

QUALIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL EM AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO DE HOSPITAL TERCIÁRIO: UM ESTUDO PILOTO

QUALITY OF ORAL ANTICOAGULATION IN A SPECIALIZED OUTPATIENT CLINIC OF A TERTIARY CARE CENTER: A PILOT STUDY

Aline Defaveri do Prado¹, Cristiane Seganfredo Weber¹, Gabriel Marques dos Anjos², Leonardo Reis de Souza², Luis Eduardo Paim Rohde³

RESUMO

Introdução: A anticoagulação oral constitui prática complexa, requerendo monitorização contínua de INR, educação do paciente e da equipe assistente, que deve dispor, ainda, de estrutura para manejo das complicações do tratamento.

Objetivo: Descrever o perfil dos pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação Oral do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e identificar a porcentagem de pacientes dentro do INR alvo determinado.

Material e métodos: Estudo descritivo, retrospectivo com a análise das fichas de acompanhamento ambulatorial dos pacientes vinculados ao Ambulatório de Anticoagulação Oral do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram registrados características dos pacientes, doenças associadas, medicamentos em uso, indicação da anticoagulação, INR alvo, eventos embólicos e sangramentos e porcentagem de pacientes dentro do INR alvo ao longo das consultas, entre outros.

Resultados: Foram analisados 189 pacientes (60±16 anos), com tempo de acompanhamento médio de 15±10 meses e média de consultas por paciente de 10,3 ± 6,3. A média de consultas até ser atingindo o INR alvo foi de 3±2,3. As indicações mais freqüentes de anticoagulação crônica foram a presença de fibrilação atrial em 95 (50,3%) pacientes e as próteses valvulares mecânicas em 119 (63%) pacientes. Os anticoagulantes em uso foram varfarina em 80% dos casos e femprocumona em 20%. Em relação à porcentagem de consultas em que os pacientes se mantiveram dentro do INR alvo observou-se que apenas 7% dos pacientes estiveram dentro do INR alvo em 81-100% das consultas. Considerando a primeira, décima e vigésima consultas, 63%, 40% e 25% dos pacientes encontravam-se fora do INR alvo (P<0,01). Sangramentos ocorreram em 65 (34,4%) pacientes, e eventos tromboembólicos ocorreram em apenas 3 pacientes (1,6% do total).

Conclusão: As baixas taxas de anticoagulação em nível terapêutico encontradas neste ambulatório especializado são similares aos achados referidos na literatura internacional. Novos estudos são necessários para identificar e corrigir os obstáculos para uma anticoagulação crônica adequada e segura.

Unitermos: Anticoagulação oral, INR alvo, ambulatório.

¹ Médica residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

² Doutorando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Médico cardiologista do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professor do PPG em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência: Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Serviço de Medicina Interna – Fone 21018000 – E-mail adprado@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Introdução: Oral anticoagulation management is a complex issue. It needs continuing INR monitoring, patient and clinical team education and support for dealing with complications of the treatment.

Objective: To describe the profile of the patients assisted by the Oral Anticoagulation Ambulatory from the Cardiology Department of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Methods: The records of ambulatory appointments from patients in the Oral Anticoagulation Ambulatory were reviewed and analyzed in a descriptive, retrospective study. Data related to patient demographics, associated diseases, associated medications, target INR, bleeding and embolic events, percentage of patients achieving the target INR range were registered.

Results: 189 patients (60±16 years old) were analyzed. The average period of follow-up was 15±10 months. The average number of appointments per patient was 10,3 ± 6,3. The average number of visits to get to the target INR was 3±2,3. The most frequent indications for chronic anticoagulation were atrial fibrillation in 95 (50,3%) patients and mechanical prosthetic valves in 119 (63%) patients. Warfarin and phenprocoumon were the prescribed medications in 80% and 20% of cases, respectively. Only 7% of patients were within the target INR range during 81-100 % of the visits. Considered the first, tenth and twentieth visits, 63%, 40% and 25% of patients were outside the target INR range (p<0,01). Bleedings occurred in 65 (34,4%) patients and embolic events occurred in only three people (1,6% of total).

Conclusion: The low percentage of patients in the target INR therapeutic range found in our study is similar to international data available. New research is necessary to identify and overcome the management anticoagulation difficulties in order to achieve a safer and more adequate chronic oral anticoagulation ambulatory control.

Key words: Oral anticoagulation, target INR, ambulatory.

INTRODUÇÃO

O uso crônico de anticoagulação oral (ATC) tem indicação inquestionável em diversas entidades clínicas, desde doenças raras como as trombofilias até enfermidades de maior prevalência, como a fibrilação atrial (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Considerando que a qualidade da ATC pode determinar desfechos desfavoráveis – eventos trombóticos se subanticoagulação e sangramento na situação oposta – a terapêutica de ATC constitui prática complexa, requerendo monitorização contínua através de tempo de protrombina e do *international normalized ratio* (INR), educação do paciente, da equipe assistente e excelente comunicação entre paciente e cuidadores. Ainda, torna-se imperativo disponibilizar estrutura adequada para manejo das eventuais complicações do tratamento.

Diversas são as modalidades de manejo clínico de pacientes em ATC. Em vários países, entre eles Estados Unidos, Canadá, Suécia e Itália (7), utilizam-se clínicas de anticoagulação para acompanhamento sistemático dos pacientes. Dados da literatura provenientes de estudos prospectivos não controlados, relatos de casos, estudos de caso-controle e um ensaio clínico randomizado aberto sugerem que o controle de ATC

através de clínicas especializadas pode interferir favoravelmente no desfecho dos pacientes em tratamento e diminuir custos, em comparação ao acompanhamento individual ambulatorial por médico de família ou internista (8, 9, 10).

O objetivo deste estudo piloto observacional é descrever o perfil dos pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação Oral do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, além de identificar a porcentagem de pacientes dentro da faixa terapêutica de INR.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, com a análise das fichas de acompanhamento ambulatorial dos pacientes vinculados ao Ambulatório de Anticoagulação Oral do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com, pelo menos, duas consultas registradas. Este ambulatório iniciou suas atividades assistenciais no ano de 2000. O atendimento direto de pacientes anticoagulados cronicamente é realizado por enfermeiras especializadas e treinadas, sob supervisão de médicos cardiologistas,

segundo protocolo institucional previamente aprovado. A cada semana, aproximadamente 15 a 20 pacientes em tratamento são avaliados em dois turnos de atendimento. As consultas envolvem discussão em grupo das doenças que necessitam de tratamento anticoagulante, do uso e cuidados com a posologia farmacológica, da identificação precoce de possíveis complicações, do potencial efeito da dieta sobre a anticoagulação e da profilaxia de alterações maiores de parâmetros de anticoagulação. São elegíveis para participação pacientes em uso de medicações anticoagulantes orais (warfarina ou femprocumona) e que são encaminhados de outros ambulatórios do Serviço de Cardiologia (cardiologia geral, cirurgia cardíaca, insuficiência cardíaca e transplante cardíaco, cardiopatia isquêmica, arritmias ou hipertensão). A indicação do uso destes fármacos, bem como os alvos terapêuticos a serem alcançados são definidos pelo médico assistente do paciente.

Para a presente análise, somente as primeiras vinte consultas de cada paciente foram incluídas no estudo. Foram pesquisados idade, motivo da ATC, droga de escolha para ATC, comorbidades associadas, valor do INR a cada consulta, dose de anticoagulante oral utilizada, complicações da ATC e uso de outras medicações.

Váriáveis contínuas estão expressas como média e desvio-padrão (DP) e as variáveis categóricas como frequências e percentuais. Utilizou-se qui-quadrado para comparação da porcentagem de pacientes dentro do INR alvo, considerando-se valores de *p* inferiores a 0,05 como estatisticamente significante. Todas as análises foram feitas através do programa SPSS versão 13.0.

RESULTADOS

Foram analisados 189 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação Oral do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Tabela 1). O tempo de acompanhamento médio foi de 15 ± 10 meses, enquanto que a média de consultas por paciente foi de $10,3 \pm 6,3$ consultas. A média de consultas até ser atingindo o INR alvo foi de $3 \pm 2,3$. A média de idade dos pacientes estudados foi de 60 ± 16 anos. A indicação de anticoagulação foi presença de fibrilação atrial em 95 (50,3%) pacientes, prótese valvular mitral em 52 (27,5%) pacientes, prótese valvular aórtica em 67 (35,5%) pacientes, trombose venosa profunda em 5 (2,64%) pacientes, tromboembolismo pulmonar em 2 (1%) pacientes e outros motivos em 10 (5,3%) pacientes (Tabela 2). Os anticoagulantes em uso foram warfarina em 80% dos casos e femprocumona em 20%.

Tabela 1. Características da população em estudo

Características	Média \pm DP
Idade (anos)	60 \pm 16
Média de consultas (total)	10,3 \pm 6,3
Média de consultas até INR alvo	3 \pm 2,3
Tempo de acompanhamento (meses)	15 \pm 10
Indicações de anticoagulação, n (%)	
Fibrilação atrial	95 (50)
Prótese valvular aórtica	67 (35)
Prótese valvular mitral	52 (27)
Trombose venosa profunda	5 (3)
Tromboembolia pulmonar	2 (1)
Outros, n (%)	10 (6)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão arterial	56 (30)
Insuficiência cardíaca	43 (23)
Cardiopatia isquêmica	32 (17)
Diabetes mellitus	24 (13)
Acidente vascular cerebral	13 (7)
DPOC	9 (5)
Dislipidemia	9 (5)
Miocardiopatia	8 (4)
Insuficiência renal crônica	4 (2)
Tabagismo	4 (2)
HIV	2 (1)
Outras	31 (16)
Medicações em uso na 1ª consulta, n (%)	
Warfarina	153 (81)
Femprocumona	36 (19)
Digoxina	52 (27)
Nitrato	21 (11)
Furosemida	74 (39)
Antagonistas do Cálcio	4 (2)
Inibidores da ECA	99 (52)
Hidralazina	8 (4)
Espironolactona	9 (5)
Amiodarona	24 (13)
Hidroclorotiazida	48 (25)
Antiagregantes plaquetários	98 (52)

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana; ECA: enzima de conversão da angiotensina

As principais comorbidades associadas encontradas foram hipertensão arterial sistêmica em 56 (29,6%) pacientes, insuficiência cardíaca em 43 (22,7%) pacientes, cardiopatia isquêmica em 32 (17%) casos, diabetes mérito em 24 (12,7%) pacientes e acidente encefálico cerebral isquêmico em 13 (6,9%) pacientes (Tabela 1). Outros medicamentos em uso na primeira consulta estão descritos na Tabela 1.

A Figura 1 ilustra o percentual de pacientes que encontravam-se dentro do INR considerado adequado de acordo com o número de consultas realizadas por cada paciente. Em relação à porcentagem de consultas em que os pacientes se mantiveram dentro do INR alvo observou-se (Figura 1) que 20% dos pacientes estiveram dentro do INR alvo em 0 a 20% do número de consultas, 28% dos pacientes estiveram dentro do INR em 21-40% do número de consultas, 24% dos pacientes estiveram dentro do INR alvo durante 41-60% das consultas, 21% dos pacientes estiveram dentro do INR alvo em 61-80% do número de consultas e 7% dos pacientes estiveram dentro do INR alvo em 81-100% das consultas.

Considerando a primeira, décima e vigésima consultas, 62,9%, 40% e 25,7% dos pacientes encontravam-se fora do INR alvo ($p < 0,01$), nesta ordem (Figura 2). A Figura 3 mostra a variação do INR obtido ao longo das vinte consultas estudadas ($p < 0,01$).

Sangramentos ocorreram em 65 (34,4%) pacientes, sendo 25 (13,2%) casos de hematomas, 23 (12,2%) casos de sangramento de mucosa, 6 (3,2%) casos de sangramento em trato gastrointestinal baixo, 2 (1%) casos de sangramento em trato gastrointestinal alto, 2 (1%) casos de sangramento em sistema nervoso central e 7 (3,7%) casos de outras localizações. Eventos tromboembólicos ocorreram em apenas 3 pacientes (1,6% do total) (Tabela 2).

Tabela 2. Eventos adversos – sangramentos e tromboembolismos

Eventos	n (%)
Sangramentos	
TGI alto	2
TGI baixo	6
Mucosa	23
Hematoma	25
Sistema nervoso central	2
Outros	7
Tromboembolismos	3

TGI: tratogastrointestinal

As características dos grupos de pacientes que se mantiveram 0-20% e 81-100% do número de consultas dentro do INR estão dispostas na Tabela 3. Não observamos diferenças clínicas estatisticamente significativas entre os grupos. Ao se avaliar o tipo de anticoagulante oral em uso, no entanto, encontrou-se que 95% e 69% dos paciente em uso de varfarina estavam 0-20% e 81-

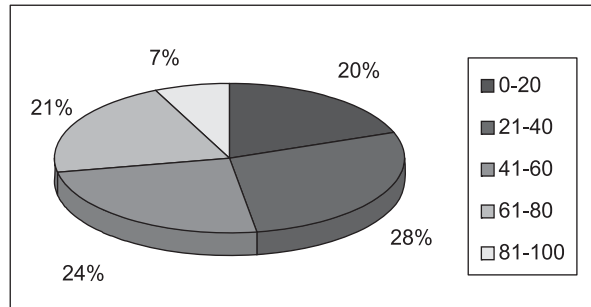


Figura 1. Porcentagem de pacientes dentro do INR alvo em 0-20%, 21-40%, 41-60%, 61-80% e 81-100% do número de consultas

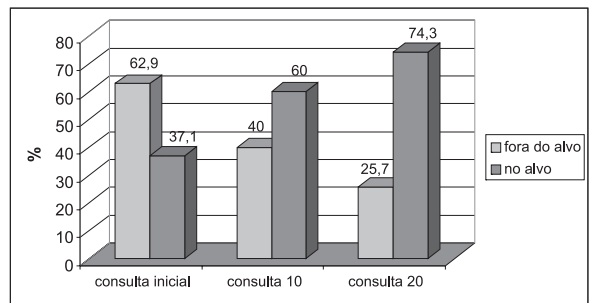


Figura 2. INR alvo na primeira, décima e vigésima consultas. $p < 0,01$

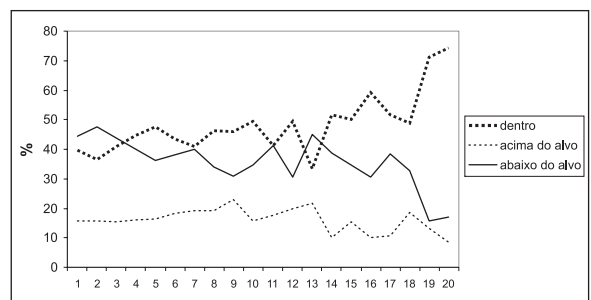


Figura 3. Variação do INR ao longo das consultas. $p < 0,01$

100% do número de consultas dentro do INR alvo, respectivamente. Dentre os pacientes utilizando femprocumona, observou-se que 5% e 31% dos pacientes estavam 0-20% e 81-100% do número de consultas dentro do INR alvo, respectivamente ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A análise dos dados apresentados mostra que o grupo de pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação do Serviço de Cardiologia do Hospital

Tabela 3. Características dos pacientes que se mantiveram dentro do INR alvo em 0-20% e 80-100% das consultas

Características Clínicas	0 – 20%	80 – 100%
n	37	13
Idade, média ± DP	60 ± 16	55 ± 18
Média de consultas, média ± DP	7,2 ± 4,9	6,3 ± 4,6
Indicações da anticoagulação, N (%)		
Fibrilação atrial	15 (40)	9 (70)
Prótese Aórtica	14 (38)	3 (23)
Prótese Mitral	11 (30)	3 (23)
Trombose venosa profunda	3 (8)	-
Outras	1 (3)	-
Comorbidades, N (%)		
Hipertensão	8 (22)	4 (31)
Diabetes mellitus	6 (16)	-
Insuficiência cardíaca	6 (16)	4 (31)
Cardiopatía isquêmica	5 (13)	2 (15)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1 (3)	-
Insuficiência renal crônica	1 (3)	-
Acidente vascular cerebral	1 (3)	1 (8)
Infecção pelo HIV	1 (3)	-
Tabagismo	-	1 (8)
Dislipidemia	-	1 (8)
Miocardiopatias	-	1 (8)
Outras	6 (16)	3 (23)
Eventos tromboembólicos (n)	0	0
Sangramentos (n)		
Trato Gastrointestinal Baixo	1	-
Mucosas	3	1
Hematoma	-	1
Outros	1	-
Medicamentos em uso na 1ª consulta (%)		
Varfarina *	95	69
Femprocumona*	5	31
Digoxina	16	46
Nitrato	8	0
Furosemida	30	31
Antagonistas do Cálcio	3	0
Inibidores da ECA	43	54
Hidralazina	8	0
Espironolactona	3	0
B-bloqueador	40	46
Amiodarona	11	8
Hidroclorotiazida	13	46
Antiagregante plaquetário	46	38

* $p < 0,05$

de Clínicas de Porto Alegre é formado por uma população idosa, com diversas comorbidades associadas e com variada prescrição de outros fármacos. O grande motivo de ATC nestes pacientes foi a presença de fibrilação atrial, um achado semelhante ao de outras instituições e ambulatórios especializados (9, 10, 11, 12).

Mesmo os pacientes estando vinculados a um ambulatório específico, com acompanhamento regular, apenas aproximadamente metade dos casos alcançaram o INR alvo na décima consulta. Este percentual aumentou ao se avaliar a vigésima consulta, chegando a mais de 70% dos casos. Houve um aumento progressivo no percentual de pacientes que atingiram dose adequada de ATC a partir da primeira até a décima consulta e até a vigésima consulta, apesar do número de pacientes em acompanhamento diminuir ao longo do tempo. Ainda, houve um pequeno número de eventos tromboembólicos, apesar do grande percentual de casos de subanticoagulação registrados. Os sangramentos, em sua maioria, foram de pouca relevância, havendo apenas dois casos de sangramento em sistema nervoso central. Não houve diferença entre os grupos de pacientes dentro do INR alvo em 0-20% e 81-100% das consultas, exceto quanto ao tipo de anticoagulante oral em uso, havendo melhores resultados com o uso de femprocumona em relação a varfarina.

Em relação ao percentual de consultas em que os pacientes se mantiveram dentro do INR alvo, observou-se que cerca de metade dos pacientes conseguiram taxas adequadas de ATC durante, pelo menos, metade do número de consultas. Tal dado é ligeiramente inferior ao publicado na sétima conferência da *American College of Chest Physicians* sobre tratamento antitrombótico e trombolítico de 2004 (13), que reporta estudos com INR alvo alcançado em 50 a 70% do tempo, aproximadamente. As baixas taxas de INR alvo alcançado, no entanto, correspondem a dados disponíveis na literatura internacional. Um estudo retrospectivo (14) que avaliou a proporção de pacientes com fibrilação atrial dentro do INR alvo encontrou 38,2% do pacientes com INR abaixo do alvo e 18,2% com INR acima do alvo (total de 56,4% de INR fora do alvo; n = 660). Em outro estudo retrospectivo (15) avaliando qualidade de ATC em pacientes com fibrilação atrial acompanhados em centros de atenção primária (144 pacientes, 1721 dosagens de INR), a média de tempo dentro do INR terapêutico foi de 54,1% (IC 95% 50.1 a 58.1). A qualidade de ATC em pacientes com fibrilação atrial foi também pesquisada em clínicas geriátricas, evidenciando 44,8% dos idosos abaixo, 39,6% dentro e 15,6% acima do INR alvo (16).

Recente revisão sistemática e metanálise sobre anticoagulação com varfarina e desfechos clínicos em pacientes com fibrilação atrial (5) descreveu que os pacientes

em tratamento encontravam-se 61%, 13% e 26% do tempo dentro, acima e abaixo do INR alvo terapêutico. Este mesmo estudo indica que INR inferior a 2 está associado a odds ratio (OR) de 5,07 (2,92 a 8,80 IC 95%) para eventos isquêmicos cerebrais em relação a INR maior que 2. Ainda, INR acima de 3, em comparação a INR abaixo de 3 está, neste estudo, associado com OR para qualquer tipo de sangramento de 3,21 (1,24 a 8,28 IC 95%). Tais dados são similares a resultados de estudos prévios sobre desfechos clínicos e riscos da anticoagulação oral (17, 18).

As complicações hemorrágicas, principalmente intracranianas e gastrointestinais, são as mais temidas quando se prescreve anticoagulação oral. De acordo com dados apresentados por Levine et al em consenso internacional (19), os principais determinantes de sangramentos são a flutuação do INR, valores de INR acima de 5 e uso de outras drogas concomitantes (especialmente antiagregante plaquetário). Certas características dos pacientes, em especial história prévia de hemorragia digestiva ou acidente vascular encefálico, bem como doenças graves associadas (insuficiência renal crônica, anemia e hipertensão arterial) também aumentam a chance de eventos hemorrágicos. Apesar disso, as taxas anuais de sangramento clinicamente relevante (intracerebral e trato gastrointestinal) se encontram em torno de 1,3% quando o INR permanece na faixa terapêutica de 2 a 3 (20), o que corresponde aproximadamente ao encontrado no presente estudo.

CONCLUSÕES

Considerando o grande percentual de pacientes com indicação precisa de ATC e que não alcançam níveis terapêuticos de INR pertencentes ao Ambulatório de Anticoagulação Oral do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, torna-se necessário delinear estratégias para melhorar a efetividade deste tratamento. Em especial, parece importante a identificação de preditores clínicos de sub-anticoagulação e hiper-anticoagulação no contexto local. O conhecimento destes dados pode permitir o desenvolvimento de estratégias específicas para melhorar a adesão ao tratamento e minimizar o risco de complicações trombóticas e hemorrágicas. As dificuldades de adequação da ATC observadas neste estudo, entretanto, são corroboradas pelos dados da literatura internacional.

REFERÊNCIAS

1. Petersen P, Boysen G, Godfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial

- of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 175:179-1.
2. Cairns JA. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final Results. *Circulation* 1991; 84:527-539.
 3. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-1511.
 4. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-1412.
 5. Reynolds M, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2004; 126:1938-1945.
 6. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulation therapy. *Chest* 2001; 119 Suppl 22S:38S.
 7. Berretini M. Anticoagulation clinics: the Italian experience. *Haematol* 1997; 82:713-717.
 8. Wilson SJ, Well P, Kovack M, et al. Comparing the quality of oral anticoagulation management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; 169:293-8.
 9. Holm, T, Deutch S, Lassen J, Jastrup B, Husted S, Heickendorff L. Prospective evaluation of the quality of oral anticoagulation management in an outpatient clinic and in general practices. *Thromb Research* 2002; 105:103-108.
 10. Chamberlain M, Sageser N, Ruiz D. Comparison of anticoagulation clinic patient outcomes with outcomes from traditional care in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14:16-21.
 11. Hylek EM. Trends in anticoagulation management across community-based practices in the United States: the anticoagulation consortium to improve outcomes nationally study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2003; 16:83-86.
 12. Go A, Hylek E, Borowski L, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *Ann Intern Med* 1999; 131:927-934.
 13. Ashell J, Hinsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and management of the vitamin K antagonist. The Seventh Conference of the American Chest Physicians on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:204-233.
 14. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160:967-973.
 15. Nilsson GH, Bjorholt I, Krakau I. Anticoagulation treatment of patients with chronic atrial fibrillation in primary health care in Sweden – a retrospective study of incidence and quality in a registered population. *Family Practice* 2004; 21:612-616.
 16. Gurwitz JH, Monette J, Rochon PA, et al. Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 1997; 257:978-984.
 17. Go AS, Hylek EM, Change Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice. *JAMA* 2003; 290:2685-2692.
 18. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-1026.
 19. Levine M, Raskab G, Beyth R, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *CHEST* 2004; 126:287s-3105s.
 20. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449-1457.