocardiogram | |
| <i>Major criteria on transthoracic echocardiogram</i> | |
| Atrial fibrillation/flutter | 41 (12.8) |
| Global or regional left ventricular systolic dysfunction | 27 (7.1) |
| Prosthetic heart valve | 12 (3.7) |
| Thrombus | 6 (1.9) |
| Mass/vegetation | 1 (0.3) |
| <i>Intermediate risk criteria on transthoracic echocardiogram</i> | |
| Aortic valve calcification | 38 (11.7) |
| Mitral valve fibrocalcification | 94 (29) |
| Atrial septal aneurism | 32 (9.9) |
| Patent foramen ovale | 5 (1.5) |
| Transesophageal Echocardiogram* | |
| <i>Major criteria on transesophageal echocardiogram</i> | |
| Atrial fibrillation/flutter | 2 (3.8) |
| Thrombus | 3 (5.6) |
| Mass/vegetation | 1 (1.9) |
| <i>Intermediate risk criteria on transesophageal echocardiogram</i> | |
| Atrial septal aneurism | 12 (22.2) |
| Patent foramen ovale | 11 (20.4) |
| Global or regional left ventricular systolic dysfunction | 4 (7.4) |
| Complex aortic plaques | 2 (3.8) |

* prevalences among patients submitted to the respective test: Holter N=85; TEE N=54

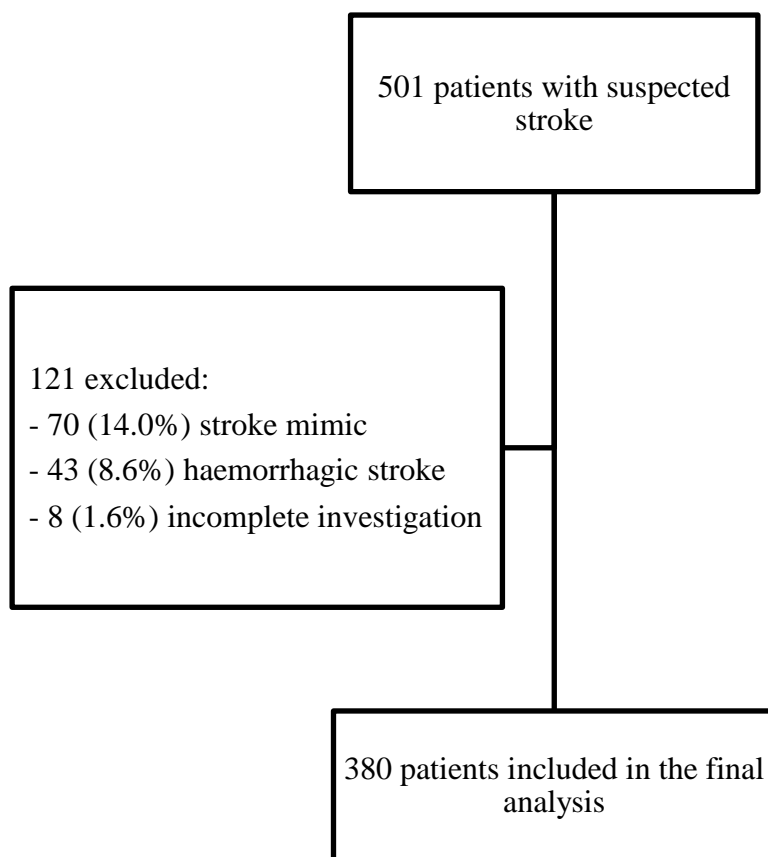
Figure 1

Figure 2

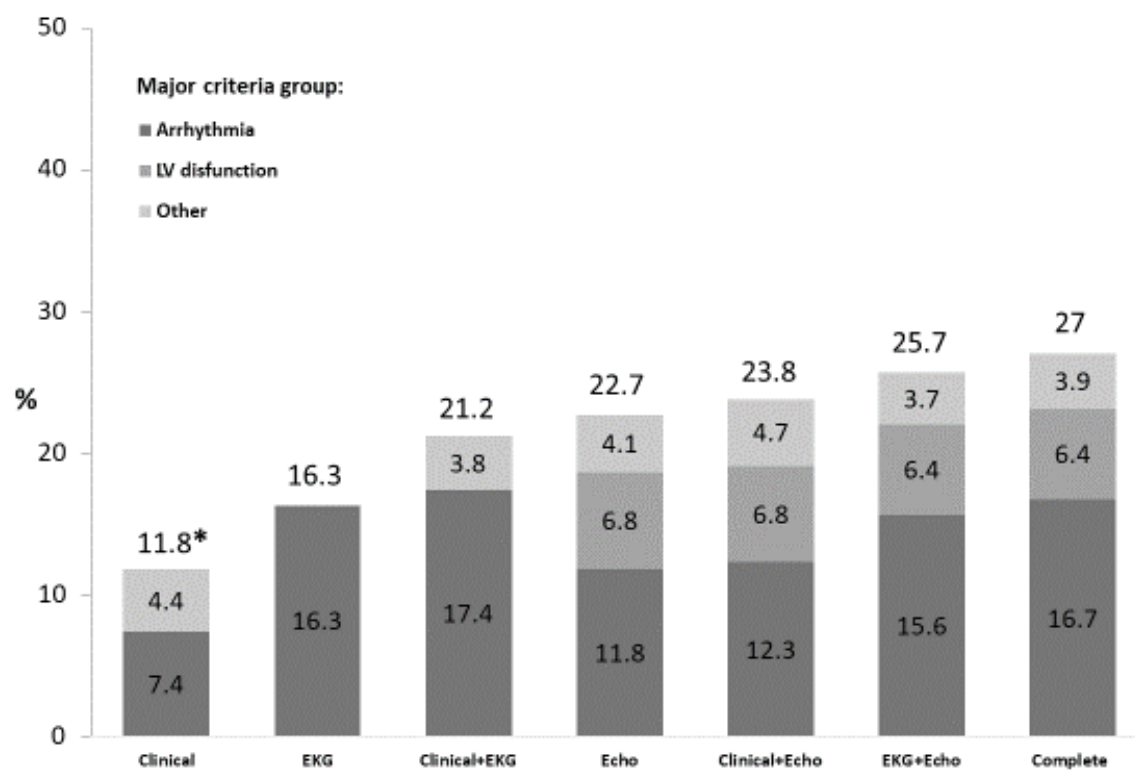


Figure 3

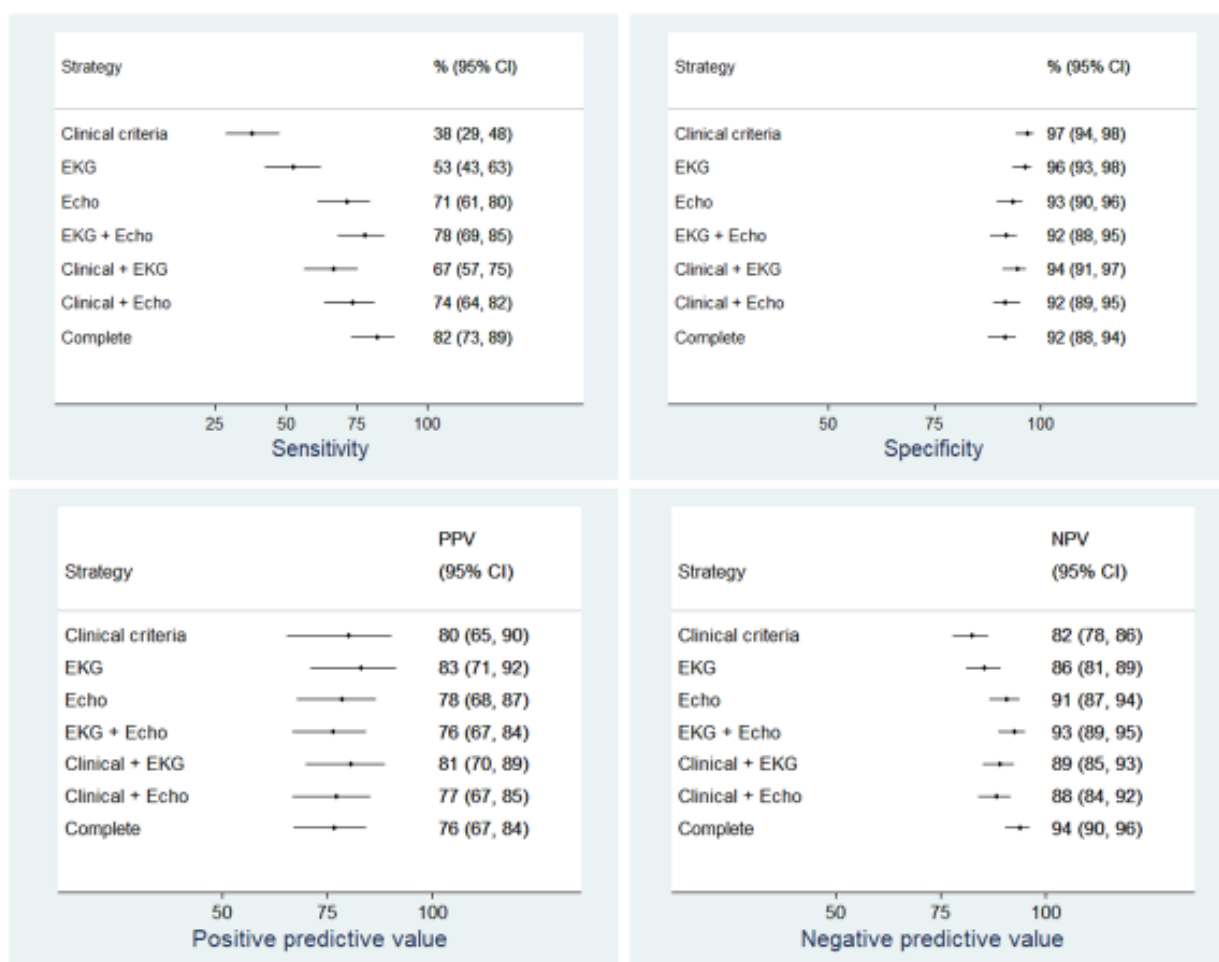


Figure 4

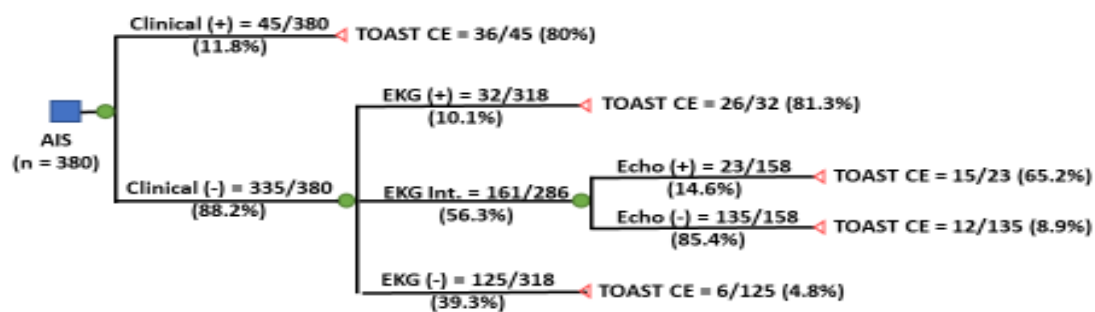
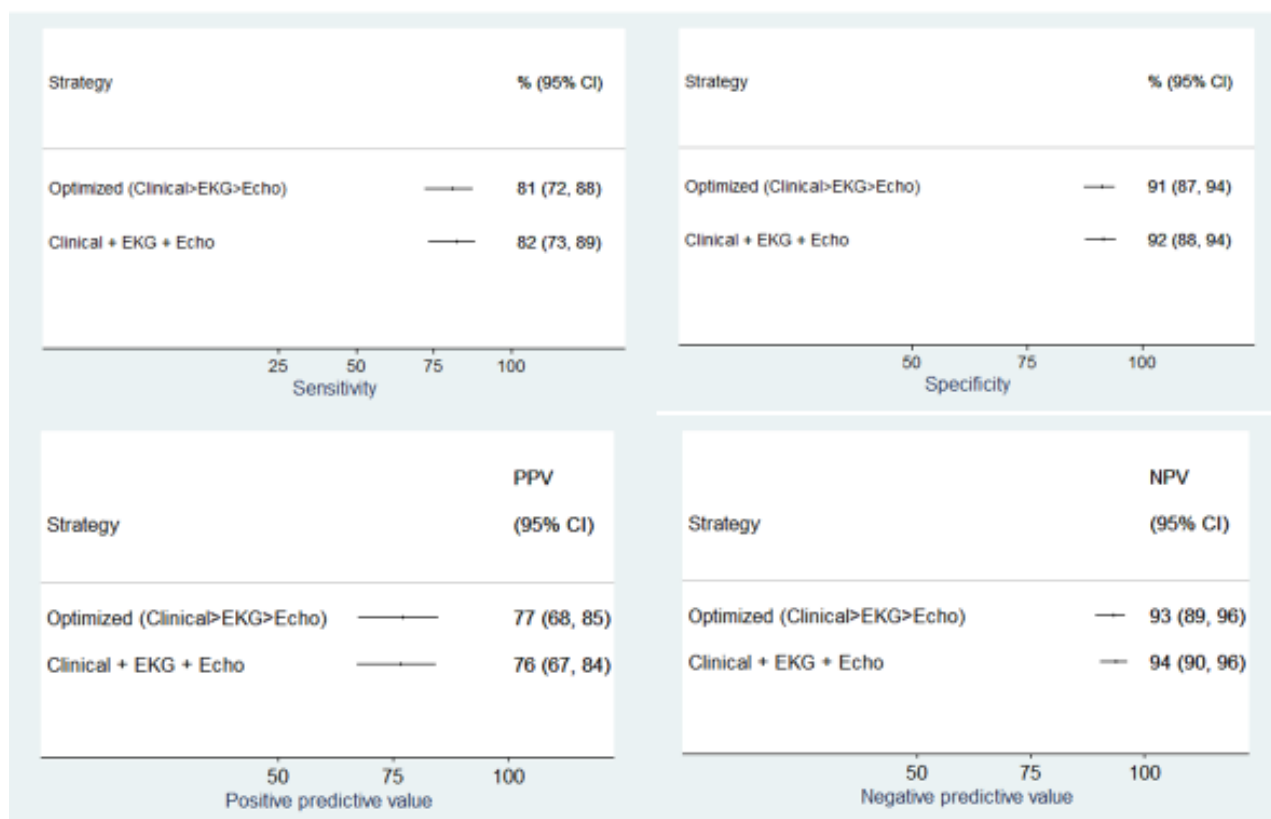


Figure 5



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho abordamos situação clínica prevalente de grande impacto para o sistema de saúde e para os pacientes acometidos cujo manejo, principalmente no que tange a investigação de sua etiologia, ainda está longe de ser consensual. Isso se deve, como visto, à baixa qualidade da literatura que embasa estas recomendações, permeada por vieses, com achados frequentemente contraditórios.

Realizamos estudo transversal retrospectivo avaliando a investigação cardiológica realizada, seus achados associados com alto risco de fonte cardioembólica e sua relação com a prescrição ou indicação de anticoagulação à alta. Optamos pelo uso de prescrição ou anticoagulação como desfecho substituto para classificação AVC de fonte cardioembólica por exprimir melhor o objetivo prático final da investigação: a redução do risco de recorrência através da adequação da prevenção secundária. A classificação como TOAST cardioembólico quando avaliada através da revisão de prontuário, mostrou-se desfecho de pior qualidade, com grande proporção de pacientes sem classificação descrita. Com isso houve um pequeno número de casos falso-negativos, anticoagulados por causas que não a detecção de fonte cardioembólica ou que não preenchiam nossos critérios para tal, baseados nas mais recentes diretrizes; entretanto, grande parte desses teriam indicação de anticoagulação independentemente do resultado da investigação de fonte cardioembólica.

Encontramos 27% dos pacientes com achados compatíveis com fonte cardioembólica e 23,7% dos pacientes anticoagulados, proporção concordante com a de AVCs cardioembólicos na literatura. Houve grande proporção de pacientes anticoagulados devido ao diagnóstico de fibrilação atrial: arritmia foi o motivo da anticoagulação em quase dois terços dos pacientes (58/90) e foi identificada de maneira simultânea no ECG e no ecocardiograma, aproximando o rendimento das estratégias. Propusemos estratégia que utilizava alterações intermediárias no ECG como

triagem, o que reduziu necessidade de ecocardiograma à metade da amostra, sem afetar o desempenho diagnóstico. No contexto atual de restrição de recursos já escassos, estratégias de utilização racional dos serviços é bem-vinda. Futuros estudos validando esta estratégia, com maior poder e idealmente em populações distintas, são necessários para sua adoção, mas os dados aqui descritos corroboram a ideia de que há espaço para a seleção mais criteriosa na realização da investigação cardiológica do AVC.

A realização do ecocardiograma, aspecto mais contencioso da investigação, acrescentou pouco na investigação destes pacientes para fontes cardioembólicas de maior risco. Uma hipótese para os achados ecocardiográficos previamente descritos na literatura mais frequentemente em pacientes com AVC e sugeridos como causa do evento (calcificação mitral ou aórtica, alterações do átrio esquerdo), é que talvez se trate de marcadores de uma doença sistêmica que possa envolver também fibrilação atrial e culmine em AVC.

Nosso objetivo foi investigar o papel do ecocardiograma e da detecção de arritmia supraventricular na identificação de fonte cardioembólica. Há limitações importantes a serem consideradas. Primeiro, o caráter retrospectivo dos dados; para responder à pergunta com melhor qualidade, um estudo de coorte ou mesmo um ensaio clínico randomizando pacientes para uma ou outra estratégia seria o ideal. Segundo, foi usado desfecho substituto de prescrição de anticoagulação, quando a melhor estratégia – fora do alcance desse trabalho – seria acompanhar estes pacientes para avaliar a recorrência. Não verificamos a qualidade da classificação das outras etiologias de AVC e não incluímos na consideração sobre a indicação dos exames outros motivos para sua realização além da investigação de fonte cardioembólica.

Dentre os desenvolvimentos em curso sobre o tópico, a recente publicação de trabalhos que mostraram benefício de procedimento para oclusão percutânea de FOP com prótese na recorrência de AVC criptogênico quando comparado a antiagregante plaquetário tem potencial de, se se confirmar principalmente em comparação com anticoagulantes, alterar o manejo e a investigação

desses pacientes, particularmente aqueles mais jovens em que embolia paradoxal é mecanismo mais provável.

A investigação em curso sobre o benefício de novos anticoagulantes em pacientes com AVC embólico de fonte desconhecida também poderá alterar o tratamento e a estratégia de investigação deste subgrupo de pacientes.

No futuro, estudos de coorte de base populacional ou mesmo ensaio clínico randomizando estratégias de investigação e seu efeito na prevenção de recorrência poderão dirimir as dúvidas que ainda persistem sobre o papel da investigação cardiológica no AVC isquêmico.

MATERIAL SUPLEMENTAR: Estudos que avaliaram uso de ecocardiograma no AVC isquêmico.

| Estudo | Ano | N | Idade (média) | Desenho do estudo | População | Fator / Intervenção | Desfechos | Aumento do risco | OBS |
|-------------------------------|------|-----|---------------|-------------------|--|---------------------|--|------------------|---|
| Greenland et al ⁷⁷ | 1981 | 95 | 69,6 | Transversal | Pacientes consecutivos com doença cerebrovascular isquêmica aguda | ETT | Alt. Contratilidade Segmentar: 27% Calcificação Anel Mitral: 11% Esclerose Válvula.Aórtica: 33% Prolapso Mitral: 1% Trombo em VE: 2% | ND | Estudo descritivo de achados |
| Bergeron et al ⁷⁸ | 1981 | 184 | 59 | Transversal | Pacientes consecutivos, não selecionados, com eventos cerebrais agudos | ETT | EI/Vegetações: 1,5% Prolapso Mitral: 1% | ND | Publicação submetida com carta no <i>New England Journal of Medicine</i> |
| Come et al ⁷⁹ | 1983 | 280 | 66 | Transversal | Pacientes encaminhados para ecocardiograma com a possibilidade de fonte cardíaca para embolia | ETT | Aneurisma de VE: 7% Cardiopatia Reumática: 3,5% Dilatação do AE: 23% Disfunção de VE: 6% EI/Vegetações: 2% Prolapso Mitral: 2% Prótese Valvular: 3% Trombo em AE: 0% Trombo em VE: 2% Tumor: 0% | ND | Estudo descritivo de achados |
| Good et al ⁸⁰ | 1986 | 65 | 63 | Transversal | Pacientes consecutivos com eventos cerebrais isquêmicos recentes | ETT | Alt. Contratilidade Segmentar: 18% Aneurisma de VE: 0% Calcificação Anel Mitral: 7,5% Dilatação do AE: 27% Dilatação do VE: 20% EI/Vegetações: 0% Estenose Mitral: 0% Prolapso Mitral: 1,5% Trombo em AE: 1,5% Trombo em VE: 0% | ND | Separados em emboligênicos (Trombo em AE e PVM) e possivelmente emboligênicos (demais) |
| Biller et al ⁸¹ | 1986 | 96 | 33,3 | Transversal | Pacientes jovens hospitalizados com infarto cerebral agudo não hemorrágico que realizaram ecocardiograma | ETT | Cardiopatia Reumática: 5% Disfunção de VE: 4% EI/Vegetações: 3% FOP: 1% Prolapso Mitral: 2% Prótese Valvular: 2% Shunt: 5% | ND | Separados em casos clinicamente suspeitos de embolia e não suspeitos |
| Cujec et al ⁸² | 1991 | 63 | 63 | Transversal | Pacientes com acidente cerebrovascular encaminhados para ecocardiograma por neurologista | ETT + ETE | Alt. Contratilidade Segmentar: 9,5% ASIA: 3% Calcificação Anel Mitral: 1,5% EI/Vegetações: 1,5% Estenose Mitral: 4,8% FOP: 3% Trombo em VE: 6% | ND | Separados em grupos de AVC por cardioembolia ou não pela clínica. Achados são para maior proporção (ETT ou ETE) |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|------|----|-------------|--|-----------|--|---|--|
| de Belder et al ⁸³ | 1992 | 131 | 55 | Transversal | Pacientes consecutivos com evento isquêmico neurológico recente que foram encaminhados para ecocardiograma | ETT + ETE | Alt. Contratilidade Segmentar: 7% Cardiopatia Reumática: 8% EI/Vegetações: 1% FOP: 20,5% Hipertrofia do VE: 11,5% Prolapso Mitral: 7,5% | ND | Separa achados por doença, misturando definições |
| Comess et al ⁸⁴ | 1994 | 145 | 61 | Coorte | Pacientes consecutivos com novo evento neurológico isquêmico | ETE | ASIA: 21% Contraste Espontâneo: 16% Mixoma: 2% Shunt (FOP ou CIA): 23% Trombo em AE: 3% Trombo em VE: 1% | Identificado aumento da taxa de recorrência de AVC com ASIA (14,4 vs 6,9/100 pessoas-ano, p = 0,046). Sem diferença significativa para shunt (p = 0,12), trombo em AE (p = 0,5) ou qualquer alteração no ETE (p = 0,15) | Realizado seguimento 1 ano após coleta com revisão de prontuário |
| Sansoy et al ⁷⁵ | 1995 | 1010 | 67 | Transversal | Pacientes consecutivos com acidentes cerebrovasculares que fizeram ecocardiograma para excluir fonte cardioembólica. Grupo controle de 325 pacientes submetidos a ETT por outro motivo | ETT | CIA: 0,3% EI/Vegetações: 2% Trombo em AE: 0,3% Trombo em VE: 4,8% | Não houve diferença na prevalência de achados sugestivos de fonte cardioembólica entre casos e controles | Resultados positivos alteraram terapia em apenas 2% dos casos |
| Leung et al ⁴⁸ | 1995 | 824 | 63 | Transversal | Pacientes consecutivos encaminhados para ETE com diagnóstico de AVC, AIT ou embolia sistêmica | ETT + ETE | ASIA: 1% CIA: 1% Contraste Espontâneo: 26% Disfunção de VE: 18% EI/Vegetações: 1% FOP: 13% Placa aórtica complexa: 13% Prótese Valvular: 6% Trombo em AE: 7% | ND | Separados em grupo A (ETT normal e ritmo sinusal) e B (demais) |
| Warner e Momah ⁸⁵ | 1996 | 106 | 66 | Transversal | Pacientes com AVC ou AIT encaminhados para ETE | ETE | ASIA: 4,7% CIA: 1% Contraste Espontâneo: 12% EI/Vegetações: 1% FOP: 6,6% Placa aórtica: 9,4% Prolapso Mitral: 6,6% Trombo em AE: 2% | Identificação de fonte cardioembólica maior em pacientes com FA do que sem FA (53 vs 28%, p < 0,001) | |
| Labovitz AJ. ⁸⁶ | 1999 | 242 | 60 | Coorte | Pacientes que realizaram ETE devido a AVC ou AIT | ETE | ASIA: 11% Contraste Espontâneo: 18% Disfunção de VE: 24% Fibrilação Atrial: 22% FOP: 16% Placa aórtica: 40% Placa aórtica complexa: 4% Trombo intracardíaco: 9% | Não houve diferença na recorrência de AVC em pacientes com e sem trombo em ETE, mas houve maior mortalidade no com trombo detectado (19% vs 6%, p < 0,01). Sem diferença em | Estudo de coorte com reavaliação por contato telefônico após evento inicial em que foi realizado ETE |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------|------|-----|------|---------------|--|--------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | | | recorrências em pacientes com ou sem contraste espontâneo, ASIA ou placas aórticas (p > 0,09) | |
| Strandberg et al. ⁸⁷ | 2002 | 441 | 63 | Transversal | Pacientes consecutivos com AIT ou AVC isquêmico | ETT seguido de ETE | Aneurisma de VE: 2,3 ASIA: 4,5% Calcificação Anel Mitral: 1,8% Contraste Espontâneo: 4,5% Disfunção de VE (FE<35%): 3,6% Esclerose Válvula.Aórtica: 1,4% Estenose Mitral: 0,2% FOP: 15,2% Placa aórtica: 16,6% Prolapso Mitral: 4,8% Trombo aórtico: 3,6% Trombo em AE: 5,3% Trombo em VE: 0,5% | Pacientes com FA com maior chance de ter identificado achado de risco maior para fonte cardioembólica: OR 6,8 [IC 95% 3,5-13,3], p < 0,001 | Excluindo FA, ETE achou 5% de pacientes com achados de alto risco |
| Vitebskiy et al. ⁸⁸ | 2005 | 491 | 75,5 | Caso-controle | Pacientes consecutivos com mais de 65 anos com AVC ou AIT que foram submetidos a ETE para excluir fonte cardioembólica. Grupo controle com 252 pacientes | ETE | Casos: ASIA: 5,3% ASIA+ FOP: 2,2% Contraste Espontâneo: 13,3% FOP: 14,5% Placa aórtica complexa: 5,7% Placa aórtica séssil: 27,4% Trombo em AE: 0,8% Trombo em VE: 0,2% Controles: ASIA: 2% ASIA+ FOP: 1,2% Contraste Espontâneo: 10,7% FOP: 19,4% Placa aórtica complexa: 3,2% Placa aórtica séssil: 14,3% Trombo em AE: 0% Trombo em VE: 0% | Comparando casos (com AVC) e controles (sem AVC), ocorreu diferença na OR de placa aterosclerótica séssil em arco aórtico (OR = 2,25 [IC 95% 1,5-3,38], p < 0,05) e ASIA (OR = 2,76 [IC 95% 1,05-7,18], p < 0,05) | Realizada comparação com 252 controles pareados por idade, sexo e momento de análise. Pacientes submetidos a ETE por outras indicações serviram como controle |
| de Abreu et al. ⁸⁹ | 2005 | 435 | 73,6 | Transversal | Pacientes enviados para ETT com AVC e ritmo sinusal | ETT | Alt. Contratilidade Segmentar: 6,2% Dilatação do VE: 19,1% Disfunção de VE (FE<35%): 3,7% Disfunção de VE + Alt. Contratilidade Segmentar: 2,1% Estenose Mitral: 2,1% Massa Intracardíaca: 0,5% Prótese Valvular: 0,2% | ND | Apenas pacientes sinusais no ETT ou em ECG prévio |
| Dawn et al. ⁹⁰ | 2006 | 234 | 61 | Transversal | Pacientes consecutivos encaminhados para ETE por potencial fonte cardíaca | ETE (após ETT não-diagnóstico) | ASIA: 6% CIA: 1% Contraste Espontâneo: 6% EI/Vegetações: 8,5% Excrescências: 16% | ND | Todos pacientes tinham ETT sem particularidades ou dúvida para potencial fonte |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------|------|-----|------|-------------|--|---------------------------|--|---|--|
| | | | | | | | FOP: 17,5% Mixoma: 0,4% Placa aórtica complexa: 20% Trombo em AE: 4% Trombo em VE: 2,5% | | cardioembólica. Foram separados em AVC, AIT e embolia periférica |
| de Bruijn et al ⁹¹ | 2006 | 231 | ND | Transversal | Pacientes consecutivos com AVC sem causa definida | ETT seguido de ETE | ETT: ASIA: 2% Calcificação Anel Mitral: 2% Contraste Espontâneo: 1% Esclerose Válvula.Aórtica: 3% FOP: 1% Placa aórtica simples: 1% Prolapso Mitral: 2% Trombo em AAE: 1% Trombo em VE: 1% ETE: ASIA: 3% Contraste Espontâneo: 2% FOP: 5% Placa aórtica simples: 30% Trombo em AAE: 16% Trombo em AE: 1% | A diferença nas proporções de fontes cardíacas em favor de ETE foi significativa tanto em ≤ 45 anos (10/39, $p < 0,002$) quanto em > 45 anos (80/192, $p < 0,004$) | Fatores de risco maiores com indicação absoluta para anticoagulação oral foram detectados em 20% dos pacientes (46/231), e 16% (38/231) destes foram identificados apenas no ETE |
| Harloff et al ⁹² | 2006 | 503 | 62,2 | Transversal | Pacientes admitidos em unidade de AVC por isquemia cerebral aguda | ETT seguido de ETE | ASIA: 0,9% ASIA+ FOP: 9,9% Contraste Espontâneo: 2,5% EI/Vegetações: 0% FOP: 11,8% Mixoma: 0% Placa aórtica complexa: 11,8% Placa aórtica simples: 41% Trombo aórtico: 6,1% Trombo em AAE: 0,5% | ND | Separados em grupo 1 (se etiologia determinada sem ETE), grupo 2 sem etiologia após investigação inicial e grupo 3 se contraindicação a ACO |
| Wolber et al ⁹³ | 2007 | 775 | ND | Transversal | Pacientes encaminhados para ecocardiograma conforme protocolo por AVC ou AIT | ETT seguido ou não de ETE | Aneurisma de VE: 0,6% ASIA: 4% ASIA+ FOP: 3% EI/Vegetações: 0,3% FE < 35%: 0,5% Fibrilação Atrial: 7% FOP: 6% Placa aórtica complexa: 1,2% Trombo intracardíaco: 1,5% Tumor: 0,4% | ND | Estratificado por idades |
| Douen et al. ⁹⁴ | 2007 | 142 | ND | Transversal | 200 pacientes com AVC ou AIT (142 com ecocardiograma) | ETT | FE < 40%: 4% | ND | Nenhum achado de CIA, FOP, ASIA |
| Strandberg et al. ⁹⁵ | 2008 | 441 | ND | Transversal | Pacientes consecutivos não selecionados com AVC isquêmico | ETT seguido de ETE | Aneurisma de VE: 4% ASIA: 14,9% Calcificação Anel Mitral: 2,1% Contraste Espontâneo: 1,5% Disfunção de VE (FE<45%): 2,7% | Pacientes com risco clínico para AVC tiveram mais achados sugestivos de fonte cardioembólica no | Estratificado em 5 categorias: com FA, sinusal maior ou menor de 50 anos, e com estenose de |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|------|------|-------------|---|--------------------|--|---|--|
| | | | | | | | <p>El/Vegetações: 0% Esclerose Válvula.Aórtica: 1,5% Estenose Mitral: 0,3% Fibrilação Atrial: 14% FOP: 44% Mixoma: 0% Placa aórtica: 14% Prolapso Mitral: 4,8% Trombo aórtico: 4,2% Trombo em AAE: 5,5% Trombo em AE: 0% Trombo em VE: 0,3%</p> | ETE (OR = 7,3 [IC 95% 1,0–54,5], p = 0,024) | carótida maior ou menor de 50 anos |
| de Abreu et al. ⁹⁶ | 2008 | 84 | 58 | Transversal | Pacientes com AVC encaminhados a ETT e ETE simultaneamente | ETT seguido de ETE | <p>ASIA: 11,9% ASIA+ FOP: 2,4% Contraste Espontâneo: 1,2% FOP: 3,6% Placa aórtica complexa: 27,4% Trombo intracardíaco: 9,3%</p> | ND | Considerou todos achados sugestivos de anticoagulação e encontrou indicação de anticoagulação em 32,1% dos pacientes submetidos a ecocardiograma |
| Khan et al. ⁹⁷ | 2008 | 278 | 60,4 | Transversal | Pacientes consecutivos com AVC que tinham ecocardiograma | ETT | <p>Alt. Contratilidade Segmentar: 7,6% Dilatação do AE: 5,4% Dilatação do VE: 1,8% Disfunção de VE leve: 7,6% Disfunção de VE moderada: 6,1% Disfunção de VE grave: 5,4% Estenose Mitral: 2,9% Prótese Valvular: 1% Trombo em VE: 1,5%</p> | ND | Achados sugestivos de embolia em apenas 15,5% por TOAST |
| Ahmad et al. ⁹⁸ | 2010 | 305 | 69 | Transversal | Pacientes admitidos em unidade de AVC | ETT e/ou ETE | <p>Contraste Espontâneo: 1,3% Disfunção de VE: 5,2% El/Vegetações: 1,6% FOP: 4,6% Placa aórtica: 0,7% Prótese Valvular: 3,6% Trombo intracardíaco: 0,7%</p> | Presença de fator de risco de doença cardíaca aumentou chance de detecção de alteração em ETE: OR 1,87 [IC 95% 1,31-2,67] para cada fator adicional | Incluiu pacientes com AVCH. Comparou ETT com ETE: rendimento diagnóstico 12 vs 40%. Ecocardiograma mudou manejo em apenas 5% |
| Cho et al. ⁹⁹ | 2010 | 1833 | 63 | Transversal | Pacientes de registro de AVC encaminhados consecutivamente para ETE | ETE | <p>Alt. Contratilidade Segmentar: 0,5% ASIA: 0,5% Calcificação Anel Mitral: 0,2% CIA: 0,3% Contraste Espontâneo: 1,8% Dilatação do VE: 0,5% El/Vegetações: 0,2% Estenose Mitral: 0,1% FOP: 12,2% Mixoma: 0,2% Prolapso Mitral: 0,2%</p> | ND | Excluídos pacientes com arritmia. 1,4% dos pacientes com indicação de anticoagulação |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|------|------|-------------|---|---------------------------|---|---|---|
| | | | | | | | Trombo em AE: 0,5% Trombo em VE: 0,4% | | |
| Young e Benesch ¹⁰⁰ | 2011 | 287 | 59 | Transversal | Pacientes com primeiro AVC submetidos a ETE | ETE | ASIA: 2,4% ASIA+ FOP: 5,6% Contraste Espontâneo: 4,2% EI/Vegetações: 0,7% FOP: 17,8% Outros: 4,9% Placa aórtica complexa ou móvel: 11,1% Placa aórtica simples: 40,8% Trombo intracardíaco: 3,1% | Achado de alto risco em ETE associado a mudança no manejo com OR = 3,22 [IC 95% 1,64-6,34], p < 0,001 | |
| Yaghoubi et al. ¹⁰¹ | 2011 | 405 | 64,5 | Transversal | Pacientes com AVC isquêmico que realizaram ETT e ETE | ETT + ETE | ASIA + FOP: 4,4% Cardiopatía Reumática: 1% Contraste Espontâneo: 6,7% EI/Vegetações: 0% FE < 30%: 11,9 Miocardiopatía dilatada: 0,7% Mixoma: 0,2% Placa aórtica complexa: 11,9% Trombo em AE ou AAE: 2,5% Trombo em VE: 5,4% | Na classificação CCS, usando dados de ETT, 44,2% (179/405) dos pacientes tinham AVC criptogênico, comparado com 29,1% (118/405) quando combinados resultados de ETT e ETE (p = 0,001) | |
| Zhang et al. ¹⁰² | 2012 | 186 | 62,9 | Transversal | Pacientes consecutivos admitidos por AVC que realizaram ecocardiograma | ETT e/ou ETE | ASIA: 0,5% ASIA+ FOP: 2,2% Calcificação Anel Mitral: 1,1% Contraste Espontâneo: 0,5% EI/Vegetações: 1,1% FE < 35%: 8,1% FOP: 1,6% Mixoma: 0% Placa aórtica complexa: 1,1% Prolapso Mitral: 2,2% Trombo em AE ou AAE: 2,2% Trombo em VE: 1,1% | ND | |
| Khariton et al. ¹⁰³ | 2014 | 1458 | ND | Transversal | Pacientes internados por AVC submetidos a ETE | ETE | Aneurisma de VE: 0,1% Disfunção de VE: 0,5% EI/Vegetações: 1,4% FOP: 11,9% Massa em AE: 0,1% Placa aórtica: 1% Trombo aórtico: 0,2% Trombo em AAE: 0,5% Trombo em marcapasso: 0,1% Trombo em VE: 0,1% | OR para mudança de manejo com ETE (principalmente fechamento de FOP) entre < 40 anos e ≥50 anos = 2,23 [1,39-3,6], p < 0,001 | Houve mudança de tratamento com ETE em 16,7% dos pacientes. Excluído manejo de FOP, porém, apenas 5,4% dos pacientes tiveram mudança de tratamento com ETE. |
| Gaudron et al. ⁴⁹ | 2014 | 300 | 61 | Transversal | Pacientes consecutivos internados por AVC submetidos a estratégia ETT seguido ou não de ETE | ETT seguido ou não de ETE | ASIA: 3,3% ASIA+ FOP: 5,7% CIA: 0,3% Contraste Espontâneo: 0,3% Estenose Mitral: 0% FE < 35%: 1,7% FOP: 6,7% | Probabilidade de impacto terapêutico do ETE foi mais alto em jovens: OR 3,01 [1,44-6,29], p < 0,003 | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|----|----|--------------------|--|-----|---|----|--|
| | | | | | | | IAM recente: 5% Trombo intracardíaco: 0,3% Tumor: 0% | | |
| Katsanos et al. ¹⁰⁴ | 2016 | 61 | 44 | Coorte prospectiva | Pacientes consecutivos com AVC isquêmico que preenchiam critério para ESUS | ETE | ASIA: 13,1% ASIA+ FOP: 6,5% Dilatação do AE: 6,5% EI/Vegetações: 3,2% Fibroelastoma: 1,6% FOP: 27,8% Mixoma: 0% Placa aórtica complexa: 6,5% Trombo em AE: 1,6% | ND | Achados de ETE alteraram manejo em 10% dos casos |

Abreviaturas: AAE = Apêndice Atrial Esquerdo, AE = Átrio Esquerdo, ASIA = Aneurisma do Septo Interatrial, AVC = Acidente Vascular Cerebral, CIA = Comunicação Interatrial, EI = Endocardite Infeciosa, ETE = Ecocardiograma Transesofágico, ETT = Ecocardiograma Transtorácico, FA = Fibrilação Atrial, FE = Fração de Ejeção, FOP = Forame Oval Patente, IAM = Infarto Agudo do Miocárdio, IC = Intervalo de Confiança, ND = Não Descrito, OR = Odds Ratio, VE = Ventrículo Esquerdo

Referências bibliográficas da dissertação

1. Lozano, R. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond. Engl.* **380**, 2095–2128 (2012).
2. Copstein, L., Fernandes, J. G. & Bastos, G. A. N. Prevalence and risk factors for stroke in a population of Southern Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* **71**, 294–300 (2013).
3. Lotufo, P. A., Goulart, A. C., Fernandes, T. G. & Benseñor, I. M. A reappraisal of stroke mortality trends in Brazil (1979-2009). *Int. J. Stroke* **8**, 155–163 (2013).
4. Garritano, C. R. *et al.* Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. *Arq Bras Cardiol* **98**, 519–27 (2012).
5. *DATASUS - Mortalidade Geral por Grupo CID.*
6. Lotufo, P. A. Stroke is still a neglected disease in Brazil. *Sao Paulo Med. J.* **133**, 457–459 (2015).
7. Krishnamurthi, R. V. *et al.* Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob. Health* **1**, e259–e281 (2013).
8. Writing Group Members *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **133**, e38-360 (2016).
9. Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B. & Heuschmann, P. U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* **32**, 2735–2740 (2001).
10. De Jong, G., Van Raak, L., Kessels, F. & Lodder, J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J. Clin. Epidemiol.* **56**, 262–268 (2003).
11. Grau, A. J. *et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* **32**, 2559–2566 (2001).

12. Kernan, W. N. *et al.* Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* STR-0000000000000024 (2014).
13. Hart, R. G., Pearce, L. A. & Aguilar, M. I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Ann. Intern. Med.* **146**, 857–867 (2007).
14. Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R. & Briet, E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* **89**, 635–641 (1994).
15. De Schryver, E. L., Algra, A., Kappelle, L. J., van Gijn, J. & Koudstaal, P. J. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD001342 (2012).
16. Ay, H. Advances in the Diagnosis of Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **10**, 14–20 (2010).
17. Adams, H. P. *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* **24**, 35–41 (1993).
18. Ay, H. Advances in the Diagnosis of Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **10**, 14–20 (2010).
19. Meschia, J. F. *et al.* Interobserver Agreement in the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Classification of Stroke Based on Retrospective Medical Record Review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **15**, 266–272 (2006).
20. Ay, H. *et al.* An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann. Neurol.* **58**, 688–697 (2005).
21. Ay, H. *et al.* A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke J. Cereb. Circ.* **38**, 2979–2984 (2007).
22. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A. & Hennerici, M. G. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc. Dis.* **27**, 502–508 (2009).

23. Marnane, M. *et al.* Stroke Subtype Classification to Mechanism-Specific and Undetermined Categories by TOAST, A-S-C-O, and Causative Classification System: Direct Comparison in the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke* **41**, 1579–1586 (2010).
24. Radu, R. A., Terecoasă, E. O., Băjenaru, O. A. & Tiu, C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin. Neurol. Neurosurg.* **159**, 93–106 (2017).
25. Marnane, M. *et al.* Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke J. Cereb. Circ.* **41**, 1579–1586 (2010).
26. Desai, J. A. *et al.* Etiologic classification of TIA and minor stroke by A-S-C-O and causative classification system as compared to TOAST reduces the proportion of patients categorized as cause undetermined. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* **38**, 121–126 (2014).
27. Hart, R. G. *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* **13**, 429–438 (2014).
28. Yang, H. *et al.* Cardiac diagnostic work-up of ischaemic stroke. *Eur. Heart J.* ehw414 (2016).
doi:10.1093/eurheartj/ehw414
29. Adams, H. P. *et al.* Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* **115**, e478–e534 (2007).
30. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch. Neurol.* **46**, 727–743 (1989).
31. Stroke in adults | Guidance and guidelines | NICE. Available at:
<https://www.nice.org.uk/guidance/qs2>. (Accessed: 24th September 2017)
32. *SIGN Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention - A national clinical guideline.* (2008).

33. Complexidade, B. M. da S. S. de A. à S. D. de A. E. C.-G. de M. e A. & Hospitalar, B. M. da S. S. de A. à S. D. de A. E. C.-G. de A. Manual de rotinas para atenção ao AVC. (2013). Available at: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rotinas_para_atencao_avc.pdf. (Accessed: 11th November 2017)
34. Oliveira-Filho, J. *et al.* Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq. Neuropsiquiatr.* **70**, 621–629 (2012).
35. Morris, J. G., Duffis, E. J. & Fisher, M. Cardiac Workup of Ischemic Stroke: Can We Improve Our Diagnostic Yield? *Stroke* **40**, 2893–2898 (2009).
36. Douen, A. G., Pageau, N. & Medic, S. Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* **39**, 480–482 (2008).
37. Liao, J., Khalid, Z., Scallan, C., Morillo, C. & O'Donnell, M. Noninvasive Cardiac Monitoring for Detecting Paroxysmal Atrial Fibrillation or Flutter After Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Stroke* **38**, 2935–2940 (2007).
38. Grond, M. *et al.* Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke J. Cereb. Circ.* **44**, 3357–3364 (2013).
39. Gladstone, D. J. *et al.* Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N. Engl. J. Med.* **370**, 2467–2477 (2014).
40. Sanna, T. *et al.* Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **370**, 2478–2486 (2014).
41. Sposato, L. A. *et al.* Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* **14**, 377–387 (2015).
42. Saver, J. L. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N. Engl. J. Med.* **374**, 2065–2074 (2016).
43. Pepi, M. *et al.* Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur. J. Echocardiogr.* **11**, 461–476 (2010).
44. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force *et al.* ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for

- Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* **24**, 229–267 (2011).
45. Saric, M. *et al.* Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **29**, 1–42 (2016).
 46. Meenan, R. T. *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of echocardiography and carotid imaging in the management of stroke. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)* 1–10 (2002).
 47. Gilon, D. *et al.* Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N. Engl. J. Med.* **341**, 8–13 (1999).
 48. Leung, D. Y. *et al.* Selection of Patients for Transesophageal Echocardiography After Stroke and Systemic Embolic Events : Role of Transthoracic Echocardiography. *Stroke* **26**, 1820–1824 (1995).
 49. Gaudron, M. *et al.* Diagnostic and Therapeutic Value of Echocardiography during the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **23**, 2105–2109 (2014).
 50. Overell, J. R., Bone, I. & Lees, K. R. Interatrial septal abnormalities and stroke A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* **55**, 1172–1179 (2000).
 51. Meissner, I. *et al.* Patent Foramen Ovale: Innocent or Guilty? *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 440–445 (2006).
 52. Di Tullio, M. R., Sacco, R. L., Sciacca, R. R., Jin, Z. & Homma, S. Patent Foramen Ovale and the Risk of Ischemic Stroke in a Multiethnic Population. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 797–802 (2007).
 53. Di Tullio, M. R. *et al.* Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 35–41 (2013).
 54. McGrath, E. R. *et al.* Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic ischemic stroke: A systematic review. *Am. Heart J.* **168**, 706–712.e14 (2014).

55. Alsheikh-Ali, A. A., Thaler, D. E. & Kent, D. M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke J. Cereb. Circ.* **40**, 2349–2355 (2009).
56. Homma, S. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* **105**, 2625–2631 (2002).
57. Furlan, A. J. *et al.* Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N. Engl. J. Med.* **366**, 991–999 (2012).
58. Carroll, J. D. *et al.* Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1092–1100 (2013).
59. Meier, B. *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1083–1091 (2013).
60. Mas, J.-L. *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1011–1021 (2017).
61. Saver, J. L. *et al.* Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1022–1032 (2017).
62. Søndergaard, L. *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1033–1042 (2017).
63. Hilberath, J. N. *et al.* Safety of Transesophageal Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **23**, 1115–1127 (2010).
64. Meenan, R. T. *et al.* Cost-Effectiveness of Echocardiography to Identify Intracardiac Thrombus among Patients with First Stroke or Transient Ischemic Attack. *Med Decis Mak.* **27**, 161–177 (2007).
65. Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B. & Heuschmann, P. U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke J. Cereb. Circ.* **32**, 2735–2740 (2001).
66. Grau, A. J. *et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* **32**, 2559–2566 (2001).
67. Chimowitz, M. I. *et al.* Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1305–1316 (2005).

68. Hart, R. G. *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* **13**, 429–438 (2014).
69. Meenan, R. T. *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of echocardiography and carotid imaging in the management of stroke. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)* 1–10 (2002).
70. Amarenco, P. *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke J. Cereb. Circ.* **45**, 1248–1257 (2014).
71. Simel, D. L., Samsa, G. P. & Matchar, D. B. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. *J. Clin. Epidemiol.* **44**, 763–770 (1991).
72. Fleiss, J. L. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* (Wiley-Interscience, 1981).
73. Kent, D. M. *et al.* Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur. Heart J.* (2015).
doi:10.1093/eurheartj/ehv252
74. Rana, B. S., Monaghan, M. J., Ring, L., Shapiro, L. S. & Nihoyannopoulos, P. The pivotal role of echocardiography in cardiac sources of embolism. *Eur. J. Echocardiogr.* **12**, i25–i31 (2011).
75. Sansoy, V., Abbott, R. D., Jayaweera, A. R. & Kaul, S. Low yield of transthoracic echocardiography for cardiac source of embolism. *Am. J. Cardiol.* **75**, 166–169 (1995).
76. McNamara, R. L., Lima, J. A., Whelton, P. K. & Powe, N. R. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* **127**, 775–787 (1997).
77. ASINGER, M., ANDERSON, D. C. & GOOD, D. C. Echocardiography in diagnostic assessment of stroke. *Ann. Intern. Med.* **95**, 51–53 (1981).
78. Bergeron, G. A. & Shah, P. M. Echocardiography unwarranted in patients with cerebral ischemic events. *N. Engl. J. Med.* **304**, 489 (1981).
79. Come, P. C., Riley, M. F. & Bivas, N. K. Roles of echocardiography and arrhythmia monitoring in the evaluation of patient with suspected systemic embolism. *Ann. Neurol.* **13**, 527–531 (1983).
80. Good, D. C., Frank, S., Verhulst, S. & Sharma, B. Cardiac abnormalities in stroke patients with negative arteriograms. *Stroke* **17**, 6–11 (1986).

81. Biller, J. *et al.* Echocardiographic evaluation of young adults with nonhemorrhagic cerebral infarction. *Stroke* **17**, 608–612 (1986).
82. Cujec, B., Polasek, P., Voll, C. & Shuaib, A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* **22**, 727–733 (1991).
83. De Belder, M. A., Lovat, L. B., Tourikis, L., Leech, G. & Camm, A. J. Limitations of transoesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischaemic events. *Heart* **67**, 297–303 (1992).
84. Comess, K. A. *et al.* Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **23**, 1598–1603 (1994).
85. Warner, M. F. & Momah, K. I. Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia: is it really necessary? *Arch. Intern. Med.* **156**, 1719–1723 (1996).
86. Labovitz, A. J., Investigators, S. & others. Transesophageal echocardiography and unexplained cerebral ischemia: a multicenter follow-up study. *Am. Heart J.* **137**, 1082–1087 (1999).
87. Strandberg, M., Marttila, R. J., Helenius, H. & Hartiala, J. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **73**, 29–33 (2002).
88. Vitebskiy, S., Fox, K. & Hoit, B. D. Routine transesophageal echocardiography for the evaluation of cerebral emboli in elderly patients. *Echocardiography* **22**, 770–774 (2005).
89. de Abreu, T. T., Mateus, S. & Correia, J. Therapy Implications of Transthoracic Echocardiography in Acute Ischemic Stroke Patients. *Stroke* **36**, 1565–1566 (2005).
90. Dawn, B., Hasnie, A., Calzada, N., Longaker, R. A. & Stoddard, M. F. Transesophageal echocardiography impacts management and evaluation of patients with stroke, transient ischemic attack, or peripheral embolism. *Echocardiography* **23**, 202–207 (2006).
91. de Bruijn, S. F. T. M. *et al.* Transesophageal Echocardiography Is Superior to Transthoracic Echocardiography in Management of Patients of Any Age With Transient Ischemic Attack or Stroke. *Stroke* **37**, 2531–2534 (2006).

92. Harloff, A., Handke, M., Reinhard, M., Geibel, A. & Hetzel, A. Therapeutic Strategies After Examination by Transesophageal Echocardiography in 503 Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* **37**, 859–864 (2006).
93. Wolber, T. *et al.* Should Routine Echocardiography Be Performed in All Patients With Stroke? *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **16**, 1–7 (2007).
94. Douen, A., Pageau, N. & Medic, S. Usefulness of Cardiovascular Investigations in Stroke Management: Clinical Relevance and Economic Implications. *Stroke* **38**, 1956–1958 (2007).
95. Strandberg, M., Marttila, R. J., Helenius, H. & Hartiala, J. Transoesophageal echocardiography should be considered in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **28**, 156–160 (2008).
96. de Abreu, T. T., Mateus, S., Carreteiro, C. & Correia, J. Therapeutic implications of transesophageal echocardiography after transthoracic echocardiography on acute stroke patients. *Vasc. Health Risk Manag.* **4**, 167 (2008).
97. Khan, M. A. *et al.* Diagnostic yield of transthoracic echocardiography for Stroke patients in a developing country. *J. Pak. Med. Assoc.* **58**, 375 (2008).
98. Ahmad, O. *et al.* Echocardiography in the detection of cardioembolism in a stroke population. *J. Clin. Neurosci.* **17**, 561–565 (2010).
99. Cho, H.-J. *et al.* Transoesophageal echocardiography in patients with acute stroke with sinus rhythm and no cardiac disease history. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 412–415 (2010).
100. Young, K. C. & Benesch, C. G. Transesophageal Echocardiography Screening in Subjects with a First Cerebrovascular Ischemic Event. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **20**, 503–509 (2011).
101. Yaghoubi, E., Nemati, R., Aghasadeghi, K. & Haghighi, A. B. The diagnostic efficiency of transesophageal compared to transthoracic echocardiographic findings from 405 patients with ischemic stroke. *J. Clin. Neurosci.* **18**, 1486–1489 (2011).
102. Zhang, L., Harrison, J. K. & Goldstein, L. B. Echocardiography for the detection of cardiac sources of embolism in patients with stroke or transient ischemic attack. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* **21**, 577–582 (2012).

103. Khariton, Y. *et al.* Impact of Transesophageal Echocardiography on Management in Patients With Suspected Cardioembolic Stroke. *Am. J. Cardiol.* **114**, 1912–1916 (2014).
104. Katsanos, A. H. *et al.* The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology* (2016). doi:10.1212/WNL.0000000000003063