

O Escore de CHADS2 na Predição de Eventos Cerebrovasculares - Uma Metanálise

CHADS2 Score in Predicting Cerebrovascular Events – A Meta-Analysis

Cristina Santos¹, Telmo Pereira^{1,2}, Jorge Conde¹

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra¹; Universidade Metodista de Angola - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Cardiopneumologia² - Coimbra

Resumo

O escore de CHADS2 é um método de estratificação do risco de eventos cardiovasculares, sendo útil na decisão terapêutica em doentes de moderado/alto risco. Esta metanálise tem como objectivo averiguar se o escore de CHADS2 é eficaz na predição de eventos cerebrovasculares em doentes com Fibrilação Auricular (FA).

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica informatizada nos motores de busca PubMed, EMBASE e SciELO, durante o período de março de 2011 a abril de 2012. Os estudos foram seleccionados de acordo com critérios predeterminados.

A metanálise incidiu em seis estudos de coorte, observacionais e prospectivos, que avaliaram a capacidade preditiva do escore de CHADS2 para eventos cerebrovasculares e morte. Os endpoints definidos (mortalidade e/ou Acidente Vascular Cerebral [AVC] não fatal) foram comparados entre doentes com CHADS2 < 2 e doentes com CHADS2 > 2, e também em função da presença/ausência de FA. No que diz respeito à ocorrência de eventos cardiovasculares combinados, morte e AVC, observou-se um maior risco no grupo com escore de CHADS2 > 2 e com FA crônica, com Odds Ratio (OR) respectivamente de 2.92 (IC:2.08-4.10; p < 0.00001), 2.85 (IC:2.23-3.65; p < 0.00001) e 3.23 (IC:2.11-4.94; p < 0.00001). Demonstrou-se ainda que o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares é maior para indivíduos com CHADS2 > 2, independentemente da presença de FA: OR = 2.93 (IC:2.81-3.06; p < 0,00001) nos doentes com FA; OR = 2.94; (IC:2.87-3.01; p < 0,00001) nos doentes sem FA.

Os estudos indicam claramente a capacidade discriminativa do escore de CHADS2 para o risco de eventos cerebrovasculares, independentemente da presença ou não de FA, permitindo desta forma identificar doentes de moderado/alto risco e seleccionar estratégias terapêuticas adequadas. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(3):294-301)

Palavras-chave

Acidente vascular cerebral, fatores de risco, prognóstico, fibrilação atrial, metanálise.

Correspondência: Telmo Pereira •

Ria General Humberto Delgado, 102, Lousa, 3200-107, Coimbra

E-mail: telmopereira@sbc.pt, telmo@estescoimbra.pt

Artigo recebido em 05/07/12; revisado em 10/09/12; aceite em 10/09/12.

DOI: 10.5935/abc.20130068

Introdução

A Fibrilação Auricular (FA) é uma arritmia comum representando um importante fator de risco independente para a ocorrência de tromboembolias sistêmicas e particularmente cerebrovasculares¹⁻⁵. Esta tem merecido um enfoque particular nos últimos tempos, quer pela prevalência crescente, quer pela sua associação a complicações potencialmente graves⁵⁻¹³. As principais complicações relacionadas com a FA são a insuficiência cardíaca e o tromboembolismo sistêmico, que compromete a circulação cerebral na grande maioria dos casos (> 70%), constituindo uma importante causa de invalidez – com comprometimento acentuado da qualidade de vida – e, dependendo da gravidade, de morte de alguns pacientes^{12,14}. A FA é assim uma causa importante de AVC, sendo este a segunda principal causa de morte a nível mundial, e a principal causa de incapacidade neurológica dependente de cuidados de reabilitação^{1,2}.

O escore de CHADS2 é um método de avaliação do risco cardiovascular, cuja utilidade assenta na predição de eventos cerebrovasculares através de um sistema de pontuação que integra um conjunto de fatores de risco individualizados. O escore de CHADS2 é assim um sistema de pontuação em que se atribui um ponto por qualquer das seguintes condições: C – insuficiência cardíaca congestiva; H – hipertensão arterial; A – idade ≥ 75 anos; D – diabetes melito; S – AVC prévio ou Acidente Isquémico Transitório (AIT), que recebe 2 pontos. Quanto maior o número de pontos detectado num determinado paciente, maior a probabilidade de haver uma complicação tromboembólica^{10,12,14,15}. Um escore de dois ou mais implica um risco aumentado de eventos cerebrovasculares, aconselhando o recurso à terapia anticoagulante, salvo se contraindicada^{5,11,12,14,15}. Neste particular, tem havido concordância quanto à adoção de varfarina quando o risco de AVC é alto, e de aspirina quando o risco de AVC é baixo, pelo que o recurso ao escore de CHADS2 poderá constituir um importante instrumento de estratificação de risco de AVC, através do qual se poderá adequar a terapia ao paciente, numa base individual^{5,7}.

Este estudo tem assim como objetivo averiguar se o escore de CHADS2 é eficaz na predição de eventos cerebrovasculares, e perceber se esta capacidade preditiva depende da presença de FA.

Métodos

Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática e uma metanálise da literatura publicada, relacionando o risco de morte, eventos cardiovasculares e tempo de hospitalizações em doentes sem SAS e com SAS não tratada. A metodologia utilizada foi baseada nas *guidelines* do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹⁶.

Critérios de inclusão

Para se concretizar o objetivo fundamental do trabalho e orientar a pesquisa e a seleção de artigos, foram definidos os *outcomes* finais e os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Como *outcomes* finais, definiram-se a mortalidade total, a morte cardiovascular (Morte CV), a morte por outras causas, os eventos cardiovasculares (Eventos CV) não fatais e o tempo de hospitalizações. Como critérios de inclusão e de exclusão, foram definidos os critérios descritos na Tabela 1.

Pesquisa

Após terem sido definidos os critérios de inclusão e exclusão e os *outcomes* finais, foram definidos os critérios de pesquisa. Foi decidido que a PubMed seria o motor de busca primário para a pesquisa, complementado pela EMBASE e SciELO e pela consulta direta de revistas de especialidade como o *The Journal of the American Medical Association*, o *Journal of the American College of Cardiology*, o *The New England Journal of Medicine* e a *Lancet*. A pesquisa eletrônica dos artigos decorreu de outubro de 2011 a abril de 2012.

Na primeira abordagem, realizou-se uma pesquisa por palavras-chave, sem qualquer filtro ou restrição. As palavras-chave utilizadas foram *CHADS2 score*, *stroke* e *atrial fibrillation*. Depois, repetiu-se a pesquisa com o recurso às seguintes combinações das palavras-chave: *CHADS2 and/or atrial fibrillation*; *CHADS2 and/or mortality*; *CHADS2 and/or stroke*; *CHADS2 and/or cerebrovascular events*; *atrial fibrillation and/or stroke*. Em seguida, foi feita uma pesquisa adicional para verificar a existência de alguma metanálise, a qual não foi encontrada até abril de

2012. Posteriormente, foram aplicados os seguintes filtros na pesquisa anterior: *Humans, All Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, published in the last 15 years Sort by: Publication Date*, o que permitiu chegar ao número final de artigos de acordo com as características predefinidas.

Extração de dados

A seleção dos artigos foi baseada num formulário padronizado, representado na Figura 1, que foi classificado por dois revisores independentes, os quais pretendiam classificar os artigos segundo o título, o resumo ou o texto integral. Quando o título e o resumo dos estudos não continham a informação necessária para preencher o formulário, eram encaminhados para a revisão integral dos artigos. No fim da revisão independente, os dois revisores reuniam-se a fim de resolver as discordâncias resultantes da classificação para a inclusão ou a exclusão dos estudos.

Foram analisados 9.665 artigos resultantes da pesquisa eletrônica inicial. Na primeira análise, foram removidos os artigos duplicados (n = 538), com conteúdo não proveitoso (n = 322) ou com título inadequado (n = 8755) ao objetivo delineado para a metanálise. Foi feita uma pesquisa eletrônica, novamente, para se encontrar na íntegra os 50 artigos finais. Nesta pesquisa, recorreu-se novamente à PubMed e a outras bases de dados complementares para se obterem os artigos completos. Esta pesquisa foi realizada numa rede universitária com permissão em várias revistas científicas, o que permitiu o acesso aos artigos da *world wide web* sem qualquer restrição. Após a obtenção de todos os artigos completos, procedeu-se a uma nova avaliação crítica de acordo com os critérios definidos anteriormente. Foi avaliada a presença dos seguintes *endpoints*: *mortalidade*, *eventos cerebrovasculares não fatais*. Dos 50 artigos finais, 28 foram excluídos por conterem informação insuficiente, sete continham um desenho não prospectivo, em outros sete a estratificação por classes do escore de CHADS2 era pouco clara e em dois faltavam dados relativos aos eventos. Por fim, ficaram seis artigos que cumpriam todos os critérios para a inclusão na metanálise. O processo de seleção dos estudos encontra-se representado na Figura 2.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão aplicados na pesquisa

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos prospectivos	Estudos duplicados
Estudos em adultos	Estudos em crianças
Estudos com informação que permita uma boa caracterização dos mesmos	Estudos não prospectivos
Artigos preferencialmente publicados em inglês	Estudos com informação insuficiente
Apresentar pelo menos um dos <i>outcomes</i> predefinidos	Relatos de caso ou artigos de revisão
	Não terem pelo menos um dos <i>outcomes</i> predefinidos

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa estatístico Review Manager Version 5.0 (Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008), utilizando modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochrane e complementada com o I^2 , que indica a proporção da variabilidade entre os estudos, proporcionando uma medida de heterogeneidade. Consideramos que a amostra era homogênea para um valor de $p \geq 0,05$ e o valor de $I^2 \leq 25\%$. Os resultados foram examinados comparando os doentes com escore de CHADS2 de baixo risco (escore < 2) com indivíduos com escore de alto risco (escore ≥ 2), e tendo os *endpoints* definidos dicotomicamente, para as quais foram calculados o *Odds Ratio* (OR) e os Intervalos Confiança de 95% (IC). No que respeita à distribuição simétrica ou assimétrica da amostra, esta foi obtida através do *funnel plot*, com o peso do estudo ou tamanho da amostra no eixo y e a razão de riscos no eixo x.

O critério de significância estatística utilizado foi um valor de p inferior ou igual a 0,05, para um IC de 95%.

Resultados

Estudos selecionados

Os critérios de seleção descritos foram aplicados aos 9.665 estudos. As publicações foram estudadas, sendo que apenas seis estudos foram selecionados (Tabela 2) e avaliados de forma mais profunda e crítica.

A metanálise incidiu assim em seis estudos de coorte, observacionais e prospectivos, que avaliaram a capacidade preditiva do escore de CHADS2 para eventos cerebrovasculares e morte. Os *endpoints* definidos (mortalidade e/ou AVC não fatal) foram comparados entre doentes com CHADS2 < 2 (baixo risco) e doentes com CHADS2 ≥ 2 (risco moderado/alto), e também em função da presença/ausência de FA.

A análise consistiu numa amostra combinada de 473.584 pacientes, com idade superior a 20 anos, dentre os quais 146.572 tinham FA crônica e 327.012 não tinham FA.

Referência do estudo: _____
Nível de selecção:
Título:___ Resumo:___ Texto:___
Critérios de selecção:
Pacientes
Estuda pacientes com FA? Sim/Não
Estuda pacientes sem FA? Sim/Não
Intervenção
Estuda pacientes com score CHADS2 >2 pontos? Sim/Não
Controlo
Estuda pacientes com score CHADS2 <2 pontos? Sim/Não
Eventos
Se inclui algum dos seguintes eventos como variáveis do resultado, individuais ou combinadas:
AVC não fatal, mortalidade cardiovascular? Sim/Não
Desenho
É um estudo de coorte, observacional e prospectivo? Sim/Não
ACÇÃO (Incluir apenas no caso de todas as respostas acima forem "Sim"):
Incluir:___ Excluir:___ Duvidoso:___

Figura 1 - Exemplo da tabela de selecção de artigos para revisão na metanálise.

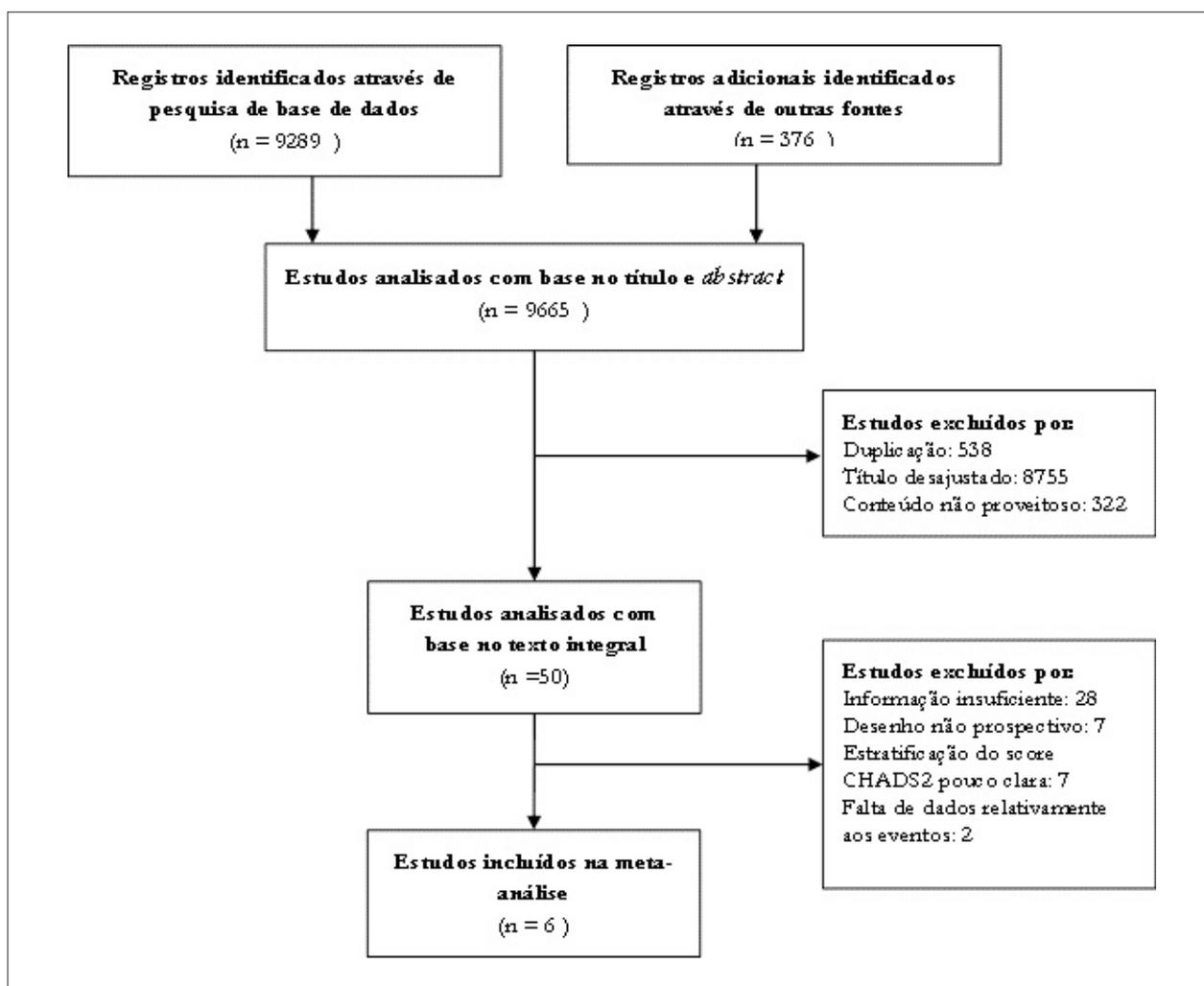


Figura 2 - Processo de seleção dos estudos.

Metanálise

CHADS₂ e eventos cardiovasculares

A ocorrência de eventos cardiovasculares (AVC e/ou morte) foi relatada em seis estudos^{3-5,7,10,11} e, segundo a análise realizada (Figura 3), foi significativamente maior no grupo escore de CHADS₂ superior a 2 (OR = 2,92; IC:2,08-4,10; $p < 0,00001$), existindo heterogeneidade quanto ao efeito global da amostra ($\text{Chi}^2 = 764,17$; $p < 0,00001$). Embora exista heterogeneidade entre os estudos, realça-se o fato de todos apresentarem efeitos no mesmo sentido, indicando individualmente uma associação de um escore superior a 2 a maior risco de eventos cardiovasculares major. O OR traduz um aumento no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares de cerca de três vezes nos pacientes com escore de CHADS₂ > 2 pontos, comparativamente ao grupo com escore de CHADS₂ < 2 pontos.

CHADS₂ e acidente vascular cerebral

A incidência de AVC foi mencionada em cinco estudos^{3-5,7,11}. A análise aplicada demonstrou que essa incidência foi significativamente maior no grupo com pontuação CHADS₂ superior a 2 pontos (OR = 3,23; IC:2,11-4,94; $p < 0,00001$; cf. Figura 4), existindo também heterogeneidade quanto ao efeito global da amostra ($\text{Chi}^2 = 89,18$; $p < 0,00001$), embora os estudos envolvidos apontem todos para o mesmo sentido de associação. O OR mostra um importante risco de AVC no grupo com escore de CHADS₂ > 2, indicando também um risco superior a três vezes.

CHADS₂ e mortalidade

A mortalidade foi descrita em dois estudos^{10,11} e a análise aplicada demonstrou que existe diferença significativa entre os grupos (cf. Figura 5), observando-se um maior risco de morte no grupo com CHADS₂ > 2 pontos (OR = 2,85; IC:2,23-3,65; $p < 0,00001$). À semelhança das análises anteriores, verificou-se também heterogeneidade quanto ao efeito global da amostra ($\text{Chi}^2 = 13,69$; $p = 0,0002$), sem expressão substantiva quanto à direção da associação documentada.

Tabela 2 - Características dos estudos selecionados

Autor (Ano)	Amostra (N)	Grupos	Eventos	Tipo de estudo	Características dos doentes
Rietbrock, Stephan (2008)	305566	Grupo com FA (51 807); Grupo sem FA (253 759)	AVC	Prospectivo	Proporção de homens e mulheres semelhante. Idade média > 40 anos. Parâmetros incluídos: idade, sexo, índice de massa corporal, tempo de diagnóstico de FA, doença isquêmica cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia, diabetes melito, cardioversão, hipertensão, uso de antiarrítmicos, varfarina, aspirina.
Nobuyuki Masaki, (2009)	265	Grupo com FA	AVC	Prospectivo	Idade média de 72 anos. 65% homens e 35% mulheres. Exclusão de doentes com doença valvular severa com necessidade de intervenção. Outras patologias identificadas: hipertensão arterial, diabetes melito, e hiperlipidemia.
Gage, Brian (2001)	1733	Grupo com FA	AVC	Prospectivo	Idade média de 81 anos; 42% homens e 58% mulheres.
Sandhu, Roopinder (2011)	42 834	Grupo com FA	AVC e mortalidade	Prospectivo	Idade média de 73 anos. Exclusão de pacientes com doença aórtica ou mitral.
Oldgren, Jonas (2011)	18 112	Grupo com FA	AVC	Prospectivo	Idade média de 82 anos. Outras patologias associadas: insuficiência cardíaca, diabetes melito, hipertensão arterial, doença coronária, enfarte do miocárdio; medicação com aspirina, betabloqueante, estatina, amiodarona.
Henriksson, Karin (2010)	105 074	Grupo com FA (31 821); Grupo sem FA (73 253)	Mortalidade	Prospectivo	Idade média de 80 anos no grupo com FA (46% homens e 54% mulheres) e de 74 anos no grupo sem FA (52% homens e 48% mulheres).

FA: Fibrilação Auricular; AVC : Acidente Vascular Cerebral.

CHADS₂, FA e eventos cardiovasculares

A ocorrência de eventos cardiovasculares (AVC e/ou morte) em indivíduos com ou sem FA foi descrita em dois estudos^{3,10}, representando um número agregado de 83.628 pacientes com FA e de 327.052 pacientes sem FA. A metanálise com análise de subgrupos (Figura 6) demonstrou que o risco de ocorrer um evento cardiovascular é maior para indivíduos com CHADS₂ > 2 pontos, independentemente de ter ou não FA. No grupo com FA, o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares foi significativamente maior para escores de CHADS₂ > 2 pontos (OR = 2,93; IC:2.813,06; p < 0,00001). No grupo sem FA, observou-se um risco aumentado, com magnitude semelhante, para a ocorrência dos mesmos eventos para escores de CHADS₂ > 2 pontos (OR = 2,94; IC:2,87-3,01; p < 0,00001). A metanálise demonstrou assim que o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares é cerca de três vezes maior para indivíduos com CHADS₂ > 2 pontos, independentemente da presença de FA (OR = 2,94; IC:2,88- 3,00; p < 0,0001).

Discussão

A FA é a arritmia mais comum na prática clínica, e a sua prevalência aumenta com a idade. É um importante fator de risco para o AVC tromboembólico e afeta até 9% da população com idade próxima de 80 anos, estando associada a significativa morbidade e mortalidade¹. Pacientes que sofrem desta arritmia têm um risco de 3 a 4% ao ano de AVC, embora esse risco varie de forma significativa com base nas características clínicas individuais^{2,17}.

A terapia antitrombótica com varfarina tem-se revelado altamente eficaz na prevenção de AVC e na melhoria da sobrevida, apesar da sua associação ao risco de hemorragia, requerendo um acompanhamento intensivo da coagulação sanguínea e uma otimização sistemática na sua titulação¹².

Numa tentativa de poupar os pacientes de baixo risco a esquemas terapêuticos desnecessariamente mais agressivos, esquemas de estratificação de risco têm sido desenvolvidos para otimizar a tomada de decisão terapêutica. Atualmente, vários sistemas de estratificação de risco foram validados e estão clinicamente bem estabelecidos^{6,7,14,17}.

O escore de CHADS₂ é o modelo mais amplamente utilizado e foi desenvolvido utilizando fatores de risco de AVC. Este escore usa um sistema de pontos baseado em fatores de risco individuais de âmbito clínico, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade, diabetes melito e AVC ou AIT prévios, constituindo uma ferramenta valiosa para predizer eventos cerebrovasculares em pacientes de alto risco. Este escore complementa outras ferramentas que, por sua vez, também são utilizadas no julgamento clínico dos pacientes, cuja integração possibilita a adoção das melhores estratégias de anticoagulação terapêutica, especialmente em pacientes de risco moderado^{13,15}.

A associação de uma pontuação maior de CHADS₂ em pacientes com FA com o AVC e morte foi bem validada nos estudos referidos na metanálise^{2-5,7,10,11}. Neste sentido, os resultados obtidos indicam um risco três vezes superior de AVC (OR = 3,23; IC:2,11-4,94; p < 0,00001), morte (OR = 2,85; IC:2,23-3,65; p < 0,00001) e eventos cardiovasculares (OR = 2,92; IC: 2,08-4,10; p < 0,00001) para indivíduos com escore CHADS₂ superior a 2 pontos e FA crônica, ou seja, com um perfil de risco tromboembólico moderado/alto.

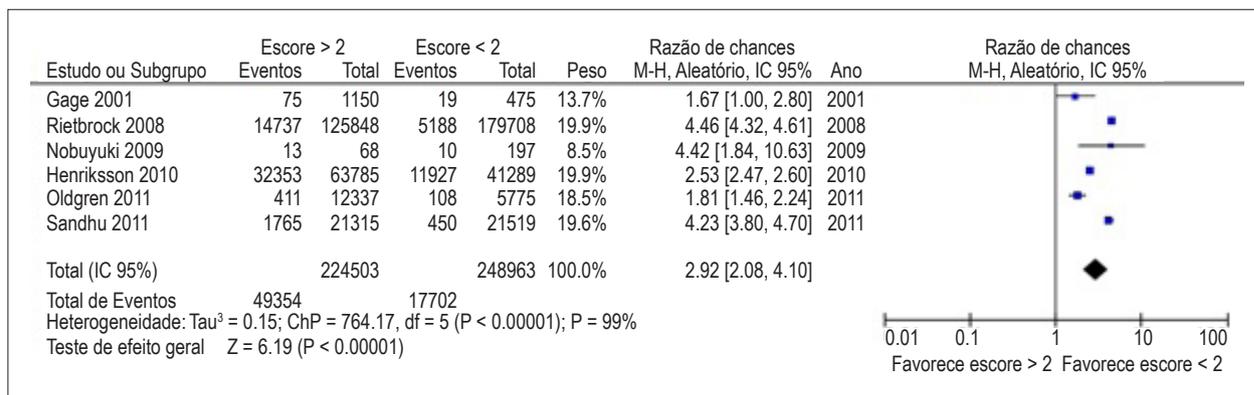


Figura 3 - Gráfico de meta-análise (Forest plot) para análise comparativa da ocorrência de eventos cardiovasculares.

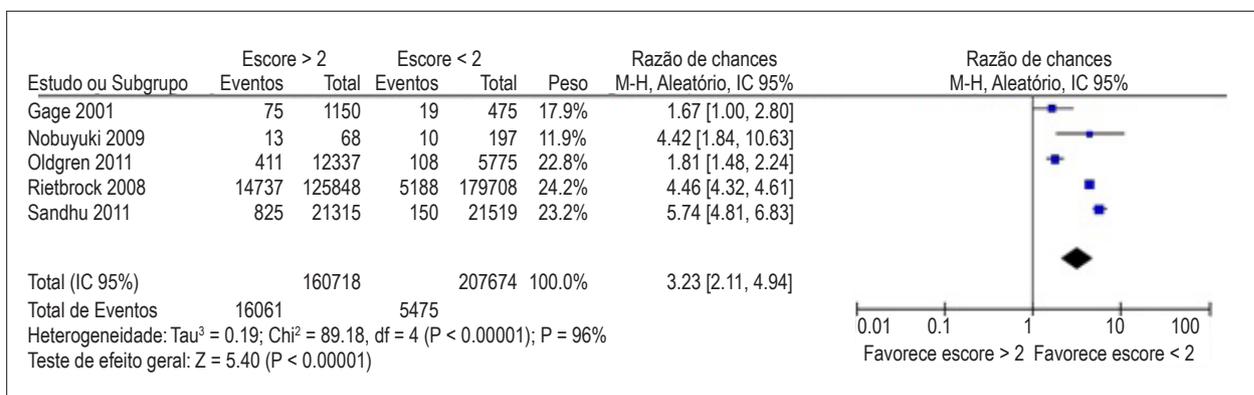


Figura 4 - Gráfico de meta-análise (Forest plot) para análise comparativa da incidência de AVC.

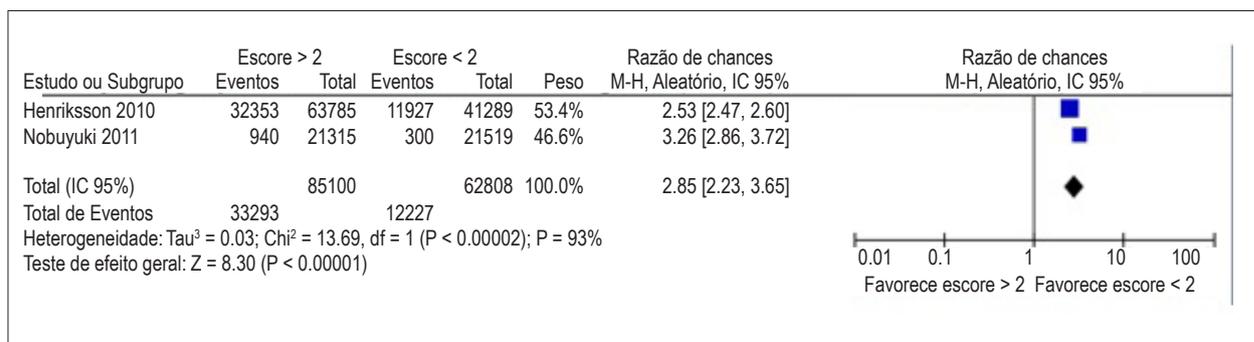


Figura 5 - Gráfico de meta-análise (Forest plot) para análise comparativa da Mortalidade.

No que diz respeito à ocorrência de eventos cardiovasculares (AVC e/ou morte) em indivíduos com ou sem FA, pode-se constatar com os dados do presente estudo que o risco de ocorrer um evento cardiovascular é maior para indivíduos com CHADS2 > 2 pontos, independentemente de ter ou não FA. De fato, no grupo com FA, o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares foi significativamente maior para escores de CHADS2 > 2 pontos (OR = 2,93; IC:2,81-3,06; p < 0,00001), e de magnitude semelhante ao verificado no grupo sem FA (OR = 2,94; IC:2,87-3,01; p < 0,00001). Neste sentido, as evidências confirmam a eficácia do escore de CHADS2 na predição de eventos cerebrovasculares, não só para indivíduos

que possuem FA, mas também para os que não possuem. De fato, apesar da FA ter sido considerada um fator de risco para estes eventos adversos, permanece ainda por esclarecer se esta é verdadeiramente um fator de risco independente ou se constitui um marcador de risco de outras doenças que realmente determinam o risco, tais como a hipertensão arterial de longa data ou a insuficiência cardíaca congestiva. Esta distinção é importante, na medida em que não é ainda claro se o tratamento agressivo de FA irá melhorar os resultados clínicos neste contexto particular².

A pontuação CHADS2 tem sido defendida como o meio para determinar a necessidade de anticoagulação em pacientes com FA, e este estudo suporta a pontuação

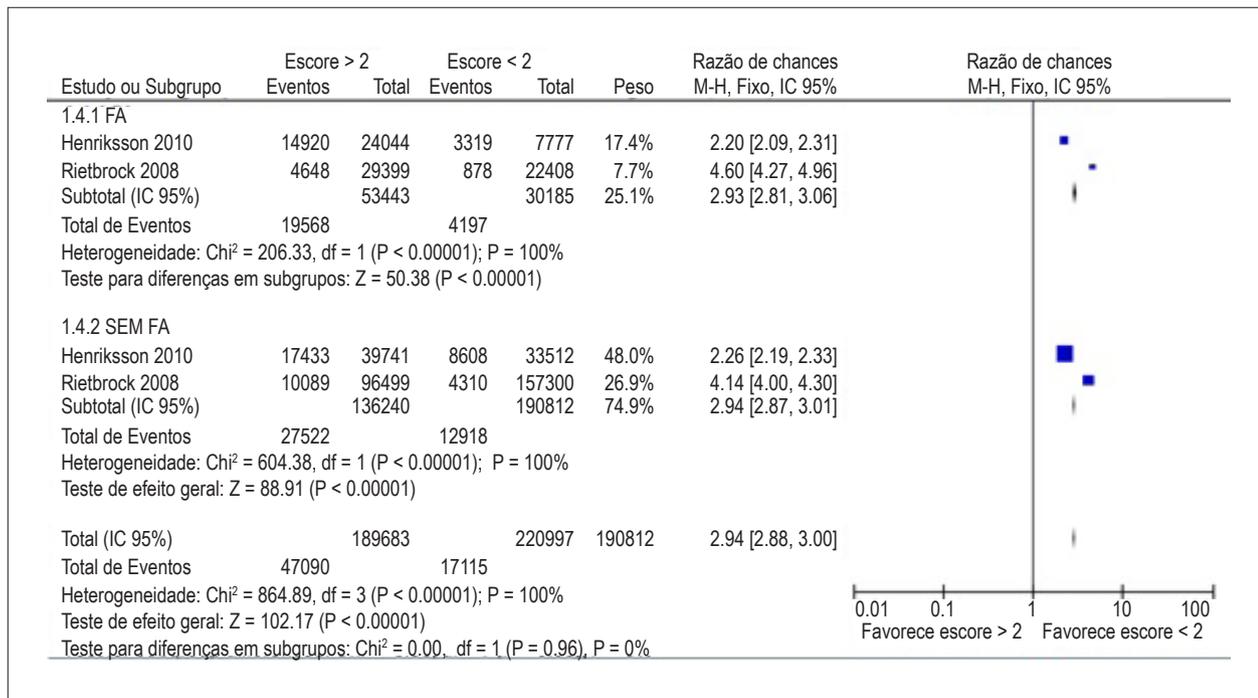


Figura 6 - Gráfico de meta-análise (Forest plot) para análise comparativa da ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos com e sem FA.

CHADS2 como uma forte ferramenta de previsão clínica, útil em pacientes com doença cardiovascular e de grande valia para a atuação preventiva.

Em suma, verifica-se que a FA é um problema prevalente e crescente, que aumenta significativamente o risco de AVC e que, por sua vez, a pontuação CHADS2 é um bom indicador do risco de AVC.

A pontuação CHADS2, para além de ser um poderoso preditor de AVC, também o é em relação à ocorrência de morte, sendo evidente neste estudo que os indivíduos com escore de CHADS2 > 2 pontos e FA crônica possuem um risco três vezes maior de vir a padecer de AVC e/ou morte. O estudo sugere claramente a capacidade do escore de CHADS2 para a predição de tromboembolismo cerebral e morte em indivíduos com FA. Porém, é importante valorizar que, independentemente da presença de FA, a capacidade preditiva do escore de CHADS2 se confirmou, alargando a sua latitude de utilidade a outros enquadramentos clínicos, mostrando-se um método eficaz e de toda a importância clínica na prevenção de eventos cerebrovasculares.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Santos C, Pereira T, Conde J; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Santos C, Pereira T.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Correia M, Silva MR, Matos I, Magalhães R, Lopes JC, Ferro JM, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*. 2004;35(9):2048-53.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
- Crandall MD, Horne B, Day J, Anderson J, Muhlestein J, Crandall B, et al. Atrial fibrillation and CHADS2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(5):648-52.

4. Maehama T, Okura H, Imai K, Yamada R, Obase K, Saito K, et al. Usefulness of CHADS2 score to predict C-reactive protein, left atrial blood stasis, and prognosis in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;106(4):535-8.
5. Mélon P, Lancellotti P. [2010 European guidelines for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and new risk score for the assessment of the risk of bleeding]. *Rev Med Liege.* 2010;65(10):580-2.
6. Ad N, Henry L, Schlauch K, Holmes SD, Hunt S. The CHADS score role in managing anticoagulation after surgical ablation for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1257-62.
7. Crandall MA, Horne BD, Day JD, Anderson JL, Muhlestein JB, Crandall BC, et al. Atrial fibrillation significantly increases total mortality and stroke risk beyond that conveyed by the CHADS2 risk factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(8):981-6.
8. Lang S, Ederhy S, Boyer-Chatene L, Dufaitre G, Di Angelantonio E, Meuleman C, et al. CHADS2 Score predicts the occurrence of death, stroke and heart failure in patients with atrial fibrillation: a single-center cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(10 s1):A8.E79-A8.E79.
9. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J.* 2008;156(1):57-64.
10. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara C, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):831-8.
11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-70.
12. Sandhu RK, Bakal JA, Ezekowitz JA, McAlister FA. Risk stratification schemes, anticoagulation use and outcomes: the risk-treatment paradox in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation. *Heart.* 2011;97(24):2046-50.
13. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med.* 2011;155(10):660-7.
14. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terént A, Edvardsson N. Survival after stroke -- the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010;141(1):18-23.
15. Masaki N, Suzuki M, Iwatsuka R, Mizukami A, Kumasaka L, Nagahori W, et al. Effectiveness of risk stratification according to CHADS2 score in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int Heart J.* 2009;50(3):323-9.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
17. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med.* 1991;91(2):156-61.