

# Características Clínicas e Demográficas e Perfil Terapêutico de Pacientes Hospitalizados com Fibrilação Atrial: Estudo EPIFA

Artigo Original

1

Clinic and Demographic Characteristics and Therapeutic Profile of Hospitalized Patients with Atrial Fibrillation: The EPIFA Study

Eduarda Barcellos dos Santos<sup>1,2</sup>, Ana Luísa Ferreira Salles<sup>1</sup>, Leandro Reis Tavares<sup>3,4</sup>, Margareth Villanova Lima<sup>1,5</sup>, Wellington Bruno dos Santos<sup>1</sup>, Giselle Pinto da Silva<sup>1,6</sup>, Caroline Caíres Thomé<sup>1,6</sup>, Sabrina Bernardes Pereira<sup>1,7</sup>, Humberto Villacorta Junior<sup>1</sup>, Evandro Tinoco Mesquita<sup>1</sup>

## Resumo

**Fundamentos:** A fibrilação atrial (FA) é uma afecção bastante prevalente e conhecer suas características pode ajudar no seu manuseio.

**Objetivos:** Analisar as características clínicas e demográficas e o perfil terapêutico de pacientes hospitalizados com FA.

**Métodos:** De julho de 2002 a fevereiro de 2003, incluíram-se 322 pacientes internados com diagnóstico primário ou secundário de FA em um registro prospectivo e multicêntrico, coletando-se dados sobre as características demográficas, evolução e opções terapêuticas.

**Resultados:** A média de idade foi 69,1±14,1 anos, sendo 165 (51,2%) do sexo feminino. A maioria dos pacientes apresentava FA paroxística (60%). Palpitação foi o sintoma mais freqüente (69%) e mais associado à forma paroxística. Cansaço (40%) e dispnéia (35%) associados à forma permanente. Observou-se história de hipertensão arterial (HAS) em 252 pacientes (78%). Insuficiência cardíaca (20%) e valvopatias (11%) estavam associadas à forma permanente. A taxa de reversão da arritmia foi 66%, sendo 47% por cardioversão química e 19% por cardioversão elétrica. À admissão, 281 (87%) pacientes submeteram-se à terapia antitrombótica, sendo utilizados heparina não fracionada em 63%, heparina de baixo peso molecular em 12%, ácido acetilsalicílico em 22% e anticoagulante oral em 1,5%. A medicação inicial mais utilizada foi amiodarona (60,9%), seguida por digital (27,6%) e betabloqueadores (9,6%). Na alta hospitalar, 66% dos pacientes faziam uso de medicação antitrombótica,

## Abstract

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is a fairly prevalent disorder, and knowledge of its characteristics may help improve outcomes.

**Objectives:** To assess the clinical and demographic characteristics and therapeutic profile of patients hospitalized with atrial fibrillation (AF).

**Methods:** From July 2002 through to February 2003, 322 hospitalized patients with primary or secondary diagnoses of AF were included in a prospective multicenter registry, collecting data on demographic characteristics, progress and treatment options.

**Results:** With a mean age of 69.1±14.1 years, and 165 (51.2%) women, the paroxysmal form was present in 60% of the patients. Palpitation was the most frequent symptom (69%), related more to the paroxysmal form. Fatigue (40%) and dyspnea (35%) were associated more with the permanent form. A history of arterial hypertension was observed in 252 patients (78%). Heart failure (20%) and valve diseases (11%) were associated with the permanent form. The arrhythmia reversion rate was 66%, with 47% through chemical cardioversion and 19% through electrical cardioversion. When hospitalized, 281 (87%) patients had undergone antithrombotic therapy: unfractionated heparin for 63%, low molecular weight heparin for 12%, aspirin for 22%, and oral anticoagulant for 1.5%. The initial medication used most frequently was amiodarone (60.9%), followed by digitalis (27.6%) and beta blockers (9.6%). On discharge, 66% of the patients were taking antithrombotic medication, with very few

<sup>1</sup> Departamento de Cardiologia - Hospital Universitário Antônio Pedro - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

<sup>2</sup> Hospital Santa Cruz - Niterói (RJ), Brasil

<sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Niterói - Niterói (RJ), Brasil

<sup>4</sup> Clínica Santa Marta - Niterói (RJ), Brasil

<sup>5</sup> Centro Previdenciário de Niterói - Niterói (RJ), Brasil

<sup>6</sup> Hospital Procordis - Niterói (RJ), Brasil

<sup>7</sup> Hospital Centrocórdio - Niterói (RJ), Brasil

sendo baixa a utilização do anticoagulante oral. A mortalidade intra-hospitalar foi 10%.

**Conclusões:** Pacientes hospitalizados por FA são predominantemente idosos, com elevada prevalência de HAS. A mortalidade hospitalar é alta e poucos utilizam anticoagulante oral por ocasião da alta.

**Palavras-chave:** Fibrilação atrial, Epidemiologia, Tratamento

on oral anticoagulants. The in-hospital mortality rate was 10%.

**Conclusions:** Patients hospitalized for atrial fibrillation are predominantly old and with histories of hypertension. The in-hospital mortality rate was high, with few patients on oral anticoagulants when discharged.

**Keywords:** Atrial fibrillation, Epidemiology, Treatment

## Introdução

A fibrilação atrial (FA) está frequentemente presente em idosos e é a arritmia que mais leva à hospitalização<sup>1</sup>. Dados americanos indicam que 2,3 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm FA, com uma projeção para 5,6 milhões em 2050<sup>1,2</sup>. Em estudos populacionais, a FA é importante fator de risco para acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, insuficiência cardíaca (IC) e morte<sup>3</sup>. A prevalência da FA é influenciada pela idade, sexo, presença de doença cardiovascular, como doença valvar, e fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes, obesidade e resistência à insulina<sup>2</sup>.

A prevalência da FA é de 1% nos indivíduos acima de 60 anos e de mais de 5% naqueles com idade acima de 69 anos<sup>1</sup>. No estudo de Framingham, a probabilidade de um indivíduo entre 30 anos e 62 anos desenvolver FA foi de 2% em um seguimento de 22 anos<sup>4</sup>. Acredita-se que os motivos principais para o aumento da prevalência da FA sejam o aumento da população idosa e o recente aumento de sobrevivência após o infarto agudo do miocárdio<sup>4</sup>.

Os dados epidemiológicos no Brasil sobre FA são escassos. Conhecer dados sobre a doença no país é importante para se traçar metas. O objetivo deste estudo foi criar um registro de pacientes internados com FA, avaliando-se as características demográficas e clínicas dos pacientes, a evolução hospitalar e as opções diagnósticas e terapêuticas empregadas no mundo real no manuseio dessa enfermidade.

## Metodologia

Estudo transversal, observacional, prospectivo, que avaliou os pacientes hospitalizados com diagnóstico primário ou secundário de FA na cidade de Niterói (RJ) entre julho de 2002 e fevereiro de 2003. Participaram deste estudo sete hospitais, sendo dois da rede pública e cinco da rede privada. Todos os pacientes internados com diagnóstico primário ou secundário de FA nesses hospitais, no período mencionado, foram incluídos no estudo. Por se tratar de registro, não houve critérios de exclusão. Não houve influência dos autores nos

critérios de internação por se tratar de estudo observacional (registro). Os critérios de internação ficaram a critério de cada hospital e quando fosse o caso, dos médicos assistentes.

Os dados foram coletados por meio de um questionário estruturado, por uma equipe treinada que entrevistou e acompanhou os pacientes durante a internação hospitalar, registrando dados e consultando os prontuários para a complementação das informações. O diagnóstico de FA foi confirmado por eletrocardiograma, indispensável para a inclusão dos pacientes no estudo. Quando disponíveis, foram coletadas informações sobre o ecocardiograma. Os autores não participaram de nenhuma decisão quanto ao diagnóstico ou terapêutica dos pacientes incluídos. Isso ficou a critério dos médicos que prestavam assistência aos casos, cabendo aos autores apenas relatar o observado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da principal instituição envolvida no estudo (um hospital universitário) e os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A análise estatística foi realizada pelos testes do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, para comparações de proporções. Para comparações de médias entre dois grupos independentes foi aplicado o teste t de Student. Para comparações de médias entre os três tipos de fibrilação atrial foi utilizada a análise de variância (ANOVA). O teste de comparações múltiplas de Tukey foi aplicado para identificar os grupos que diferiam entre si, sendo complementar à ANOVA. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico *SAS System*.

## Resultados

Analisaram-se os dados de 322 pacientes. Eram do sexo feminino 165 (51,2%) pacientes e 157 (48,8%) do sexo masculino. A média de idade observada foi de 69,1±14,1 anos; a média de idade das mulheres era maior que a dos homens (75 anos vs 68 anos). Foram

internados no setor privado 262 pacientes (81%) e 60 (19%) pacientes no setor público.

À análise dos sintomas apresentados na internação, a queixa mais freqüente foi palpitação (69%), seguida de cansaço (40%), dispnéia (35%), dor torácica (27%), síncope ou pré-síncope (12%). Quando comparadas as três formas de apresentação de FA (paroxística, persistente e permanente), o sintoma palpitação foi mais prevalente na forma paroxística, estando presente em 138 pacientes (71,8%), sendo significativamente diferente das formas persistente (n=49 [64,4%]) e permanente (n=34 [64,1%]), com p=0,023. Os sintomas cansaço e dispnéia foram mais freqüentes nas formas persistente e permanente quando comparados à forma paroxística (p<0,0001), como apresentado na Tabela 1.

Quanto à presença de doenças associadas, 78% eram hipertensos, 28% diabéticos, 20% apresentavam história clínica de IC, 15% apresentavam passado de IAM e 11% eram valvopatas (Tabela 2).

Foram submetidos à realização de ecocardiograma transtorácico 261 (81%) pacientes, sendo subjetivamente

classificados quanto à função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) como normal (62,5%), portadores de disfunção leve (12,4%), disfunção moderada (12,4%) e disfunção grave (12,7%). Duzentos e trinta e nove (74,2%) pacientes tiveram o átrio esquerdo (AE) medido através do ecocardiograma transtorácico. O tamanho mínimo de AE encontrado foi de 2,5cm e o máximo de 8,4cm. Cento e sessenta e quatro (68,6%) pacientes apresentavam aumento de AE e 75 pacientes (31,4%) tinham AE <4,0cm. A presença de AE aumentado foi mais freqüente na FA permanente (p=0,001). O ecocardiograma transesofágico (ETE) foi realizado em 112 (34%) pacientes. As principais alterações encontradas ao ETE foram: o aumento do AE (69%) e a presença de remora atrial (24%) (Figura 1). A presença de trombo no AE avaliada pelo ETE foi de 14%.

A medicação mais utilizada no atendimento inicial do paciente foi a amiodarona (60,9%), seguida por digital (27,6%), betabloqueadores (9,6%), antagonista dos canais de cálcio (1,5%) e propafenona (0,3%). O digital foi o medicamento mais utilizado para controle da freqüência cardíaca (FC) na FA permanente (63%).

**Tabela 1**  
**Sintomas presentes à admissão nos diferentes tipos de FA**

Sintomas	Amostra (n=322)	FA paroxística (n =192)	FA persistente (n=77)	FA permanente (n=53)	Valor de p
Palpitação	221 (68,8%)	138 (71,87%)	49 (64,47%)	34 (64,15%)	0,0023 *
Dor torácica	88 (27,4%)	55 (28,65%)	20 (26,32%)	13 (24,53%)	0,024 †
Cansaço	129 (40,1%)	55 (28,65%)	42 (54,55%)	32 (60,38%)	< 0,0001‡
Dispnéia	113 (35,1%)	49 (25,52%)	33 (42,86%)	31 (58,49%)	< 0,0001§
Pré-síncope	40 (12,4%)	26 (13,54%)	11 (14,29%)	3 (5,66%)	0,011 **

\* Paroxística vs Persistente / Paroxística vs Permanente

† Paroxística vs Persistente

‡ Paroxística vs Persistente / Paroxística vs Permanente

§ Paroxística vs Persistente / Paroxística vs Permanente

\*\* Paroxística vs Persistente / Paroxística vs Permanente

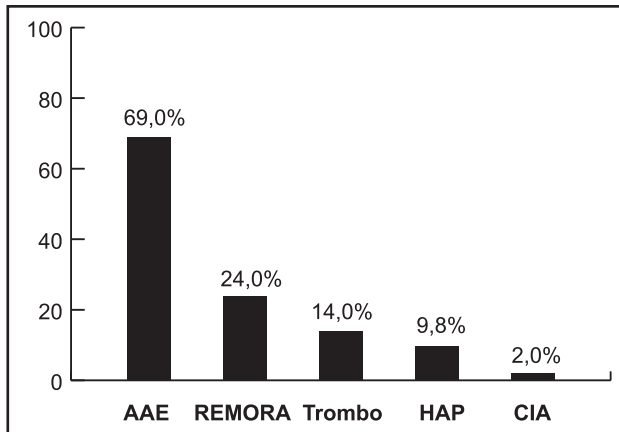
**Tabela 2**  
**Doenças associadas aos diferentes tipos de FA**

Doenças Sintomas	Amostra (n=322)	FA paroxística (n =192)	FA persistente (n=77)	FA permanente (n=53)	Valor de p
HAS	252 (78,3%)	157 (81,8%)	54 (70,1%)	41 (77,3%)	0,14
DM	91 (28,3%)	54 (28,1%)	17 (22,0%)	20 (37,7%)	0,13
AVE prévio	20 (6,2%)	6 (3,1%)	8 (10,4%)	6 (11,3%)	0,082
IAM prévio	49 (15,2%)	32 (16,7%)	8 (10,4%)	9 (17,0%)	0,35
Valvopatia	35 (10,9%)	10 (5,2%)	12 (15,6%)	13 (24,5%)	0,0024 *
IVE/IC	64 (19,9%)	26 (13,5%)	17 (22,0%)	21 (39,6%)	0,001 †

HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabetes mellitus; IAM=infarto agudo do miocárdio; IVE=insuficiência ventricular esquerda; IC=insuficiência cardíaca; AVE=acidente vascular encefálico

\*Paroxística vs Permanente / Persistente vs Permanente

†Paroxística vs Permanente / Persistente vs Permanente

**Figura 1**

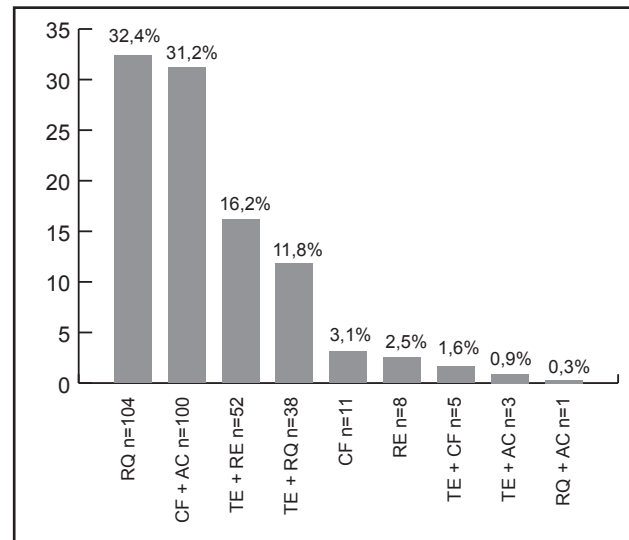
Alterações encontradas ao ecocardiograma transesofágico  
AAE=aumento de átrio esquerdo; Remora=presença de remora;  
Trombo=presença de trombo intracavitário; HAP=hipertensão  
pulmonar; CIA=comunicação interatrial

Na Figura 2 observa-se a distribuição da orientação terapêutica durante a internação. O ritmo foi restaurado em 66%, tendo sido utilizada a cardioversão (CV) elétrica em 60 (19%) pacientes e a CV química em 152 (47%) pacientes. Os pacientes tratados com controle da FC associado à anticoagulação eram portadores de FA permanente, não tendo sido, portanto, submetidos à tentativa de CV química ou elétrica. O ETE associado à reversão elétrica foi a opção em 52 (16,2%) pacientes e o ETE associado à reversão química em 38 (11,8%) pacientes, sendo a maioria enquadrada na FA de duração maior que 48 horas ou de tempo indeterminado. A reversão química foi a terapêutica mais utilizada na FA de menos de 48 horas de duração (81,2%). O controle da FC associado à anticoagulação foi utilizado em 31,2% dos pacientes, nos grupos de FA de tempo indeterminado (44,5%) e crônica (88,7%).

Dos pacientes analisados, somente 281 (87%) foram submetidos à terapia antitrombótica. Foi utilizada a heparina não fracionada (63%), de baixo peso molecular (12%), somente ácido acetilsalicílico (AAS) (22%) ou a continuação do anticoagulante oral (1,5%). Quando comparados os tipos de FA, observou-se que na FA paroxística, a maioria dos pacientes fez uso de heparina não fracionada (56%) e de heparina de baixo peso molecular (14%), porém 28% dos pacientes fizeram uso somente de AAS. Na FA persistente, 15% receberam AAS, o mesmo acontecendo com a FA permanente, onde 14% dos pacientes receberam somente AAS (Figura 3).

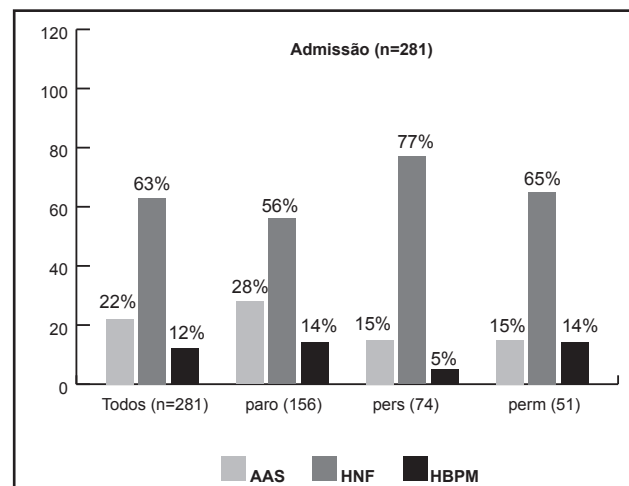
Na alta hospitalar, a medicação antiarrítmica mais utilizada foi amiodarona em 181 pacientes (57%), seguido por digital (n=69 [22%]), betabloqueadores (n=47 [15%]), antagonistas dos canais de cálcio (n=9

[2,7%]), sotalol (n=5 [1,5%]), propafenona (n=4 [1,2%]) e quinidina (n=2 [0,6%]). A terapia antiagregante plaquetária e a anticoagulante foram utilizadas, respectivamente, em 75 (35%) pacientes e 138 pacientes (65%). Somente 213 pacientes (66%) tiveram alta fazendo uso de medicação antitrombótica.

**Figura 2**

Orientação terapêutica na admissão hospitalar

RQ=reversão química; CF+AC=controle da frequência cardíaca associado à anticoagulação; TE+RE=ecocardiograma transesofágico seguido de reversão elétrica; TE+RQ=ecocardiograma transesofágico seguido de reversão química; CF=controle da frequência cardíaca; RE=reversão elétrica; TE+CF=ecocardiograma transesofágico seguido de controle da frequência cardíaca; TE+AC=ecocardiograma transesofágico seguido de anticoagulação; RQ+AC=reversão química associada à anticoagulação.

**Figura 3**

Terapia antitrombótica utilizada na admissão hospitalar  
AAS=ácido acetilsalicílico; HNF=heparina não fracionada;  
HBPM=heparina de baixo peso molecular; paro=paroxística;  
pers=persistente; perm=permanente



A mortalidade intra-hospitalar observada foi de 10%. Observou-se que o grupo de pacientes não-sobreviventes apresentava média de idade significativamente maior que o grupo de pacientes sobreviventes (77,4 anos vs 68,2 anos,  $p=0,0001$ ). Quando se agrupou a disfunção de VE nas categorias presente e ausente, verificou-se que existia associação significativa entre a presença da disfunção e o óbito, evidenciando-se maior prevalência da disfunção de VE nos pacientes que faleceram do que naqueles que sobreviveram (67,6% vs 47,6%,  $p=0,027$ ). O motivo da internação foi IVE na maioria dos pacientes que faleceu (68% dos casos).

## Discussão

Neste registro houve um número maior de mulheres, e a média de idade desse grupo era maior que a dos homens. O sintoma mais comum em ambos os grupos foi palpitação, porém o sintoma dispnéia era mais comum nas mulheres (38,2% vs. 32,7%). Em relação ao sexo, dados epidemiológicos indicam que os homens apresentam um risco maior de desenvolver FA quando comparados às mulheres. Entretanto, o início da FA em mulheres ocorre em idades mais avançadas<sup>4-8</sup>. Um estudo canadense mostrou que nos pacientes com FA, a média de idade para o início da FA em mulheres era de  $66,5 \pm 0,6$  anos, enquanto que nos homens era de  $65,4 \pm 0,7$  anos ( $p < 0,001$ ), sendo que as mulheres eram sempre mais sintomáticas que os homens<sup>7</sup>. No estudo de Framingham, a prevalência da FA era mais alta em homens do que em mulheres, em todas as faixas etárias, principalmente porque havia quase duas vezes mais mulheres do que homens com idade  $>75$  anos, tornando o número absoluto de mulheres com FA igual ou maior que o número de homens nos grupos de faixas etárias mais avançadas<sup>8-10</sup>.

Em relação aos sintomas na internação, todos os pacientes se apresentavam sintomáticos, já que procuraram o serviço de atendimento emergencial. Palpitação foi o sintoma mais freqüente nos três tipos de FA e os sintomas dispnéia e cansaço estavam mais associados à forma permanente. Neste registro, nota-se um número grande de pacientes com HAS (78%), prevalência não vista em estudos epidemiológicos anteriores.

A FA, por si só, pode levar a aumento de AE, um efeito reversível após CV e manutenção do ritmo sinusal<sup>11-13</sup>, estando associado à maior mortalidade e à ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE)<sup>13</sup>. A trombogenicidade da dilatação atrial esquerda foi evidenciada em diversos estudos envolvendo ETE que mostram sua relação com contraste ecocardiográfico

espontâneo, trombo em AE e eventos embólicos, sendo um preditor ecocardiográfico importante de risco para AVE na FA<sup>10-12,14</sup>. Observou-se um número grande de pacientes com aumento de AE neste registro, portanto pacientes de maior risco para eventos embólicos futuros.

A função de VE determinada pela ecocardiografia é um preditor independente de risco de AVE em pacientes com FA<sup>13-15</sup>. Os achados deste estudo apontaram que a disfunção do VE em pacientes admitidos com FA se associou ao aumento da mortalidade, sendo um marcador prognóstico.

Neste estudo, quando analisada a terapia antitrombótica adjunta, 22% dos pacientes receberam somente AAS durante a internação. O uso do AAS está indicado somente em pacientes de alto risco para eventos hemorrágicos, sendo cada vez menor o seu uso durante a restauração ao ritmo sinusal e o seu uso em longo prazo como terapia antitrombótica na prevenção de fenômenos tromboembólicos, sendo restrito a pacientes com idade inferior a 60 anos, sem fatores de risco e que não apresentem contra-indicação ao seu uso<sup>16-21</sup>.

Warfarin é mais eficaz que o AAS na redução do risco do AVE isquêmico, mas o risco de sangramento é maior e o tratamento com warfarin é menos conveniente pela necessidade de monitoração regular com exames de sangue. Recentes diretrizes para o manuseio dos pacientes com FA recomendam que a escolha do tratamento antitrombótico deva ser analisada individualmente com base na idade, comorbidades e contra-indicações<sup>21</sup>. Pacientes de alto risco para AVE devem receber warfarin em dose ajustada, enquanto os de baixo risco, AAS<sup>21</sup>. Vários esquemas de estratificação de risco têm sido desenvolvidos para quantificar o risco de AVE<sup>22</sup>.

A amiodarona parece ser o antiarrítmico mais eficaz para a prevenção de recorrências de FA e existe uma tendência ao uso empírico de medicação antiarrítmica na alta hospitalar. Diretrizes atuais recomendam o uso de medicações distintas e de ablação para cada subgrupo de pacientes, devendo o tratamento ser individualizado<sup>20,21</sup>.

Neste estudo, somente 213 pacientes tiveram alta fazendo uso de algum tipo de terapia antitrombótica. Apesar das evidências e das normas instituídas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>20</sup> e das sociedades Americana e Européia<sup>21</sup>, a anticoagulação com warfarin continua a ser subutilizada<sup>18</sup>. Estudo recente com pacientes de alto risco para aterotrombose também evidenciou um baixo índice no uso do anticoagulante oral<sup>2</sup>. Diversos estudos têm

demonstrado a eficácia do warfarin na prevenção do AVE em pacientes com FA<sup>16,19</sup>.

## Conclusões

Observa-se nesse registro que os pacientes admitidos com FA são predominantemente idosos e com alta prevalência de HAS. A mortalidade intra-hospitalar observada foi de 10%. A presença de disfunção ventricular e a presença de idade avançada foram relacionadas à maior mortalidade. Observa-se um baixo índice de utilização do anticoagulante oral durante a internação e na alta hospitalar.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da Monografia de Conclusão do Programa de Mestrado em Cardiologia de Eduarda Barcellos dos Santos, pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

## Referências

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370-375.
- Goto S, Bhatt DL, Rotther J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156:855-63.
- Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf PA, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/paisley study. *Heart*. 2001;86:516-20.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-73.
- Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*. 2001;103:2365-370.
- Benjamin EJ, Levy D, Varizi SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham heart study. *JAMA*. 1994;271:840-44.
- Wolf PA, Kannel WB, Levy D, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J*. 1996;131:790-95.
- Wolf PA, Abott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-88.
- Wolf PA, Dawber TR, Thoas Jr HE, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham heart study. *Neurology*. 1978;28:973-77.
- Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death: the Framingham heart study. *Circulation*. 1995;92:835-41.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
- Atrial Fibrillation Investigators. Ecardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1318-322.
- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2-8.
- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation. The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Arch Intern Med*. 1999;131:927-32.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti thrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-457.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1:175-79.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(supl VI).
- Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114:e257-e354.
- Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110:2287-292.