

Gabriela Miana de Mattos Paixão

***Big data* e tele-eletrocardiografia:
avaliação da mortalidade em pacientes
portadores de fibrilação atrial**

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde: Infectologia e Medicina Tropical
Belo Horizonte – MG
2018

Gabriela Miana de Mattos Paixão

***Big data* e tele-eletrocardiografia:
avaliação da mortalidade em pacientes
portadores de fibrilação atrial**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Belo Horizonte

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora

Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof^a. Valéria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador do Centro de Pós- Graduação:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Prof^a. Eli Iola Gurgel

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Thaís Teodoro de Oliveira Santos – Representante Discente

Para meus pais, Ricardo e Lúcia, meus exemplos.

Para Lucas, meu grande incentivador.

Para minha irmã Lucila, pelo apoio e carinho.

Agradecimentos

Ao Prof. Tom, agradeço pela acolhida na cardiologia de Minas Gerais, pela orientação firme e segura e pelo incentivo para docência, sendo fonte de inspiração para a carreira acadêmica;

À equipe do projeto CODE pela parceria na elaboração e realização desse projeto, em especial, ao Manoel Ribeiro, pelo auxílio com o banco de dados e ao Luís Gustavo Silva e Silva pela imensa ajuda na análise estatística.

Aos alunos da iniciação científica, especialmente, Jéssica Canazart, por auxiliar na avaliação dos eletrocardiogramas;

À coordenação, aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da UFMG, pelo convívio e compartilhamento de saberes;

Aos colegas do Centro de Telessaúde, pelo incentivo e companheirismo;

À Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais pela disponibilização de dados e parceria no projeto;

À Professora Eliane Dias Gontijo pelo auxílio, desde a graduação, no meu desenvolvimento acadêmico;

Aos meus pais pelo incentivo constante e por serem meus grandes exemplos de vida;

Ao Lucas, pelo amor, pela presença em todos os momentos da vida, apoiando as minhas escolhas e participando dos meus sucessos e insucessos; por compreender as ausências e as apreensões;

À Lucila, irmã querida, pela paciência e apoio incondicional;

Aos amigos e familiares que sempre me apoiaram e incentivaram minha busca pelo conhecimento;

E a todos que me incentivaram e apoiaram nessa jornada, obrigada!

RESUMO

Introdução: A telessaúde é uma importante ferramenta para melhorar o acesso e a qualidade na assistência à saúde, especialmente, em regiões carentes e distantes. O uso do eletrocardiograma (ECG) digital na atenção primária à saúde possibilita diagnósticos clínicos e epidemiológicos, com implicações nas políticas de saúde. Grandes bancos de dados de registros eletrocardiográficos, relacionados aos dados de mortalidade ou hospitalização, podem ser muito úteis na determinação do valor prognóstico de alterações do ECG. A fibrilação atrial (FA) se tornou um problema de saúde pública à medida que sua prevalência tem aumentado com o envelhecimento da população, com impacto na morbimortalidade cardiovascular.

Objetivos: Avaliar a associação entre FA e mortalidade geral e cardiovascular em coorte eletrônica de pacientes da atenção primária à saúde de Minas Gerais.

Métodos: Trata-se de estudo observacional retrospectivo que avaliou pacientes maiores de 16 anos que realizaram eletrocardiograma digital pela Rede de Teleassistência de Minas Gerais de 2010 a 2017. Realizou-se pareamento probabilístico entre os dados do ECG e do sistema de informação de mortalidade do estado de Minas Gerais. Dados clínicos foram auto relatados. Os ECGs foram laudados por cardiologistas treinados e, também, interpretados pelos *softwares* automáticos de *Glasgow* e *Minnesota*. O diagnóstico de FA foi considerado se havia concordância entre o laudo do cardiologista e de um dos sistemas automáticos. Nos casos de discordância, os exames foram revisados manualmente. Somente o primeiro ECG de cada paciente foi analisado. Para avaliar a relação entre FA e mortalidade, utilizou-se a regressão de Cox ajustada pela idade, sexo e comorbidades.

Resultados: A partir de um banco de dados com 1.773.689 pacientes, 1.550.959 foram incluídos. Aqueles com idade menor que 16 anos ou com exames inválidos foram excluídos do estudo. A idade média foi de 51,66 anos, sendo 40,24% do sexo masculino. A prevalência de FA foi de 1,38%. Em um seguimento médio de 3,69 anos, a taxa de mortalidade por todas as causas foi de 3,35% na população geral. Na análise univariada, FA foi fator de risco para morte por todas as causas (HR 5,93; IC 95% 5,74-6,13). Após ajuste para idade, sexo e comorbidades, FA se manteve como fator de risco independente para mortalidade por todas as causas (HR 2,46, IC 95% 2,38-2,55). FA também foi preditor de risco para mortalidade cardiovascular, após ajuste por idade, sexo e comorbidades (HR 2,28, IC 95% 2,04-2,55). Na análise multivariada, conforme sexo, ajustada para idade e comorbidades, o sexo feminino mostrou maior risco de morte geral e cardiovascular comparado ao masculino ($p < 0.001$).

Conclusões: FA foi preditor independente de mortalidade por todas as causas e cardiovascular nos pacientes da atenção primária à saúde, com maior risco no sexo feminino.

Palavras-chave: coorte eletrônica, eletrocardiograma, fibrilação atrial, mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Telehealth system is an important tool to improve access and quality to health assistance, especially in poor regions. The use of digital ECGs in primary care population provides clinical and epidemiological diagnoses with implications in healthcare policy. Large electrocardiogram (ECG) databases, linked to mortality or hospitalization data, can be very useful in determining the prognostic value of established and new ECG markers. Atrial fibrillation (AF) is a public health problem with increasing prevalence as the population ages, associated with cardiovascular mortality and morbidity.

Objective: Evaluate the association between the presence of AF with overall and cardiovascular mortality in a large electronic cohort of primary care patients of Minas Gerais.

Methods: This is an observational retrospective study. Patients over 16 years old who performed digital electrocardiograms by Telehealth Network of Minas Gerais from 2010 to 2017 were assessed. A probabilistic linkage between data from the national mortality information system and our ECG database was made. Clinical data were self-reported, and ECGs were interpreted by a team of trained cardiologists and automatic software (Glasgow and Minnesota). The diagnosis of AF was considered if there was concordance between the cardiologist's report and one of the automatic systems. In cases of disagreement, ECGs were reviewed manually. Only the first ECG made was analyzed. To assess the relation between AF and mortality, Cox regression was used, adjusted by age, sex and clinical conditions.

Results: From a dataset of 1,773,689 patients, 1,550,959 were included, mean age 51.66 years; 40.24% male. There were 3.35% deaths for all causes in 3.69 years of mean follow up. The prevalence of AF was 1.38%. In univariate analysis, AF was a risk factor for death from all causes (HR 5.93, 95%CI 5.74-6.13). After adjustment for age, sex and comorbidities, AF remained an independent risk factor for all-cause mortality (HR 2.46, 95%CI 2.38-2.55). AF was also a predictor of risk for cardiovascular mortality after adjustment for age, sex and clinical conditions (HR 2.28, 95%CI 2.04-2.55). Female patients with AF had higher risk of overall and cardiovascular mortality compared with male sex ($p < 0.001$).

Conclusions: AF was a strong predictor of mortality for all causes and cardiovascular mortality in primary care population with increased risk in women.

Key words: electronic cohort, electrocardiogram, atrial fibrillation, mortality

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama para o diagnóstico de fibrilação atrial.....	27
Figura 2. Curvas de sobrevivência de <i>Kaplan-Meier</i> para fibrilação atrial por sexo.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência de fibrilação atrial conforme idade e sexo.....42

Tabela 2. Valor prognóstico da fibrilação atrial para mortalidade conforme o
sexo.....43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVEi	Acidente Vascular Encefálico Isquêmico
CID10	Código Internacional de Doenças
CODE	<i>Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography</i>
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação atrial
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
LAC	<i>Lazy Associative Classifier</i>
RNI	Relação Normatizada Internacional
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RTMG	Rede de Teleassistência de Minas Gerais
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TEB	Tecnologia Eletrônica Brasileira

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
2. INTRODUÇÃO	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
4. OBJETIVOS	22
4.1. Objetivo Geral	22
4.2. Objetivos Específicos	22
5. MATERIAL E MÉTODOS	23
5.1. Desenho do Estudo	23
5.2. Critérios de inclusão	23
5.3. Critérios de exclusão	23
5.4. Coleta de dados	24
5.5. Descrição da análise de dados	25
5.5.1. Definição dos casos de fibrilação atrial	25
5.5.2. Desfechos	27
5.5.3. Pareamento das bases de dados	28
5.6. Análise estatística	29
5.7. Aspectos éticos	30
6. RESULTADO E DISCUSSÃO	31
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
8. CONCLUSÕES	54
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais foi criado em 2005(ALKMIM et al., 2012), sendo implementada a rede de tele-eletrocardiografia em 2006, priorizando os municípios remotos do estado, distantes de grandes centros, com baixo índice de desenvolvimento humano e com pequena população.

O advento do programa possibilitou a expansão do serviço para vários municípios de Minas Gerais com novos convênios com a Secretaria do Estado da Saúde de Minas Gerais. Em 2010, a Rede de Teleassistência de Minas Gerais (RTMG) foi registrada na Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) como uma das redes de pesquisa de Minas Gerais.

A RTMG, atualmente, abrange 811 dos 853 municípios de Minas Gerais além de 19 municípios na Bahia, 6 no Acre e 19 no Mato Grosso. A tele-eletrocardiografia levou à realização mais de 3 milhões de eletrocardiogramas (ECG) laudados, por equipe especializada, desde a sua implementação.

Diante dessa enorme coorte eletrônica, surgiu o projeto CODE (*“Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography”*) idealizado pelo Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro. O projeto de pesquisa tem como objetivo correlacionar as alterações eletrocardiográficas com desfechos de mortalidade geral e cardiovascular e de internações hospitalares por causas cardiovasculares.

O desenvolvimento do CODE foi realizado por uma equipe multiprofissional composta de médicos cardiologistas, estatísticos, engenheiros eletrônicos e cientistas da computação. O grupo se reúne regularmente desde o início de 2017. Redigi o projeto original, sob orientação do Prof. Antonio Luiz

Pinho Ribeiro. Pactuamos com a Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerais e a Secretária Municipal de Saúde para obtenção dos bancos de dados do Sistema de Informação Hospitalar e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Participei diretamente da organização do banco de dados e do seu pareamento probabilístico com os dados do ECG.

Para a dissertação de mestrado em questão, utilizamos uma parte do banco de dados do CODE, com objetivo de avaliar a associação da fibrilação atrial (FA) com a mortalidade geral e cardiovascular. Os ECGs em que houve dúvida diagnóstica de FA entre o laudo do cardiologista e o automático pelos *softwares Glasgow e Minnesota* foram revisados manualmente por mim e por equipe de alunos da iniciação científica, sob minha coordenação. A análise estatística da dissertação foi feita em conjunto com o estatístico do projeto.

A dissertação se vincula à linha de pesquisa em “Telessaúde”, com objetivos comuns de melhoria da assistência e da qualidade à saúde para os municípios de Minas Gerais.

2. INTRODUÇÃO

A FA consiste na completa desorganização da atividade elétrica atrial com perda completa na sua capacidade de contração. Ao ECG, a ausência de despolarização atrial organizada reflete na substituição das ondas P por tremor de alta frequência na linha de base, que varia em forma e amplitude(ZIMERMAN et al., 2009).

O mecanismo eletrofisiológico é a micro reentrada intra-atrial que depende da presença de gatilho, substrato e fatores moduladores para desencadear e manter a FA(IWASAKI et al., 2011). Os gatilhos são extrasístoles atriais localizadas nas veias pulmonares, mas que também podem ser encontradas na parede posterior do átrio esquerdo, no átrio direito (ao longo da crista *terminalis*), no seio coronário, nas veias cavas e no ligamento de *Marshall*. O substrato atrial, geralmente, se dá pelo aumento atrial esquerdo associado à fibrose intersticial que é responsável pela desconexão elétrica entre os miócitos(ZIMERMAN et al., 2009). Isso permite que o gatilho encontre áreas susceptíveis para propagação da arritmia. Diversas patologias causam aumento atrial esquerdo, como: obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, cardiomiopatias restritivas, cardiopatias congênitas, miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia dilatada e doenças valvares. Por fim, o sistema nervoso autônomo é o principal modulador da FA, sendo que tanto os estímulos adrenérgicos aumentam a ocorrência de gatilhos, quanto a inervação vagal pode se relacionar com desencadeamento e manutenção da arritmia(IWASAKI et al., 2011).

A FA é a principal fonte emboligênica cardíaca, sendo responsável por 45% dos casos quando comparada com outras cardiopatias (MAGALHÃES et

al., 2016). Os fatores trombogênicos são multifatoriais e incluem a tríade de Virchow: estase atrial, principalmente no apêndice atrial esquerdo, lesão endotelial e hipercoagulabilidade da própria arritmia. A ocorrência de fenômenos tromboembólicos não é homogênea entre os pacientes. Condições clínicas prévias, idade e sexo modificam o risco individual.

Nos casos de FA valvar, ou seja, na presença de estenose mitral reumática moderada ou grave e/ou prótese mecânica, o risco tromboembólico é alto, indicando-se anticoagulação oral. Já nos casos de FA não valvar, utiliza-se o escore CHA_2DS_2VASc (OLESEN et al., 2011) para determinação da necessidade de terapia anticoagulante. Um escore maior ou igual a dois em pacientes do sexo masculino ou maior ou igual a três em mulheres é indicação absoluta de anticoagulação oral (KIRCHHOF et al., 2016).

A FA é um fator de risco independente para a ocorrência de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), sendo que 20 a 30% dos casos de AVEi estão relacionados à arritmia. Nestes casos, o AVEi tende a ser mais extenso com, conseqüentemente, maior morbimortalidade (GROND et al., 2013).

A disfunção ventricular esquerda é encontrada em 20 a 30% dos pacientes com FA (KIRCHHOF et al., 2016). A arritmia pode ser causa da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida por mau controle da frequência ventricular, levando à taquicardiomiopatia ou, conseqüência, pelo remodelamento atrial. A perda da contração atrial e/ou elevada frequência ventricular podem descompensar a cardiopatia de base. A incidência de FA em pacientes com IC está relacionada ao aumento de 1,6 e 2,7 vezes na mortalidade de homens e mulheres, respectivamente (WANG et al., 2003, DESAI; GIUGLIANO, 2012).

A FA está associada à maior mortalidade por todas as causas (ANDERSSON et al., 2013), com aumento do risco de morte em 2 vezes no sexo feminino e 1,5 vezes no masculino (KIRCHHOF et al., 2016; BENJAMIN et al., 1998). Cerca de 10 a 40% dos pacientes com FA são hospitalizados por ano devido, principalmente, à IC e ao AVEi (STEINBERG et al., 2014; MEINERTZ et al., 2011), acarretando em um custo elevado ao sistema de saúde (STEWART, 2004; KIM et al., 2011). Dessa forma, o diagnóstico precoce da FA é essencial para prevenção dos eventos cardiovasculares.

A FA se tornou um problema de saúde pública à medida que a prevalência está crescendo com o envelhecimento da população (WOLOWACZ et al., 2011). É a arritmia sustentada mais comum na prática clínica, com estimativa de prevalência de 0,5 a 1% na população geral (MAGALHÃES et al., 2016). Estima-se, nos Estados Unidos e Europa, que um a cada quatro pessoas de meia idade irão desenvolver FA (KIRCHHOF et al., 2016).

Essa epidemia de FA impacta diretamente nos sistemas de saúde e na economia mundial. Em torno de 50 a 70% dos gastos com FA são devido a hospitalizações por complicações da arritmia. Dentre 2000 a 2010, houve um aumento de 24% no custo das internações hospitalares por FA nos Estados Unidos, o que correspondeu a \$1,31 bilhões de dólares a mais (PATEL et al., 2014). Na Europa Ocidental, o custo individual de cada paciente com FA variou entre €450 a €3000 (WOLOWACZ et al., 2011). O sistema de saúde britânico gastou em torno de 1% do seu orçamento total para FA (KIRCHHOF et al., 2016). A expectativa é de crescente aumento nos gastos em saúde com o envelhecimento da população.

No Brasil, estudos epidemiológicos e de custo efetividade relativos à FA são escassos. Em população de atenção primária à saúde, a prevalência encontrada foi de 1,8%, sendo 2,4% no sexo masculino e 1,3% no feminino (MARCOLINO et al., 2015). Em consoante com os achados internacionais, observou-se aumento progressivo da prevalência com o avançar da idade, variando entre 0,001% nos pacientes menores de 20 anos a até 14,6% nos octogenários (MARCOLINO et al., 2015). As taxas de anticoagulação nesta população foram muito baixas. Somente 1,5% dos pacientes com FA relataram o uso de anticoagulantes orais (MARCOLINO et al., 2015). Em 2015, a mortalidade por FA e flutter atrial padronizada pela idade foi de 2,8 por 100.000 habitantes, mantendo-se estável em relação a 1990 (BRANT et al., 2017).

O valor prognóstico da FA foi estudado em estudos de coorte e registros, mas, em grandes coortes eletrônicas, ainda não foi descrito. A avaliação da FA como fator de risco para mortalidade na coorte eletrônica dos pacientes da RTMG é importante para diagnóstico epidemiológico com implicações sociais e econômicas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Com o avançar da tecnologia associada à digitalização dos sistemas médicos, grandes bases de dados começaram a surgir. O termo “*big data*” foi criado para se referir a um grande volume de informações complexas, confiáveis e passíveis de análise em diversos campos do conhecimento: saúde, meio ambiente, geografia, economia e social (KHOURY; IOANNIDIS; SNOW, 2014).

A análise do *Big data* na medicina pode auxiliar na maior compreensão da fisiopatologia, história natural e prognóstico da doença, com impacto em políticas assistenciais. Para isso, é necessário um embasamento epidemiológico com uma amostra representativa da população e confiabilidade dos dados.

O advento do ECG digital levou à criação de bancos de dados eletrocardiográficos e clínicos que se tornaram objetos de pesquisa para a análise epidemiológica da população. Quando existem dados de seguimento desses pacientes, tais bases são chamadas coortes eletrônicas. À medida que as amostras populacionais estudadas são maiores, o uso de coortes eletrônicas tem aumentado, com resultados mais fidedignos e aplicáveis à população geral (DENAXAS et al., 2012).

Estudos com coortes eletrônicas publicados nos últimos 2 anos utilizaram os bancos de dados eletrocardiográficos para avaliação populacional. Em Copenhague, Dinamarca, 281.251 ECGs de pacientes da atenção primária foram avaliados para identificar a associação entre a frequência cardíaca e o desenvolvimento de FA (SKOV et al., 2016). Já numa coorte holandesa de 152.180 indivíduos adultos hígidos, os valores médios das

medidas eletrocardiográficas e os diagnósticos do ECG foram descritos. A prevalência de FA nessa população foi de 0,9%(VAN DER ENDE et al., 2017).

O banco de dados de ECG da RTMG foi avaliado no período de 2010 a 2015. Pacientes saudáveis maiores que um ano foram incluídos e 486.104 ECGs foram analisados pelo *software* de *Glasgow*. Descreveram-se os valores normais para frequência cardíaca, eixos da onda P, QRS e onda T, duração da onda P e do QRS e intervalos PR e QT para essa população (PALHARES et al., 2017).

Até o presente momento, nenhuma coorte eletrônica de bancos de dados de ECGs digitais associados à análise de mortalidade e eventos cardiovasculares foi publicada.

A FA é sabidamente associada à maior mortalidade cardiovascular. No entanto, a maior parte dos estudos disponíveis avalia uma população bem selecionada com características definidas, dificultando a extrapolação para a população geral, principalmente para a brasileira que possui imensa diversidade étnica e racial.

Os registros de prontuário eletrônico no sistema de saúde possibilitaram o surgimento de vários estudos de coortes eletrônicas em FA, com enfoques distintos: desde a análise descritiva à identificação de fatores prognósticos. A avaliação da incidência da FA e da sua evolução temporal foi realizada por *Williams et al* em 464.363 pacientes portadores de FA que foram atendidos em caráter ambulatorial ou hospitalar. Demonstrou-se, nesta população, um aumento exponencial entre 2004 a 2016 na incidência de FA sem mudança na sobrevida. (WILLIAMS; HONUSHEFSKY; BERGER, 2017)

As internações hospitalares por AVEi secundários à FA em hospitais públicos de Portugal apresentaram aumento substancial, no período de 2000 a 2014, com maior mortalidade, associada a maior custo econômico ao governo(SANTOS et al., 2017). Em concordância, a avaliação do sistema de internações hospitalares nos Estados Unidos também encontrou um maior número de atendimentos em emergência médica, de hospitalizações e de mortes por FA, com repercussão econômica (JACKSON et al., 2017).

Para a análise da estratificação de risco cardiovascular na FA, *Poppe et al* avaliaram uma coorte eletrônica da atenção primária à saúde da Nova Zelândia. Observou-se que as classificações convencionais (CHA₂DS₂VASc e escore de *Framingham*) superestimam o risco de acidente vascular encefálico(AVE) e subestimam o risco de desfechos cardiovasculares combinados: infarto agudo do miocárdio(IAM), AVE, IC e morte por todas as causas nesta população específica(POPPE et al., 2018). Em coorte canadense de 22.302 pacientes com FA de início recente (menos de 5 anos),por sua vez, demonstrou-se que pacientes que não foram atendidos por cardiologistas tinham maior mortalidade daqueles em seguimento cardiológico(SINGH et al., 2017).

As estratégias terapêuticas na anticoagulação foram analisadas em 22.205 pacientes adultos com FA não valvar cadastrados em sistema de informação da atenção primária da Catalunha (GINER-SORIANO et al., 2016). Observou-se uma redução da taxa de AVE e da mortalidade geral nos pacientes em uso de anticoagulante oral inibidor da vitamina K, sem aumento significativo no sangramento. No grupo em uso de terapia antiplaquetária, houve também redução da mortalidade, mas com aumento nas taxas de sangramento gastrointestinal (GINER-SORIANO et al., 2016). Diante do

exposto, intervenções para implementação da anticoagulação nos pacientes elegíveis devem ser realizadas.

No Brasil, os sistemas de informação: ambulatorial, hospitalar e de mortalidade são separados, sem interface entre eles. A implementação do prontuário eletrônico nos centros de atenção primária e secundária ainda é incompleta. Somente 10.134 das 41.688 unidades básicas de saúde em funcionamento nos 5.506 municípios do Brasil possuem prontuário eletrônico (PORTAL BRASIL, 2016). Não há integração da rede de prontuários com os sistemas de informações. Além disso, a saúde suplementar que atende a 25% da população em Minas Gerais não é contemplada nos sistemas de dados ambulatoriais e hospitalares (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2018). O mau preenchimento de registros e a colocação dos Códigos Internacionais de Doenças (CID10) inadequados também prejudicam a análise. O SIM é o único que recodifica os chamados códigos “garbage” das declarações de óbito. Dessa forma, faltam estudos populacionais brasileiros para a real avaliação da prevalência e das complicações da fibrilação atrial. Conforme exposto anteriormente, a extrapolação das informações de estudos de outros centros populacionais, principalmente, de países desenvolvidos não necessariamente corresponde à realidade brasileira.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

-Avaliar a presença de FA pelo ECG como fator de risco independente para mortalidade geral e cardiovascular, ajustada por idade, sexo e comorbidades, nos pacientes atendidos na atenção primária do estado de Minas Gerais de 2013 a 2016.

4.2. Objetivos específicos

- Descrever a prevalência da FA dentre os pacientes atendidos pela RTMG;
- Descrever as características clínicas dos pacientes com FA atendidos pela RTMG;
- Avaliar, por pareamento probabilístico com a base de dados do SIM do Sistema Único de Saúde (SUS), a ocorrência de morte geral e cardiovascular na população da atenção primária à saúde de Minas Gerais.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de coorte retrospectiva de pacientes atendidos na Atenção Primária de municípios de Minas Gerais cujos ECGs foram analisados por cardiologistas da RTMG entre 2013 e 2016. Esse serviço assiste 811 dos 853 municípios de Minas Gerais, com, aproximadamente, 1000 pontos de atenção básica do estado de Minas Gerais.

5.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 16 anos com ECG de 12 derivações realizado na RTMG entre 2013 e 2016.

5.3. Critérios de exclusão

Exames isoelétricos, com interferências, troca ou mau posicionamento de eletrodos, que comprometeram a análise, foram excluídos. Em pacientes que realizaram mais de um ECG, o primeiro exame foi analisado e os subsequentes foram excluídos.

5.4. Coleta de dados

Todos os municípios assistidos pelo programa receberam aparelho de eletrocardiograma digital de doze derivações das marcas Micromed (Brasília) ou TEB (São Paulo) com *software* específico de captura dos eletrocardiogramas, desenvolvido pela própria RTMG. Esse *software* permite que o traçado seja anexado com anamnese detalhada e enviado através da internet para um servidor central no Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Através de *software* específico de leitura dos ECGs, com ferramentas de mensuração e magnificação, os exames foram analisados por uma equipe de cardiologistas experientes em eletrocardiografia da RTMG, com geração de um laudo textual.

A anamnese e todos os dados dos pacientes foram coletados pelo solicitante. Todos os exames realizados no período foram guardados em banco de dados específico. As seguintes variáveis foram incluídas:

- Dados do paciente: nome, data nascimento, idade, sexo, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, doença de Chagas, diabetes mellitus, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica), história pregressa (IAM), história familiar (doença arterial coronariana) e história social (tabagismo);
- Dados do exame: data de realização, município e laudo do cardiologista no formato texto-livre não estruturado.

O programa *Glasgow University Interpreter* foi utilizado para análise morfológica dos traçados eletrocardiográficos por meio de padrões rígidos de interpretação. O *software* avalia o valor de todos os intervalos (PR, RR, QT, QT corrigido pelo método de *Framingham*), eixo e duração do complexo QRS e

das ondas P e T, frequência cardíaca sinusal e ventricular. O programa também exporta interpretação sucinta com as principais alterações eletrocardiográficas identificadas codificadas pelos sistemas *Glasgow* e *Minnesota* (BLACKBURN et al., 1960).

5.5. Descrição da análise de dados

5.5.1. Definição dos casos de fibrilação atrial

O diagnóstico eletrocardiográfico de FA consistiu na ausência de onda P, com frequência atrial entre 450 e 700 ciclos por minuto e resposta ventricular variável. A linha de base se apresenta isoeétrica, com irregularidades finas, grosseiras ou por um misto dessas alterações, chamadas ondas "f".

Para a obtenção do diagnóstico de FA a partir do laudo eletrocardiográfico em texto, os laudos foram processados por um *software* automático de classificação baseado aprendizado de máquina, chamado *Lazy Associative Classifier (LAC)* (VELOSO; MEIRA; ZAKI, 2006, VELOSO et al., 2011, VELOSO et al., 2007). A conclusão do laudo médico é, inicialmente, tratada com a retirada das palavras de paradas, como: a, as, os, de, com, sem e para. Posteriormente, geram-se n-gramas. Os resultados, após processamento no LAC, são submetidos a algoritmos de decisões para a obtenção final das classes diagnósticas. Esses algoritmos são treinados, usando a base de dados original. Em amostra de 4.557 ECGs do nosso banco de dados que foram manualmente classificados, observaram-se acurácia de 99%, valor preditivo positivo de 100% e sensibilidade e especificidade de 99% para o diagnóstico de FA.

O diagnóstico de FA foi aceito, sem revisão manual, quando havia concordância no laudo do cardiologista com um dos sistemas automáticos

(*Minnesota* ou *Glasgow*). Os exames com laudo de FA por somente um dos sistemas automáticos foram desconsiderados como portadores de FA. Na zona cinzenta, ficaram os ECGs em que somente o cardiologista laudou como FA e aquele que somente os dois sistemas automáticos consideraram FA. Para os ECGs laudados como FA pelo cardiologista, foi avaliado SDNN (desvio padrão de todos intervalos entre batimentos sucessivos) gerados pelo sistema *Glasgow* para auxílio na classificação. Como um dos critérios diagnósticos da FA é a variabilidade dos intervalos RR, valores elevados do SDNN geralmente se associam a FA. Na subamostra dos traçados com diagnósticos conhecidos, o SDNN mostrou elevado valor diagnóstico, com área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de 0,94. Assim, nos casos que o diagnóstico textual não foi confirmado pelo laudo automático, o ponto de corte escolhido foi de 647 ms (sensibilidade 90,62%, especificidade 90,63%). Exames com SDNN acima deste valor foram classificados como FA. Os demais exames foram revisados manualmente por equipe treinada (Figura1).



Figura 1- Diagrama para o diagnóstico de fibrilação atrial

5.5.2. Desfechos

O desfecho primário do estudo foi a mortalidade geral nos pacientes da atenção primária à saúde de Minas Gerais. O desfecho secundário foi a mortalidade cardiovascular nessa população. Consideraram-se todos os CIDs como causa básica da declaração de óbito para mortalidade geral. Para mortalidade cardiovascular, foram consideradas as nove causas globais mais comuns de morte relacionadas com doença cardiovascular. A causa básica da declaração de óbito foi definida como cardiovascular pela categorização dos CIDs. Essas causas foram: doença cardíaca reumática (códigos I01-I01.9, I02.0, I05-I09.9), cardiopatia isquêmica (códigos CID10 I20-I25.9), doença cerebrovascular (G45-G46.8, I60-I61.9, I62.0, I63-I63.9, I65-I66.9, I67.0-I67.3, I67.5-I67.6, I68.1-I68.2, I69.0-I69.3), doença cardíaca hipertensiva (I11), cardiomiopatia e miocardite (A39.52, B33.2-B33.24, D86.85, I40-I43.9, I51.4-I51.5), fibrilação atrial e flutter (I48), aneurisma de aorta (I71), doença vascular

periférica (I70.2-I70.7, I73-I73.9) e endocardite (A39.51, I33-I33.9,I38-I39.9).

5.5.3. Pareamento das bases de dados

O método de pareamento probabilístico se baseia na probabilidade de concordância ou não entre variáveis comuns de diferentes bancos de dados, de forma que é possível determinar qual a probabilidade de um par de registros referir-se a um mesmo indivíduo.

O banco de dados do ECG foi associado por meio de relacionamento probabilístico de registros pelo programa *FRIL (Fine-grained record linkage software, v.2.1.5, Atlanta, GA)* com os dados do SIM do estado de Minas Gerais, os quais foram obtidos prioritariamente a partir de informações contidas na Declaração de Óbito. As variáveis utilizadas foram nome e último sobrenome, data de nascimento, sexo e município de residência do paciente.

A primeira etapa do relacionamento consistiu na padronização dos campos e foi feita automaticamente pelo programa, a fim de minimizar a ocorrência de erros. Nomes dos pacientes e dos municípios tiveram os seus caracteres transformados em maiúsculos, eliminados os conectivos, pontuação, espaços em branco no início dos campos, preposições, acentos, cedilhas, algarismos e símbolos (“DE, DA, DO, DOS, DAS, @, #, \$, %, [,], *, (), =, +, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0, \ ? / : ; . ! " _”). O algoritmo de codificação fonética *Soundex* é um discriminador de nomes que foi aplicado para corrigir pequenas diferenças na grafia e pronúncia dos mesmos e, sumariamente, os transforma em códigos constituídos de até quatro dígitos, por exemplo, João e Daniella seriam codificados em “J00” e “D54”, respectivamente. Sexo foi codificado em “F” para feminino e “M” para masculino, e a data de nascimento foi padronizada em DD-MM-AAAA.

Posteriormente, foi realizada blocagem para evitar que sejam realizadas

comparações de registros que possuem alta probabilidade de não serem pares verdadeiros, agilizando o procedimento. Assim, por exemplo, dividir em blocos de acordo com o último nome evitaria comparar indivíduos cujos sobrenomes são diferentes e, portanto, possuem baixa probabilidade de serem a mesma pessoa.

A última etapa consistiu em parear e identificar os pares de registros concordantes. O programa constrói um escore final para cada par, com finalidade de estimar a probabilidade de ser a mesma pessoa. O ponto de corte definido foi de 94 e valores acima e abaixo delimitam as faixas de pares verdadeiros e falsos, respectivamente.

5.6. Análise estatística

Variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição de frequência. Dados obtidos de variáveis quantitativas contínuas foram expressos como média e desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil.

O tempo decorrido entre a data de realização do eletrocardiograma (evento índice) e o evento de interesse (data do óbito) foi considerado variável dependente. A presença de FA foi variável independente, juntamente com as características clínicas da população. O grupo de comparação: pacientes sem FA incluiu tanto, aqueles com ECG normal, quanto, com outras anormalidades eletrocardiográficas.

Pacientes que não apresentaram o evento de interesse até o final do seguimento foram censurados, mas contribuíram com tempo de acompanhamento até a data final do estudo (setembro de 2017).

O método não paramétrico de *Kaplan-Meier* foi utilizado para calcular sobrevida e avaliar a presença ou ausência de proporcionalidade,

considerando-se como desfecho o tempo do evento índice (data de realização do ECG) até a data do óbito. O nível de significância estatística foi definido para valores de p menores que 0,05, calculados pelo teste *Logrank*.

A regressão de Cox foi utilizada para comparar a contribuição de variáveis independentes por meio de análise multivariada. *Hazard Ratio* foi utilizado como medida de associação na análise de sobrevivência, sendo considerado intervalo de confiança de 95%. O programa estatístico R (versão 3.4.3, Viena, Áustria) foi utilizado para todas as análises.

5.7. Aspectos éticos

Considerando-se os termos da Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, todos os aspectos éticos desta legislação foram preservados ao envolver seres humanos como sujeitos de pesquisa. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 68496317.7.0000.5149). Os resultados do estudo foram divulgados assegurando-se que nenhuma forma de identificação individual fosse exposta.

6. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão da dissertação serão apresentados em formato de artigo, conforme as normas de publicação do periódico escolhido.

Evaluation of mortality in atrial fibrillation: Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography (CODE) study

Gabriela MM Paixão, MD¹; Luis Gustavo S Silva, PhD¹; Paulo R Gomes, BSc¹;
Milton PF Ferreira, MSc¹; Derick M Oliveira, BMath¹; Manoel H Ribeiro, BSc¹;
Antonio H Ribeiro, MSc¹; Jamil S. Nascimento, RN¹; Jéssica A Canazart MD¹;
Leonardo B Ribeiro, BSc¹; Emelia J. Benjamin, MD, PhD²; Peter W. Macfarlane,
DSc, FRCP³, Milena S. Marcolino, MD, PhD¹; Antonio L Ribeiro, MD, PhD¹.

- 1-Telehealth Network of Minas Gerais. Hospital das Clínicas and Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena 110, Belo Horizonte, Minas Gerais. 30130-100, Brazil.
- 2-Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA
- 3-Division of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Scotland, United Kingdom

*The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Corresponding author:

Gabriela M M Paixão, MD
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
Rua Alves do Vale 280/602, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP 30.380-320
Tel.: +55 31 3409 9026; Fax: +55 31 33372682.
Email: gabimiana@gmail.com

Abstract

Aims: Atrial fibrillation (AF) is a public health problem as the prevalence is increasing worldwide. Large electrocardiogram (ECG) databases, linked to mortality data, can be useful in determining prognostic value of ECG markers. Our aim is to evaluate risk of mortality in atrial fibrillation (AF) patients from an electronic cohort of Brazilian primary care patients.

Methods: This observational retrospective study was developed with the database of digital ECGs from Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. ECGs performed from 2010 to 2017 were assessed. Electronic cohort was obtained linking data from ECG exams and those from national mortality information system, using standard probabilistic linkage methods. Only the first ECG of each patient was considered. Patients under 16 years were excluded. Clinical data were self-reported, and ECGs were interpreted by cardiologists and Glasgow University Interpreter software. Hazard ratio (HR) for mortality was estimated with Cox regression.

Results: From a dataset of 1,773,689 patients, 1,550,959 were included, mean age 51.7 years; 40.2% male. There were 3.35% deaths from all causes in 3.69 years of mean follow up. The prevalence of AF was 1.38%. AF was an independent risk factor for all-cause mortality (HR 2.46, 95%CI 2.38-2.55) and cardiovascular mortality (HR 2.28, 95%CI 2.04-2.55). Female patients with AF had higher risk of overall and cardiovascular mortality compared with male sex ($p < 0.001$).

Conclusions: AF was a strong predictor of cardiovascular mortality and mortality for all causes in a primary care population, with increased risk in women.

Key words: electronic cohort, electrocardiogram, atrial fibrillation, mortality

Condensed abstract

To assess risk of mortality in AF patients, an electronic cohort was obtained linking data from ECG exams of Brazilian primary care patients and national mortality information system. From 1,550,959 patients, AF (prevalence 1.38%) had higher risk of overall and cardiovascular mortality, with increased risk in women.

What's new

- This is the first study with a large Brazilian electronic cohort to evaluate risk of mortality of AF in primary care patients.
- AF patients from Brazilian primary care population had higher risk of death for all causes (HR 2.46, 95%CI 2.38 - 2.55) and cardiovascular mortality (HR 2.28, 95% CI 2.04 - 2.55).
- Female patients with AF had an increased risk of overall and cardiovascular mortality, compared with male patients ($p < 0.001$).

Introduction:

Atrial fibrillation (AF) is a public health problem since the prevalence is increasing worldwide. It is estimated that about 0.5 to 1% of general population has AF (1) and one in four middle-age persons in Europe and United States will develop this arrhythmia (2). Despite the higher prevalence in developed countries, low- and middle-income countries also has witnessed progressive increase in their AF prevalence (3). In a previous study of our group, in a Brazilian primary care population, the overall AF prevalence was 1.8%, ranging from 0.001% in patients under 20 years of age to 14.6% in octogenarians (4).

Atrial fibrillation increases the risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and morbidity (5,6). Stroke in AF patients is usually more severe with worse prognosis and higher costs to health system (7). AF expenses are responsible for 1% of the National Health Service budget in the United Kingdom (2) and AF hospitalizations in US have increased by 24% of the mean cost over the past decade without significant change in mean length of stay. (8). Cerebrovascular disease remains the second cause of cardiovascular death in Brazil with 2.8 per 100,000 inhabitants age-standardized cardiovascular mortality secondary to AF and atrial flutter (9). There are few studies on AF mortality and its risk factors in low- and middle-income countries, especially in primary care population. The use of large electrocardiogram (ECG) databases, linked to mortality data, can be an important tool in determining the prognostic value, in a real setting, of established and new ECG markers. Our aim is to evaluate the mortality in AF patients of a large electronic, mostly, primary care cohort.

Methods:

This is an observational retrospective study, developed using the database of digital ECGs from the Telehealth Network of Minas Gerais (TNMG)(10), which is responsible for more than 800 municipalities in public Brazilian telehealth system. It has been performed more than 3.7 million ECGs since its inception, in 2006.

Minas Gerais is a large state in southeast Brazil with a largest number of towns (853), most of them small, and more than 20 million inhabitants. It can be considered representative of the country, as age distribution and percentage of urbanization are similar to the overall national pattern, as well as the social inequality: the north and the northeast of Minas Gerais have low Human Development Index (HDI) similar to the North and Northeast Brazil, while the west and south of the state have HDI similar to the areas with the highest HDI of the country(11). The HDI was published by the United Nations Development Program as a composite statistic of life expectancy index, education index, and income index used to rank countries or cities(11).

All ECGs performed by the TNMG from patients of at least 16 years-old from 2010 to 2017 were assessed. Exams without valid tracings or with technical problems were excluded. In patients who underwent more than one ECG, only the first exam was analyzed. The ECG was performed by the local primary care professional using a tele-electrocardiograph by *Tecnologia Eletrônica Brasileira* model ECGPC (São Paulo, Brazil) or *Micromed Biotecnologia* model *ErgoPC 13* (Brasilia, Brazil).

Clinical data (age, sex and comorbidities) were self-reported using a standardized questionnaire. Clinical conditions included self-reported hypertension, diabetes, obesity, dyslipidaemia, previous myocardial infarction, previous coronary revascularization, family history of coronary disease, chronic kidney disease, smoking, chronic obstructive pulmonary disease and Chagas disease.

A specific software was developed in-house, capable to capture ECG tracing, to upload the ECG and the patient's (self-declared) clinical history and to immediately direct them to the TNMG analysis center through the internet. The clinical information, ECGs tracings and reports were stored in a specific database. For the purpose of the present study, the Glasgow 12-lead ECG analysis program (release 28.4.1, issued on June 16th 2009) was used to automatically interpret the ECG database, exporting the diagnostic with Glasgow and Minnesota codes.

ECGs were interpreted by a team of trained cardiologists using standardized criteria, in order to generate a ECG report, which was done as free text. A hierarchical free-text machine learning was used to recognize AF diagnostic among these reports. First, the text was preprocessed by removing stop-words and generating n-grams. Then, we used the Lazy Associative Classifier (12–14), which was built with a 2800-sample dictionary manually created by specialists based on text from real diagnoses. The final report was obtained by imputing the LAC results to a decision tree for class disambiguation. The decision tree was trained using the original dataset. The classification model was tested on 4557 medical reports manually labeled with 99% accuracy, 100% positive predictive value and 99% sensibility.

Electrocardiographic diagnosis of AF was considered automatically when there was agreement between cardiologist report and automatic report from Glasgow or Minnesota code. In cases where there were discordances between medical report and one of the automatic programs, manually revision was done by trained staff. Those where AF was diagnosed only by one of the automatic systems were not considered as AF (Figure 1).

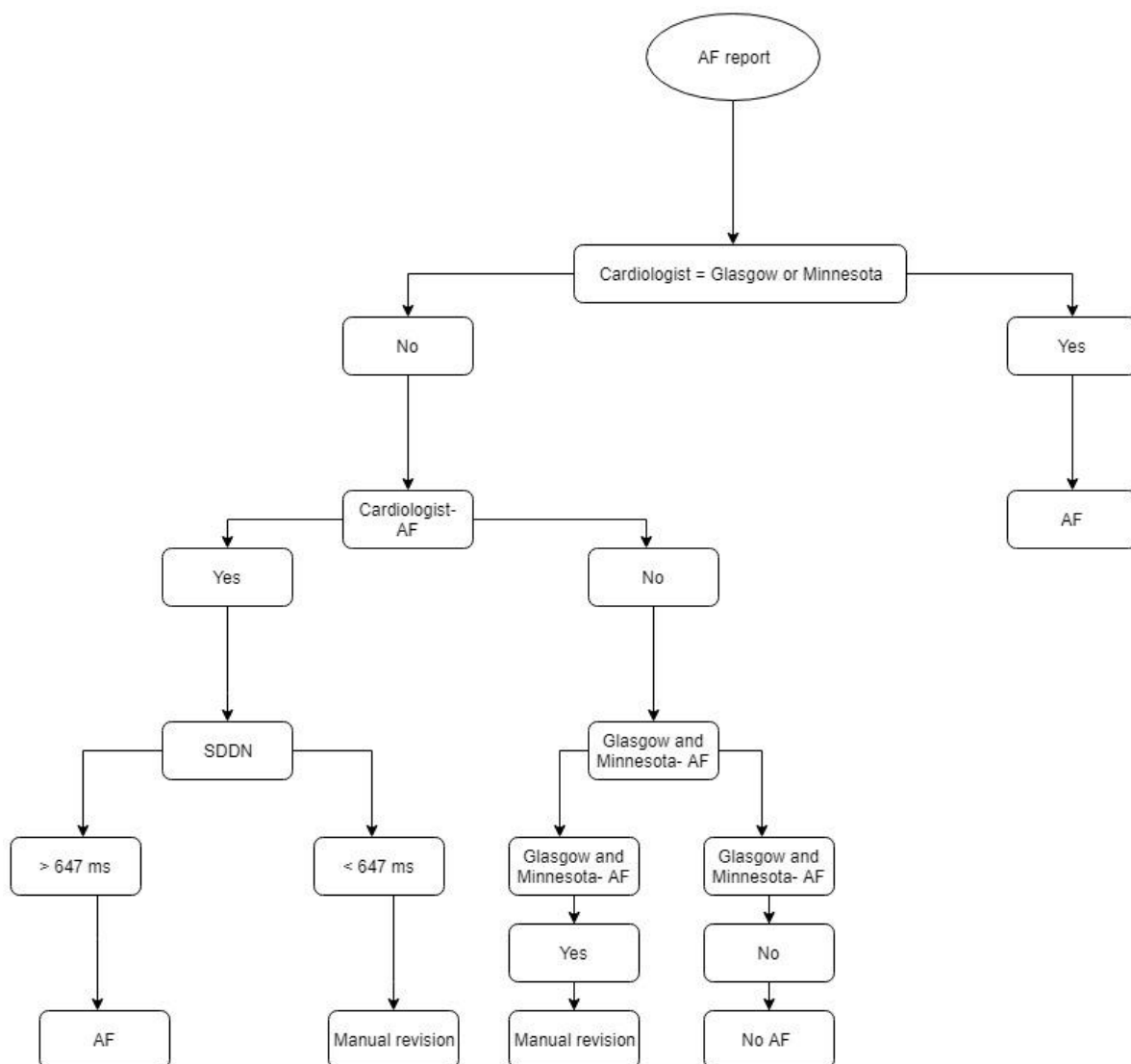


Figure 1- Diagram for atrial fibrillation diagnosis

The electronic cohort was obtained linking data from the ECG exams (name, sex, date of birth, city of residence) and those from the national mortality information system, using standard probabilistic linkage methods (FRIL: Fine-

grained record linkage software, v.2.1.5, Atlanta, GA).

The primary end point was all-cause mortality. Secondary end point was cardiovascular mortality, defined by nine groups of cardiovascular disease: rheumatic cardiac disease, ischemic cardiac disease, cerebrovascular disease, hypertensive cardiac disease, myocarditis, atrial fibrillation or flutter, aortic aneurism and endocarditis.

R program (version 3.4.3, Vienna, Austria) was used for statistical analysis. Categorical data were reported as counts and percentages; continuous variables were reported as mean and SD or median (25th, 75th percentiles), as appropriate. To assess the relation between AF and mortality, Cox regression was used, adjusted by age, sex and clinical conditions (hypertension, diabetes, obesity, dyslipidaemia, previous myocardial infarction, previous coronary revascularization, family history of coronary disease, chronic kidney disease, smoking, chronic obstructive pulmonary disease and Chagas disease). Confidence interval of 95% was used. Two-tailed P-value of 0.05 was considered statistically significant. In addition, to examine the association between ECG and all-cause mortality, survival curves were computed using Kaplan-Meier estimates.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais.

Results:

From a dataset of 1,773,689 patients, 1,550,959 primary care patients over 16 years old underwent a valid ECG recording during 2010 to 2017 and, therefore, were included (mean age 51.66 years, 4.77% were ≥ 80 years old, and 40.24% were male). The mean follow-up time was 3.69 years.

The prevalence of AF overall was 1.38% (n=21,211) with progressive increase as aging, particularly from 70 years, reaching 3.6% in octogenarians (Table 1). The prevalence was higher in men than in women. Hypertension was reported in 27.7% of AF patients, family history of coronary heart disease in 9.66%, diabetes in 5.83%, hyperlipidaemia in 3.63%, Chagas disease in 1.65%, previous myocardial infarction in 0.67%, chronic obstructive pulmonary disease in 0.6%, chronic renal disease in 0.45% and 4.83% reported current smoking.

Table 1- Prevalence of atrial fibrillation according to age distribution and sex

Age (years)	N		Prevalence n; (%)	
	Male	Female	Male	Female
16-30	89,695	126,364	158(0.18)	91(0.07)
31-40	81,651	139,221	283(0.35)	211(0.15)
41-50	106,389	180,688	564(0.53)	409(0.23)
51-60	128,183	191,226	1364(1.06)	966(0.51)
61-70	113,258	149,874	2715(2.40)	2004(1.34)
71-80	74,069	96,409	3792(5.12)	3324(3.45)
>80	30,886	43,046	2691(8.71)	2639(6.13)
Total	624,131	926,828	11,567(1.85)	9644(1.04)

The overall mortality rate was 3.35%. In univariate analysis, AF was a strong risk factor for death from all causes (HR 5.93, 95% CI 5.74-6.13). After adjustment for age, sex and clinical conditions, AF had a 2.46 fold risk of all-cause mortality (HR 2.46, 95% CI 2.38 - 2.55). In multivariate analysis by sex, adjusted for age and comorbidities, AF women had higher risk of death for all causes (HR 3.04, 95% CI 2.89 - 3.19) than men (HR 2.15, 95% CI 2.05 - 2.25) (Figure 2).

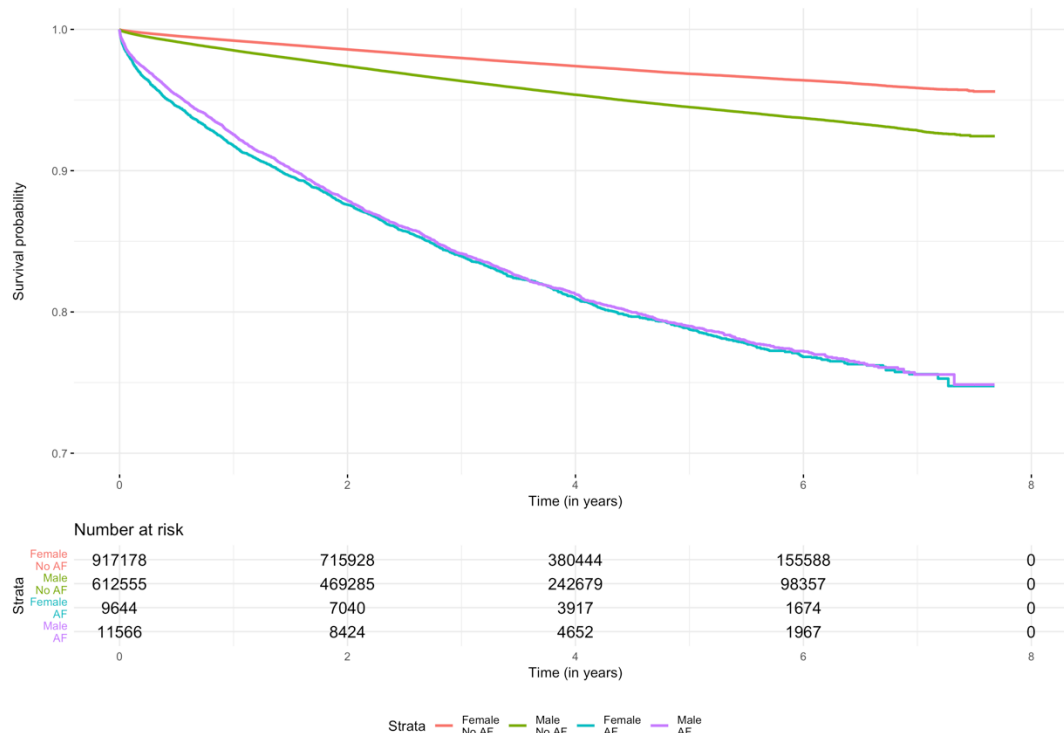


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for atrial fibrillation according to sex.

For the secondary endpoint (cardiovascular mortality), AF was also a predictor of risk after adjustment for age, sex and clinical conditions (HR 2.28, 95% CI 2.04 - 2.55). Female patients also had an increased risk for cardiovascular mortality (HR 2.77; 95% CI 2.33 - 3.28) compared to men (HR 2.03; 95% CI 1.75 - 2.35); $p < 0.001$ (Table 2).

Table 2- Prognostic value of atrial fibrillation for mortality, according to sex

Type of event	HR (CI 95%)			p-value
	Male*	Female*	All patients+	
Death for all causes	2.15 (2.05 - 2.25)	3.04 (2.89 - 3.19)	2.61 (2.52 - 2.70)	<0.001
Cardiovascular death	2.03 (1.75 - 2.35)	2.77 (2.33 - 3.28)	2.28 (2.04 - 2.55)	0.00068

*adjusted for age and comorbidities

+ adjusted for age, sex and comorbidities

Discussion:

From a dataset of 1,550,959 patients included, the prevalence of atrial fibrillation was 1.38%. AF was an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. Female patients with AF had higher risk of overall and cardiovascular mortality compared with male sex.

We found an overall prevalence of AF lower than previous study made in the same population (4), probably due to a larger cohort studied in a different period of time with another methodology for AF diagnosis and the exclusion of atrial flutter. A Dutch ECG database of primary care patients with equivalent clinical conditions reported similar prevalence(15). On the other hand, a New Zealand primary care population had higher prevalence (2.8%)(16), using a different age range (35 to 74 years old), what could have influenced the results, since AF prevalence is highly dependent of the age. Male sex had higher prevalence of AF. This has already been reported in several studies in both high and low- and middle-income countries (3).

Hypertension was the most prevalent clinical condition in AF patients, similar to previous study in this same population (4). Our rates of clinical conditions in AF patients were lower comparing with others populations (17,18), probably because the comorbidities were self-reported with poor data entry. Chagas disease was present in 1.65% of AF patients, lower than previously reported (4).

AF is a well-known risk factor for death for all causes and cardiovascular deaths (5), in part, because of the association with congestive heart failure and cerebrovascular diseases (19). Current guidelines for AF treatment recommends thromboembolic risk assessment with appropriate anticoagulation if indicated, rhythm control in symptomatic patients and appropriate treatment of

cardiac risk factors(2). Anticoagulation treatment of AF can decrease overall mortality in AF patients(20). In Brazil, the majority of AF patients is treated by primary care physicians with low anticoagulation compliance: in our previous study, we found that only 1.5% of primary care patients reported the use of warfarin (4). Even in a Brazilian tertiary center, only 55% of AF patients at high risk were receiving dose-adjusted warfarin (21).The use of new anticoagulant drugs are low in public health care as they are expensive and not provided by the Brazilian government.

Sex as a marker of worse outcomes in AF has disparities across regions of the world (13). In a systematic review and meta-analysis of cohort studies that included more than four million participants, AF was associated with a higher risk of all-cause mortality, stroke, cardiovascular mortality, cardiac events and heart failure in women compared to men (22).Recently, developed countries reported higher AF mortality rates in male sex (13, 21), opposite to previous studies (22, 23). Overall AF mortality is still higher in female sex in developing regions (13). It is unclear what could cause these observed differences between sexes. Differences in hormones and in electrical and structural characteristics might help explain variation in incidence, prevalence, burden, and complications associated with AF in women and men(23). Physiological or psychosocial differences between women and men could have some impact in cardiovascular risk(22). The therapy with anticoagulants may have distinct response in women with higher risk of bleeding(22). Future research is needed to better evaluate these possible mechanisms.

Cardiovascular mortality was also higher in AF patients as expected. The association between AF and higher risk of stroke and heart failure justifies this finding (2). The GARFIELD AF registry reported 1.46/100 persons-year rate of

cardiac deaths with heart failure as leading cause. At 2-year follow-up, all-cause death was the most frequent primary outcome in this population with similar rates between cardiovascular and non- cardiovascular mortality(24).

Our study reported a higher risk of mortality in AF patients. This finding has major implications in public health policy. Brazilian primary health care lacks of protocols for AF screening and treatment. Anticoagulation management remains a challenge since there are no specific guidelines for anticoagulation in our primary care. Hence, stroke remains a frequent cause of death in Brazil with great impact in the economy(2). Treatment strategies for AF with better anticoagulation compliance and cardiologic evaluation should be reassessed. Financial support allocation for primary care must be reevaluated.

The study has strengths and limitations. It was innovative because was the first to assess mortality in atrial fibrillation in a large Brazilian primary care population. As AF is often asymptomatic and can be paroxysmic, the prevalence of AF may be underestimated. Comorbidities and medication data were self-reported, and thus might have been underreported. LAC used for ECG report classification has good accuracy, sensibility and positive predictive value, but it is not free from errors. The information of national mortality system is heterogeneous between the regions of Minas Gerais. Misclassification in basic cause of death occurs although the systematic revision of mortality garbage codes. The probabilistic linkage also has some issues as a less than perfect sensitivity and the possibility of false pairs. To minimize this problem, we defined a high cut off point for true pairs and made a manually revision for the doubtful. As the study involves a large electronic cohort with millions of patients, we believe that these do not impact in our findings.

Conclusions:

AF is an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality in patients of Brazilian primary care centers, with increased risk in women for overall and cardiovascular mortality. Public health policy should improve surveillance in this population with better prevent and treatment strategies.

Acknowledgements:

We acknowledge work of the cardiologists from the TNMG, who performed all ECG analyses.

Funding

This study was supported by grants from IATS/CNPq and FAPEMIG, Brazil. A.L.R. was supported in part by CNPq (Bolsa de produtividade em pesquisa, 309073/2011-1) and FAPEMIG (Programa Pesquisador Mineiro, PPM-00161-13).

Conflict of interest: none declared.

References:

1. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 29];106(4):1–22. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Vol. 18, *Europace*. 2016. p. 1609–78.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47.
4. Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;(January 2011):1–4.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death : The Framingham Heart Study. *Circulation* [Internet]. 1998;98(10):946–52. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.98.10.946>
6. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061–7.
7. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2005;76(5):679–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15834026%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1739612>
8. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the united states, 2000 through 2010 implications for healthcare planning. Vol. 129, *Circulation*. 2014. p. 2371–9.
9. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2017;20(suppl 1):116–28. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500116&lng=pt&tlng=pt
10. Alkmim MB, Minelli Figueira R, Soriano Marcolino M, Silva Cardoso C, Pena de Abreu M, Rodrigues Cunha L, et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2012;90(5):373–8. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/5/11-099408.pdf>

11. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada and Fundação João Pinheiro. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/download> (11 September 2018, date last accessed).
12. Veloso A, Meira W, Zaki MJ. Lazy associative classification. In: Proceedings - IEEE International Conference on Data Mining, ICDM. 2006. p. 645–54.
13. Veloso A, Meira W, Gonçalves M, Zaki MJ. Multi-label Lazy Associative Classification. In: PKDD. 2007. p. 605–12.
14. Veloso A, Meira W, Goncalves M, Almeida HM, Zaki M. Calibrated lazy associative classification. *Inf Sci (Ny)*. 2011;181(13):2656–70.
15. Van der Ende MY, Siland JE, Snieder H, van der Harst P, Rienstra M. Population-based values and abnormalities of the electrocardiogram in the general Dutch population: The LifeLines Cohort Study. *Clin Cardiol*. 2017;40(10):865–72.
16. Poppe KK, Doughty RN, Harwood M, Barber PA, Harrison J, Jackson R, et al. Identification, risk assessment, and management of patients with atrial fibrillation in a large primary care cohort. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;254:119–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.045>
17. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Study. *Am Heart J* [Internet]. 2002;143(6):991–1001. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870302000133>
18. Sundquist K. Socioeconomic factors and mortality in patients with atrial fibrillation — a cohort study in Swedish primary care. 2018;0(0):1–7.
19. Wandell P, Carlsson AC, Holzmann MJ, Arnlov J, Sundquist J, Sundquist K. Mortality in patients with atrial fibrillation and common co-morbidities - a cohort study in primary care. *Ann Med*. 2017;1–8.
20. Wandell P, Carlsson AC, Sundquist K, Johansson S-E, Sundquist J. Effect of cardiovascular drug classes on all-cause mortality among atrial fibrillation patients treated in primary care in Sweden: a cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):279–87.
21. Mesas CE, Veloso HH, De Paola AA V. Anticoagulation for atrial fibrillation: underutilization in a Brazilian tertiary outpatient clinic. *Clin Cardiol* [Internet]. 2004;27(11):592–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562925>
22. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SAE, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* [Internet]. 2016 Jan 19;352:h7013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482349/>
23. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Vol. 13, *Nature Reviews Cardiology*. 2016. p. 321–32.

24. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018;13(1).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O eletrocardiograma, exame essencial na avaliação cardiológica, possibilita a estratificação de risco dos pacientes da atenção primária à saúde. O diagnóstico de FA implica em maior mortalidade para o paciente, independentemente da sua idade, sexo ou comorbidades prévias.

Do ponto de vista assistencial, o manejo terapêutico do paciente com FA deve seguir as diretrizes nacionais e internacionais de cardiologia publicadas, respeitando as individualidades. Isso envolve um treinamento multidisciplinar, desde a realização do ECG à definição da terapêutica.

A anticoagulação oral, que é a base do tratamento para prevenção de fenômenos tromboembólicos, deve ser iniciada e acompanhada quando indicada. Diante da indisponibilidade dos novos anticoagulantes orais na farmácia do serviço público, os inibidores de vitamina K são as medicações de escolha. O exame relação normatizada internacional (RNI) é necessário para avaliação da eficácia da anticoagulação. As unidades básicas de saúde não possuem protocolo definido nem a disponibilização do RNI em tempo hábil. O custo disso se torna alto, culminando em maior número de internações e de mortalidade.

Em Minas Gerais, estado heterogêneo e com dimensões de um país, como a França, não é viável que o cuidado da FA seja centralizado no especialista. A educação tanto da comunidade como da equipe de saúde da família deve ser foco de intervenção para melhoria do manejo do paciente com FA, além da disponibilização de recursos financeiros. Medidas de prevenção da FA devem ser reforçadas, como controle adequado das condições clínicas adjacentes.

Conforme Organização Mundial de Saúde, a atenção primária à saúde é parte integral do sistema de saúde de um país, com enfoque principal no desenvolvimento social e econômico da comunidade. É o primeiro nível de contato do indivíduo com sistema nacional de saúde, levando atenção multiprofissional para próximo da sua residência. Ações dirigidas para essa população são a chave para melhoria do cenário atual de mortalidade nos pacientes com FA.

8. CONCLUSÕES

Os pacientes portadores de FA da atenção primária à saúde de Minas Gerais apresentam maior risco, independentemente de idade, sexo, e comorbidades, de morte cardiovascular e por todas as causas. O sexo feminino foi preditor de risco para mortalidade geral e cardiovascular.

Políticas de saúde pública devem ser direcionadas para diagnóstico e seguimento dos pacientes com FA. O rastreio eletrocardiográfico de pacientes com fatores de risco para FA, como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana e doença de Chagas é recomendável. As unidades básicas de saúde possuem estrutura para realização de ECG com laudo remoto de cardiologista no mesmo dia do exame.

Diante do diagnóstico eletrocardiográfico de FA, a instituição precoce de tratamento que constitui em controle da arritmia e anticoagulação oral, se indicada, pode reduzir a morbimortalidade da doença. Os médicos da atenção primária devem ser instruídos a iniciar o tratamento, uma vez que a espera pelo especialista pode ser longa, atrasando o manejo do paciente.

Os resultados do presente estudo apontam a necessidade de construção de protocolos assistenciais para tratamento de FA, bem como, para o manejo de anticoagulação oral. A equipe da atenção primária da saúde deve ser capacitada. Ferramentas, como: tele-educação e tele consultoria, são de grande utilidade para educação multiprofissional, principalmente, em municípios distantes de grandes centros e com menor índice de desenvolvimento humano. Além disso, deve-se reforçar que a prevenção dessa doença está no controle adequado das condições clínicas de base.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALKMIM, M. B. et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 90, n. 5, p. 373–378, 2012.
- ANDERSSON, T. et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. **European heart journal**, v. 34, n. 14, p. 1061–1067, 2013.
- BASSAND, J. P. et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, 2018.
- BENJAMIN, E. J. et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 98, n. 10, p. 946–952, 1998.
- BLACKBURN, H. et al. The Electrocardiogram in Population Studies: A Classification System. **Circulation**, v. 21, n. 6, p. 1160–1175, 1960.
- BRANT, L. C. C. et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 116–128, 2017.
- CHUGH, S. S. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. **Circulation**, v. 129, n. 8, p. 837–847, 2014.
- DENAXAS, S. C. et al. Data resource profile: Cardiovascular disease research using linked bespoke studies and electronic health records (CALIBER). **International Journal of Epidemiology**, v. 41, n. 6, p. 1625–1638, 2012.
- DESAI, N. R.; GIUGLIANO, R. P. **Can we predict outcomes in atrial fibrillation?** **Clinical Cardiology**, 2012.
- GINER-SORIANO, M. et al. Effectiveness, safety and costs of thromboembolic prevention in patients with non-valvular Atrial fibrillation: Phase I ESC-FA protocol study and baseline characteristics of a cohort from a primary care electronic database. **BMJ Open**, v. 6, n. 1, 2016.
- 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**, v. 44, n. 12, p. 3357–3364, 2013.
- IWASAKI, Y. K. et al. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. **Circulation**, v. 124, n. 20, p. 2264–2274, 2011.
- JACKSON, S. L. et al. Emergency Department, Hospital Inpatient, and Mortality Burden of Atrial Fibrillation in the United States, 2006 to 2014. **The American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 11, p. 1966–1973, 2017.
- KHOURY, B. M. J.; IOANNIDIS, J. P. A.; SNOW, J. Big data meets public health. 2014.
- KIM, M. H. et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. **Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 4, n. 3, p. 313–320, 2011.
- KIMURA, K. et al. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 76, n. 5, p. 679–83, 2005.
- KIRCHHOF, P. et al. **2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS** **Europace**, 2016.

- MAGALHÃES, L. et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 4, p. 1–22, 2016.
- MARCOLINO, M. S. et al. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. **Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology**, n. January 2011, p. 1–4, 2015.
- MEINERTZ, T. et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: Baseline results of the ATRIUM registry. **Clinical Research in Cardiology**, v. 100, n. 10, p. 897–905, 2011.
- MICHELENA, H. I. et al. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. **Gender Medicine**, v. 7, n. 3, p. 206–217, 2010.
- OLESEN, J. B. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 342, n. 2, p. d124, 2011.
- PALHARES, D. M. F. et al. Normal limits of the electrocardiogram derived from a large database of Brazilian primary care patients. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 17, n. 1, 2017.
- PATEL, N. J. et al. **Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the united states, 2000 through 2010 implications for healthcare planning** *Circulation*, 2014.
- POPPE, K. K. et al. Identification, risk assessment, and management of patients with atrial fibrillation in a large primary care cohort. **International Journal of Cardiology**, v. 254, p. 119–124, 2018.
- RENOUX, C.; COULOMBE, J.; SUISSA, S. Revisiting sex differences in outcomes in non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. **Eur. Heart J.**, v. 38, n. 19, p. 1473–1479, 2017.
- RIBEIRO, A. L. P. et al. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 1, 2014.
- SANTOS, J. V. et al. Atrial Fibrillation as an Ischemic Stroke Clinical and Economic Burden Modifier: A 15-Year Nationwide Study. **Value in Health**, v. 20, n. 8, p. 1083–1091, 2017.
- SINGH, S. M. et al. The Relationship Between Cardiologist Care and Clinical Outcomes in Patients With New-Onset Atrial Fibrillation. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 33, n. 12, 2017.
- SKOV, M. W. et al. Association Between Heart Rate at Rest and Incident Atrial Fibrillation (from the Copenhagen Electrocardiographic Study). **American Journal of Cardiology**, v. 118, n. 5, p. 708–713, 2016.
- STEINBERG, B. A. et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). **American Heart Journal**, v. 167, n. 5, 2014.
- STEWART, S. et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. **The American journal of medicine**, v. 113, n. 5, p. 359–64, 2002.
- STEWART, S. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. **Heart**, v. 90, n. 3, p. 286–292, 2004.
- SUNDQUIST, K. Socioeconomic factors and mortality in patients with atrial fibrillation — a cohort study in Swedish primary care. v. 0, n. 0, p. 1–7, 2018.

- THE AFFIRM INVESTIGATORS. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Study. **American Heart Journal**, v. 143, n. 6, p. 991–1001, 2002.
- VAN DER ENDE, M. Y. et al. Population-based values and abnormalities of the electrocardiogram in the general Dutch population: The LifeLines Cohort Study. **Clinical Cardiology**, v. 40, n. 10, p. 865–872, 2017.
- VELOSO, A. et al. **Multi-label Lazy Associative Classification**. PKDD. **Anais...2007**
- VELOSO, A. et al. Calibrated lazy associative classification. **Information Sciences**, v. 181, n. 13, p. 2656–2670, 2011.
- VELOSO, A.; MEIRA, W.; ZAKI, M. J. **Lazy associative classification**. Proceedings - IEEE International Conference on Data Mining, ICDM. **Anais...2006**
- WANG, T. J. et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham heart study. **Circulation**, v. 107, n. 23, p. 2920–2925, 2003.
- WILLIAMS, B. A.; HONUSHEFSKY, A. M.; BERGER, P. B. Temporal Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival of Patients With Atrial Fibrillation From 2004 to 2016. **The American Journal of Cardiology**, 2017.
- WOLOWACZ, S. E. et al. **The cost of illness of atrial fibrillation: A systematic review of the recent literature** *Europace*, 2011.
- ZIMERMAN, L. I. et al. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, p. 1–39, 2009