



ARTIGO DE REVISÃO

Prevalência da anticoagulação oral em doentes com fibrilhação auricular em Portugal: revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais



Daniel Caldeira^{a,b,*}, Márcio Barra^{a,b}, Cláudio David^{a,b,c}, João Costa^{a,b,d,e},
Joaquim J. Ferreira^{a,b}, Fausto J. Pinto^c

^a Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal

^b Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Departamento de Cardiologia, CCUL, CAML, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^d Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE), Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Centro Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido a 19 de janeiro de 2014; aceite a 24 de fevereiro de 2014

Disponível na Internet a 18 de setembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Fibrilhação auricular;
Anticoagulação;
Prevalência;
Coumarínicos;
Varfarina;
Antagonistas
da vitamina K

Resumo

Introdução e objetivo: A anticoagulação oral é uma terapêutica eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos, em doentes com fibrilhação auricular (FA). A presente revisão pretendeu estimar a prevalência da terapêutica anticoagulante oral em doentes com FA em Portugal.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Índex de Revistas Médicas Portuguesas e Catálogo Bibliográfico do Sistema Integrado de Bibliotecas da antiga Universidade Clássica de Lisboa (SIBUL). Estudos observacionais nacionais que reportavam a proporção de doentes anticoagulados com fibrilhação auricular foram incluídos. A estimativa combinada de prevalência de doentes com FA anticoagulados e o respetivo intervalo de confiança 95% (IC95%) foi determinada com recurso a meta-análise.

Resultados: Dos sete estudos incluídos, três estudos foram realizados em ambiente hospitalar e quatro foram realizados na comunidade em geral. Do total de 891 doentes com FA, a estimativa de prevalência de doentes anticoagulados foi de 40% (IC95% 32-48%).

Conclusões: A prevalência de doentes com FA anticoagulados na população estudada é baixa. É necessário promover a mudança dos hábitos de prescrição de anticoagulantes em doentes com FA em Portugal, em concordância com as recomendações internacionais.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: dgcaldeira@hotmail.com (D. Caldeira).

KEYWORDS

Atrial fibrillation;
Anticoagulation;
Prevalence;
Coumarins;
Warfarin;
Vitamin K antagonists

The prevalence of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation in Portugal: Systematic review and meta-analysis of observational studies

Abstract

Introduction and Objectives: Oral anticoagulation (OAC) is an effective treatment in the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation (AF). The aim of this review was to estimate the prevalence of OAC therapy in patients with AF in Portugal.

Methods: MEDLINE, the Index of Portuguese Medical Journals and SIBUL (the Bibliographic Catalog of the Integrated Library System of the University of Lisbon) were searched for Portuguese observational studies reporting the proportion of anticoagulated patients with AF. The pooled estimated prevalence of anticoagulated patients and respective 95% confidence interval (CI) were determined by means of a meta-analysis.

Results: Seven studies were included for analysis, of which four were conducted in a hospital environment and three in the general community. These studies enrolled a total of 891 patients with AF. The pooled estimated prevalence of anticoagulated patients was 40% (95% CI: 32–48%).

Conclusions: The prevalence of OAC in Portuguese AF patients is low. There is a need to promote change in OAC prescribing habits for AF patients in Portugal, in accordance with international guidelines.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia mais prevalente na prática clínica, com uma prevalência estimada para a população portuguesa com mais de 40 anos de 2,5% (estudo FAMA), a qual aumenta com a idade, atingindo 6,6% na 8.^a década de vida e 10,4% em indivíduos com 80 ou mais anos de idade¹.

No estudo FAMA, cerca de um terço dos doentes com FA desconhecia o diagnóstico. Por se tratar de uma patologia que pode permanecer silenciosa até ao aparecimento de uma complicação^{2,3}, o seu rastreio clínico está indicado em doentes a partir dos 65 anos⁴. As principais complicações da FA são os eventos tromboembólicos, nomeadamente o acidente vascular cerebral (AVC). Para a prevenção destes eventos, está recomendada a terapêutica com anticoagulantes orais em doentes com fatores de risco tromboembólico⁴.

No presente estudo pretendemos estimar a prevalência da terapêutica com anticoagulantes orais em doentes portugueses com FA, através de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos epidemiológicos.

Métodos**Critérios de elegibilidade**

Foram considerados elegíveis estudos observacionais conduzidos em Portugal Continental e/ou arquipélagos que incluíssem doentes com FA ou *flutter* auricular (independentemente do tipo: paroxística, persistente ou permanente) e que reportassem a proporção dos doentes que estavam anticoagulados. Estudos que incidiram sob populações específicas ou doentes referenciados para intervenções

específicas (p. ex. terapêutica ablativa da FA) foram excluídos, porque a inclusão destes estudos introduziria um viés ao não ser representativo da população geral de doentes com FA.

Bases de dados e pesquisa

Foram pesquisadas as bases de dados eletrónicas MEDLINE, Índice de Revistas Médicas Portuguesas e Catálogo Bibliográfico do Sistema Integrado de Bibliotecas da antiga Universidade Clássica de Lisboa (SIBUL), entre 2005 e outubro de 2013. A pesquisa incluiu ainda a revisão da listagem de referências dos estudos incluídos e das revisões da literatura encontradas. Não foram incluídos resumos de *posters* ou comunicações orais apresentados em congressos.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Os estudos potencialmente elegíveis foram selecionados de forma independente por dois autores, com base nos critérios de inclusão e exclusão referidos. Os dados foram extraídos de forma independente para uma folha sistemática de recolha de dados que incluía as características demográficas dos estudos, os determinantes tromboembólicos das populações e a proporção de doentes anticoagulados.

Os estudos incluídos foram avaliados de forma qualitativa, utilizando critérios relacionados com amostragem/representatividade, avaliação e análise de resultados⁵. Nenhum estudo foi excluído com base na avaliação do risco de viés dos estudos.

As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os autores.

Síntese dos dados

Foi utilizado o *software Stata® Statistical Software Package*, Versão 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA) para agregar os resultados através de meta-análise e determinar a estimativa global de prevalência de doentes com FA anticoagulados. Nos estudos que estratificavam o risco tromboembólico da população, o denominador da prevalência foi a proporção de doentes com indicação para anticoagulação. Os resultados dos estudos individuais e agregados foram expressos em proporções (prevalência) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para a agregação dos dados dos estudos foi utilizado o método de ponderação pelo inverso da variância dos resultados de cada estudo. Dada a expectativa de existência de heterogeneidade significativa entre os estudos foi utilizado por defeito o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird⁶.

A heterogeneidade estatística foi avaliada e quantificada através de teste I^2 . O I^2 é uma medida da percentagem da variação global entre os resultados dos estudos que é atribuível à heterogeneidade⁷. Um teste I^2 superior ou igual a 50% determina heterogeneidade significativa⁸.

As estimativas da prevalência foram calculadas separadamente em função do local/contexto do estudo epidemiológico: comunidade e hospitalar.

Resultados

Foram incluídos para análise sete estudos^{1,9-14}. A Figura Online 1 mostra o fluxograma da seleção dos mesmos. Três estudos eram transversais^{1,9,13} e quatro apresentavam um desenho longitudinal (três coortes retrospectivos¹⁰⁻¹² e um estudo coorte prospetivo¹⁵). Três estudos foram realizados na comunidade^{1,9,13} e quatro a nível hospitalar^{10-12,14}. Os sete estudos incluíram um total de 891 doentes com FA considerados potencialmente elegíveis para serem medicados com anticoagulação oral. A amostra de indivíduos com FA dos estudos variou entre 21-261 doentes, na sua grande maioria idosos, uma vez que a idade média variou entre 77-85,5 anos (o que classifica de uma forma global como uma população com risco tromboembólico elevado). Três dos estudos incluíram doentes com doença valvular significativa ou prótese valvular mecânica: um deles incluiu 29% de doentes com patologia valvular pelo menos moderada ou prótese valvular¹²; Ascensão incluiu 20% de doentes com estenose mitral⁹; Dores incluiu 6% de doentes com FA de etiologia valvular¹¹. As ferramentas utilizadas para a estratificação do risco tromboembólico foram o CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc e modelo proposto pelas *guidelines* conjuntas do *American College of Cardiology/American Heart Association/ European Society of Cardiology 2006* (Tabela 1). Dois estudos não reportaram o uso de qualquer ferramenta^{1,10}.

As principais características dos estudos incluídos estão mencionadas na Tabela 1. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi razoável. O principal fator de risco de viés metodológico foi a falta de representatividade da amostra de alguns estudos, pela sua avaliação exclusiva em ambiente hospitalar ou pela análise de subgrupos de doentes. A avaliação qualitativa está presente na Figura Online 2.

De acordo com os resultados da meta-análise destes sete estudos, a prevalência da terapêutica anticoagulante oral em doentes portugueses com FA é de 40% (IC = 95%: 32-48%), sendo a prevalência superior nos estudos realizados a nível da comunidade (45%; IC95%: 37-52%) do que a nível hospitalar (36%; IC95%: 24-48%). Esta diferença não teve, no entanto, significado estatístico ($p = 0,20$). Os resultados estão presentes na Figura 1.

Para avaliar o impacto da inclusão de estudos com diferentes ferramentas de estratificação do risco tromboembólico (por exemplo CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc) avaliámos os resultados dos diferentes subgrupos. As diferenças entre as estimativas obtidas pelos diferentes métodos não foram significativas ($p = 0,31$). A prevalência de doentes anticoagulados foi superior (44% [37-51%] *versus* 30% [15-45%]) nos estudos que reportaram o uso destas ferramentas comparativamente com aqueles que não as utilizaram, sem contudo atingir significado estatístico ($p = 0,10$).

Discussão

A FA é tema relevante em termos de saúde pública, particularmente em Portugal, dado que constituiu um fator de risco para a ocorrência de AVC, uma importante causa de morbidade e mortalidade¹⁵. O risco de AVC é cerca de cinco vezes superior em doentes com FA, aumentando com a idade¹⁶. Mais de 15% dos AVC devem-se à manifestação da FA e são, em média, mais graves do que aqueles que não estão associados à FA^{17,18}. Os AVC atribuíveis à FA estão associados a uma taxa de mortalidade de 25% a 30 dias e de 50% a um ano¹⁷. Nos doentes com AVC, pelo mau prognóstico que condiciona, a FA está associada a um aumento do tempo de internamento e consumo de recursos de saúde^{19,20}.

Existe evidência sólida de que a anticoagulação oral reduz o risco dos eventos tromboembólicos. Os antagonistas da vitamina K estão associados a uma redução significativa de 64% do risco relativo de AVC²¹ e os novos anticoagulantes orais (inibidores diretos da trombina e Xa) mostraram ser pelo menos tão eficazes quanto os antagonistas da vitamina K.

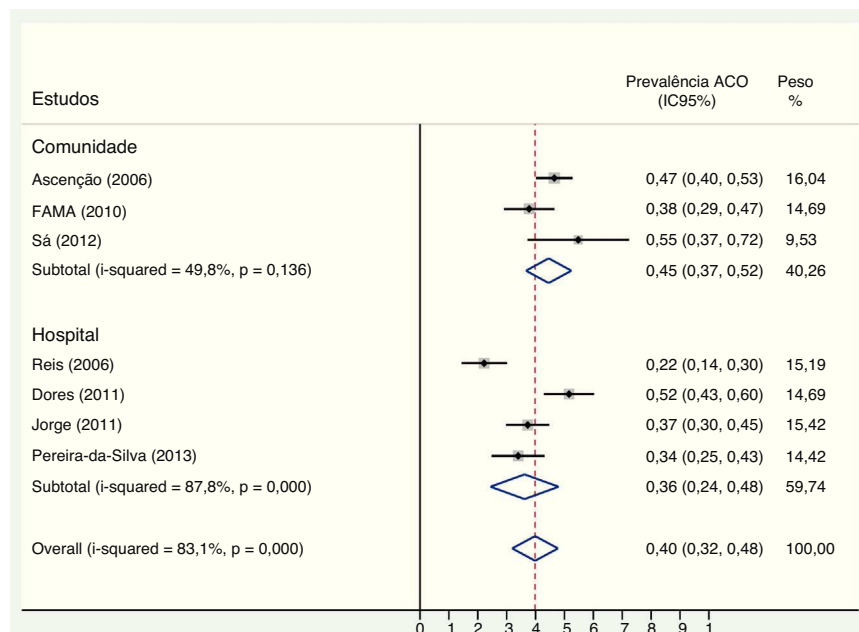
A baixa prevalência de doentes anticoagulados encontrada nesta revisão enfatiza a necessidade de mudança dos hábitos de prescrição. Esta proporção aproxima-se daquela encontrada no estudo italiano ISAF, em que a prevalência de anticoagulação oral foi de 46%²². Contudo, outros dados da mesma área geográfica, baseados em unidades cardiológicas, mostram um aumento significativo na proporção de doentes anticoagulados com indicação para esta terapêutica²³. No entanto, outros estudos recentes mostram uma perspectiva mais otimista. O registo internacional prospetivo GARFIELD reporta uma prevalência de 67% de anticoagulação oral nos doentes com FA e CHADS-VASc ≥ 2 ²⁴. O registo alemão ATRIUM, baseado em dados dos cuidados de saúde primários, encontrou uma prevalência de anticoagulação de 75% de doentes com FA e risco tromboembólico elevado²⁵, e o registo PREFER *in AF*, baseado em dados de sete países europeus, mostrou uma elevada utilização de anticoagulantes nesta população: 85%²⁶.

Tanto em contexto de ensaios clínicos como em mundo real, diversos são os motivos invocados pelos clínicos para não anticoagular doentes com FA^{24,27}.

Tabela 1 Principais características dos estudos incluídos

| Estudo | Desenho do estudo Local | Período do estudo | Amostra (n) | Idade média/mediana (anos) | Indicação para anticoagulação |
|--|--|--|---|-------------------------------|--|
| Ascensão ⁹ | Estudo transversal Comunidade (Rede de Médicos Sentinela) | Junho 2003 - novembro 2003 | 243 | 84% > 65 anos | CHADS ₂ ≥ 2, estenose mitral ou trombo intracavitário |
| Reis et al. ¹⁰ | Estudo retrospetivo Hospital (HFF) | Janeiro 1996 - dezembro 2004 (utilizados dados de 2004) | 108 | 78,6 | - |
| Bonhorst et al. ¹ | Estudo transversal Comunidade | - | 119 (diagnóstico prévio de FA)/69% FA total | 77 | - |
| Dores et al. ¹¹ | Estudo retrospetivo hospitalar (HSFX) | Outubro 2006 - outubro 2007 | 126 | 77 | Doente com risco moderado ou elevado de acordo com <i>Guidelines</i> ACC/AHA/ESC 2006 |
| Jorge et al. ¹² | Estudo retrospetivo hospitalar (HUC) | Dezembro 2005 - junho 2007 | 161 | 80,9 | CHADS ₂ ≥ 2 |
| Sá et al. ¹³ | Estudo transversal Comunidade (USF Saúde em Família - Maia) | 2011 | 31 | 85,5 | CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 |
| Pereira-Da-Silva et al. ¹⁴ | Estudo prospetivo Hospitalar (CHLC) | Abril 2011 - outubro 2011 | 103 | 79,6 | CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 |

ACC/AHA/ESC: *American College of Cardiology/America Heart Association/ European Society of Cardiology*; CHLC: Centro Hospitalar Lisboa Central; FA: fibrilhação auricular; HFF: Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca; HSFX: Hospital São Francisco Xavier; HUC: Hospitais da Universidade de Coimbra; USF: Unidade de Saúde Familiar.

**Figura 1** Prevalência da anticoagulação oral em doentes com FA. ACO: anticoagulação oral.

Num estudo hospitalar, Dores avaliou em 19% a proporção de doentes não-anticoagulados com o diagnóstico de FA¹¹. Os principais motivos invocados para esta atitude foram o risco/discrasia hemorrágica, história de alcoolismo, doença renal e impossibilidade do controlo do INR¹¹.

Pereira-da-Silva avaliou os preditores de não prescrição de anticoagulantes orais em 103 doentes candidatos e os motivos subjacentes¹⁴. Após análise multivariável, o estado acamado/síndrome demencial e o elevado número de fatores de risco hemorrágicos foram preditores de não prescrição. Dos doentes não anticoagulados (68 doentes), os motivos mais prevalentes para a não prescrição da terapêutica anticoagulantes foram: risco hemorrágico elevado (56%), considerar ser pequeno o benefício (22%), incapacidade de seguir o esquema terapêutico (10%) e dificuldade na monitorização do INR (7%)¹⁴.

Em relação aos anticoagulantes orais da nova geração, os motivos da sua não-prescrição baseiam-se no custo elevado, no facto de alguns destes fármacos não serem comparticipados, no pequeno benefício esperado e no risco hemorrágico¹⁴.

Apesar do seu custo, os novos anticoagulantes, para além de se apresentarem como opções custo-efectivas^{28,29}, permitem ultrapassar algumas barreiras à prescrição, nomeadamente pela ausência de monitorização regular do INR, por terem potencialmente menos interações medicamentosas e alimentares.

As atuais normas de orientação da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam uma estratificação do risco tromboembólico utilizando o CHA₂DS₂-VASc para determinar quem não beneficia de anticoagulação oral (CHA₂DS₂-VASc=0)^{4,30}. Alguns estudos desta revisão utilizaram a ferramenta previamente recomendada para estratificação do risco tromboembólico, o CHADS₂³¹, ou o algoritmo proposto pelas *guidelines* conjuntas do *American College of Cardiology/American Heart Association/ European Society of Cardiology 2006*³². Dado que estas ferramentas subestimam/excluem uma fração de doentes que poderia beneficiar de anticoagulação, a prevalência de anticoagulação nos doentes com indicação poderia ser ainda menor de acordo com o CHA₂DS₂-VASc.

Para além dos pontos já mencionados, dois estudos incluíram uma proporção considerável de doentes com patologia valvular significativa ou próteses valvulares^{9,12}. A probabilidade de estes doentes não estarem anticoagulados é menor do que a de um doente com FA não-valvular, no entanto, em ambos os estudos a prevalência da anticoagulação oral é baixa.

A elevada heterogeneidade encontrada não é rara em estudos de prevalência, para ela contribuindo múltiplos fatores inerentes aos doentes, instituições e prescritores, que diferem entre os vários estudos.

A diferença de heterogeneidade entre os estudos realizados na comunidade em comparação com os realizados em meio hospitalar pode ser devida a diversos fatores. O mais evidente é a inclusão do estudo de Reis¹⁰ (o mais antigo dos estudos hospitalares, 2006) na meta-análise. Este estudo caracterizou a terapêutica anticoagulante nos internamentos por FA em 2004. No total, ocorreram 122 internamentos por FA em 2004. Destes 122 doentes, 108 tiveram indicação para fazer anticoagulação a longo prazo. Dos doentes com indicação apenas 22,2% tiveram alta anticoagulados¹⁰.

A reduzida taxa de anticoagulação observada nos estudos hospitalares, particularmente no estudo referido previamente, pode ter várias explicações. A idade e a presença de comorbilidades podem contribuir para uma perceção do risco hemorrágico aumentado. A coexistência de ambas razões tem sido referida como um entrave à prescrição de anticoagulantes por parte dos médicos, por receio de hemorragias graves ou por acreditarem num risco embólico menor comparativamente com o risco hemorrágico³³. Adicionalmente, alguns estudos foram realizados numa época prévia à publicação do estudo *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study (BAFTA)*, que mostrou superioridade da varfarina (INR alvo 2,0-3,0) em relação ao ácido acetilsalicílico na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com 75 anos ou mais, sem diferenças significativas no risco hemorrágico³⁴.

Limitações

As conclusões desta revisão devem ser avaliadas de acordo com as limitações inerentes à metodologia usada (meta-análise utilizando dados globais dos estudos e não dados dos doentes individuais). A inclusão de populações com diferentes amostras, idades, locais de avaliação (comunidade *versus* hospital) e metodologia utilizada para adequar a terapêutica ao risco tromboembólico (CHA₂DS₂, CHA₂DS₂-VASc) deve ser considerada (heterogeneidade clínica), para além da heterogeneidade estatística já esperada.

Conclusões

A prevalência de anticoagulação oral em doentes portugueses com FA é de cerca de 40%. Apesar da evidência e recomendações existentes em relação ao benefício desta terapêutica na redução do risco tromboembólico nos doentes com FA, uma proporção muito significativa da população em risco não está medicada. A anticoagulação oral nestes doentes pode ser entendida como um índice de qualidade dos cuidados de saúde que urge alterar.

Anexo. Material adicional

Pode consultar material adicional a este artigo na sua versão eletrónica disponível em [doi:10.1016/j.repc.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.02.014).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:331–50.
2. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*. 1997;47:285–9.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534–9.

4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
5. Boyle MH. Guidelines for evaluating prevalence studies. *Evid Based Ment Health*. 1998;1:37–9.
6. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–88.
7. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editores *Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis*. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. 2nd ed. London: BMJ Publication Group; 2001. p. 313–35.
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011 [accedido Set 2013]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org
9. Ascensão P. Fibrilhação auricular e prevenção do tromboembolismo Estudo numa população de utentes de Centros de Saúde. *Rev Port Clin Geral*. 2006;22:13–24.
10. Reis P, Patrícia T, Dutschmann L. Fibrilhação auricular: das guidelines à realidade. *Med Interna*. 2006;13:155–61.
11. Dores H, Cardiga R, Ferreira R, et al. Atrial fibrillation and thromboembolic risk: what is the extent of adherence to guidelines in clinical practice? *Rev Port Cardiol*. 2011;30:171–80.
12. Jorge E, Pereira FS, Baptista R, et al. Anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation: from the guidelines to the daily medical practice. *Acta Med Port*. 2011;24:293–300.
13. Sá MC, Balsa MJ. Anticoagulação oral nos muito idosos e seus determinantes clínicos. *Rev Port Med Geral Fam*. 2012;28:168–76.
14. Pereira-Da-Silva T, Souto Moura T, Azevedo L, et al. Restraints to anticoagulation prescription in atrial fibrillation and attitude towards the new oral anticoagulants. *Acta Med Port*. 2013;26:127–32.
15. Portugal - Doença cerebro-cardiovasculares em números - 2013; Direção Geral da Saúde.[consultado Nov 2013]. Disponível em: <http://www.spc.pt/DL/Home/fm/i019350.pdf>
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–8.
17. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760–4.
18. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22:118–23.
19. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:229–34.
20. Ghatnekar O, Glader EL. The effect of atrial fibrillation on stroke-related inpatient costs in Sweden: a 3-year analysis of registry incidence data from 2001. *Value Health*. 2008;11:862–8.
21. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
22. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol*. 2013;111:705–11.
23. Volterrani M, Iellamo F, Rosano G, et al. Anticoagulation in «real world» patients with atrial fibrillation in Italy: results from the ISPAF (Indagine Sicoa Paziente Con Fibrillazione Atriale) survey study. *Int J Cardiol*. 2013;168:4729–33.
24. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8:e63479.
25. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:897–905.
26. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2013. PubMed PMID: 24084680.
27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
28. Limone BL, Baker WL, Kluger J, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PLoS One*. 2013;8:e62183.
29. Canestaro WJ, Patrick AR, Avorn J, et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:724–31.
30. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
31. Larsen TB, Lip GY, Skjøth F, et al. Added predictive ability of the CHA2DS2VASc risk score for stroke and death in patients with atrial fibrillation: the prospective Danish Diet Cancer, and Health cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:335–42.
32. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8:651–745.
33. Chang HJ, Bell JR, Deroo DB, et al. Physician variation in anticoagulating patients with atrial fibrillation Dartmouth Primary Care COOP Project. *Arch Intern Med*. 1990;150:83–6.
34. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.