



INIBIÇÃO DO FACTOR Xa

Hemorragia, o calcanhar de Aquiles nos doentes tratados com anticoagulantes. Enfoque nos doentes em fibrilhação auricular

João Morais

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Leiria-Pombal, Leiria, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Terapêutica antitrombótica;
Risco hemorrágico;
Varfarina;
Dicumarínicos;
Hemorragia intracraniana;
Fibrilhação auricular;
RNI;
Novos anticoagulantes orais;
CHA₂DS₂-VASc;
HAS-BLED

Resumo A hemorragia é sempre o calcanhar de Aquiles de toda a terapêutica antitrombótica, sendo impensável utilizá-la ignorando as complicações que dela podem advir. O risco hemorrágico levanta problemas muito particulares, designadamente sobre como o prevenir e como o manejar. A interrupção dos fármacos e transfundir são dois problemas práticos importantes, envolvendo decisões clínicas geralmente muito difíceis. Os novos anticoagulantes orais vêm colocar novos problemas. Se por um lado o seu risco hemorrágico parece ser menor, em especial nas hemorragias intracranianas, ou nas hemorragias potencialmente fatais, a falta de antídoto ou a falta de um teste laboratorial rápido e eficaz para avaliação de eficácia, são argumentos usados pelos seus críticos. O risco hemorrágico é condicionado por factores vários, entre os quais a idade avançada. O doente idoso, por definição é o doente que mais pode sangrar, mas também devido ao risco isquémico que tem é aquele que mais benefício pode colher. No presente trabalho são ainda apresentadas algumas ferramentas usadas para previsão de risco hemorrágico e o impacte clínico que podem ter.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Antithrombotic therapy;
Bleeding risk;
Warfarin;
Dicoumarin;
Intracranial bleeding;
Atrial fibrillation;
INR;

Bleeding, the Achilles' heel in patients treated with anticoagulants. Approach in patients with atrial fibrillation

Abstract Bleeding is always the Achilles' heel of all antithrombotic therapy, being unthinkable to use this type of therapy ignoring the complications that it may arise. The bleeding risk raises very particular problems, namely how to predict it and how to manage it. The withdrawal of antithrombotic drugs and transfusion are two important practical problems, involving clinical decisions that are generally very difficult. The new oral anticoagulants pose new problems. If on the one hand its bleeding risk appears to be less, specially in what concerns intracranial bleeding and potentially life-threatening bleeding, on the other hand the lack of an antidote

New oral
anticoagulants;
CHA₂DS₂-VASc;
HAS-BLED

or the lack of a quick and effective laboratory test to evaluate its efficacy, are arguments used by the critics. The risk of bleeding is conditioned by several factors, among them old age. The elderly patient is, by definition, the patient that can bleed more but also the one that, due to its ischemic risk, can reap more benefit. In this paper some of the tools used to predict the risk of bleeding and its clinical impact are also presented.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A utilização da terapêutica antitrombótica está inevitavelmente associada a risco hemorrágico. Este conceito é válido para os anticoagulantes, orais ou parentéricos, e para os antiplaquetares, seja em monoterapia seja em associação, quando usados no contexto da doença aguda ou mesmo da doença crónica.

A par do risco inerente aos fármacos e à sua eficácia antitrombótica, as características individuais, próprias do doente, são um factor determinante, que deve condicionar as opções terapêuticas, seja no tipo de fármaco a escolher, seja nas doses a utilizar.

Os últimos anos foram particularmente ricos na investigação de novos fármacos antitrombóticos, cada vez mais eficazes na redução dos eventos isquémicos, mas nem sempre acompanhados de igual benefício na redução do risco hemorrágico. O caso dos novos antiplaquetares é bem prova desta afirmação.

Os novos anticoagulantes abrem novos caminhos à terapêutica, em áreas de grande impacto como sejam a prevenção do embolismo cerebral e sistémico em doentes com fibrilhação auricular, ou a prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso e pulmonar, podendo afirmar-se, com base na evidência de que já se dispõe, que o risco das grandes hemorragias, que colocam a vida em risco, pode também ser minorado.

Os fármacos anti-vitamina K, ou dicumarínicos, representam o padrão da terapêutica hipocoagulante, sendo largamente usados em todo o mundo. Vários são os factores que, de algum modo, influenciam negativamente a decisão clínica de hipocoagular, tendo à cabeça o risco de hemorragia. A hemorragia intracraniana ocupa uma parte importante neste temor, o qual assume proporções mais significativas na população idosa.

O tema da hemorragia em doentes com fibrilhação auricular foi recentemente revisto num documento conjunto da EHRA (*European Heart Rhythm Association*) e do *Working Group on Thrombosis*¹.

O uso dos dicumarínicos na prática clínica tem sido analisado em estudos e registos publicados, quer na Europa, quer nos Estados Unidos. Recentemente publicado, o Registo norte americano PINNACLE², realizado numa população de mais de 9.000 portadores de fibrilhação auricular não-valvular, score CHADS₂ ≥ 2, veio mostrar que apenas um pouco mais de metade dos doentes recebem varfarina, cerca de 30% recebem apenas antiplaquetares e cerca de 16% não recebem qualquer antitrombótico que de algum modo possa contribuir para reduzir o risco de embolismo periférico e cerebral. Apesar da forte evidência da vantagem dos dicumarínicos na prevenção do acidente vascular

cerebral, qual a justificação para um tão elevado número de doentes fora das recomendações, continua a ser matéria de intenso debate. O risco de hemorragia, e em especial de hemorragia cerebral, continua a ser o maior obstáculo a uma maior disseminação daquela terapêutica, apesar de se poder afirmar que as verdadeiras contra-indicações para a terapêutica são muito reduzidas³.

Dependendo do tipo de estudo realizado, características da população e metodologias utilizadas, os relatos sobre a taxa de eventos são variáveis, mas podemos dizer que a taxa de hemorragia fatal é à volta de 0,6% ano, de hemorragia *major* à volta de 3,0% ano e de hemorragia total, *major* e *minor*, à volta de 9,6% ano, de acordo com dados publicados em 1995⁴. De Caterina et al., no documento de consenso sobre anticoagulação na doença cardiovascular, reportam, com base nos cinco principais estudos clínicos efectuados no contexto da fibrilhação auricular, um risco de hemorragia *major* muito baixo, de cerca de 1,3% ano, em doentes com níveis adequados de Razão Normalizada Internacional (RNI) de 2,0-3,0⁵.

Numa era mais moderna, o risco de hemorragia com os fármacos anti-vitamina K está sumarizado no Tabela 1. Apesar das diferenças no desenho dos diferentes estudos⁶⁻⁹, das características das populações estudadas e das diferentes definições de hemorragia, é evidente uma homogeneidade nas taxas anuais de risco. Num ambiente de ensaio clínico, sempre diferente do ambiente da clínica diária, a taxa de hemorragia *major* situa-se entre os 3,0 e 3,5% por ano e a de hemorragia intracraniana entre os 0,7 e 0,8% por ano.

Tabela 1 Risco de hemorragia com dicumarínicos nos estudos contemporâneos, no contexto da prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular.

Estudo	Tipo de hemorragia	Grupo etário	Taxa anual
		Idade média (anos)	% ano
ACTIVE W ⁶	<i>Major</i>	71	2,02 a 2,90*
RE-LY ⁷	<i>Major</i>	72	3,57
ROCKET-AF ⁸	Intracraniana		0,74
	<i>Major</i>	73	3,40
ARISTOTLE ⁹	Intracraniana		0,70
	<i>Major</i>	70	3,09
	Intracraniana		0,80

*Consoante o doente está previamente medicado com dicumarínicos, vs. o novo doente.

Impacto da hemorragia no prognóstico global

O impacto da hemorragia, incluindo a hemorragia *minor*, foi bem documentado numa sub-análise do estudo ACTIVE-W¹⁰, na qual se evidencia um aumento da probabilidade global de morte de duas vezes e meia superior, chegando a quatro vezes mais quando em presença de hemorragia *major* (Tabela 2). Na hierarquia das complicações hemorrágicas situa-se a hemorragia cerebral, a qual, e continuando a considerar os dados do ACTIVE-W, condiciona um aumento de vinte vezes da probabilidade de morte (HR 20,8 [IC 95% 7,6-56,5]; $p < 0,0001$).

Apesar de o risco hemorrágico sob terapêutica não parecer muito elevado, o marcado impacto que tem sobre o prognóstico, designadamente sobre o prognóstico vital, torna obrigatório procurar soluções que possam contribuir para o minimizar.

A qualidade da hipocoagulação tem sido classicamente definida como um dos principais factores que condiciona o risco hemorrágico. Manter o doente dentro dos limites estabelecidos pelo valor de RNI é o desafio que se coloca à prática clínica, constituindo o principal motivo para a criação das clínicas de hipocoagulação. Atendendo à margem terapêutica estreita que a varfarina apresenta, o valor de RNI entre 2,0 e 3,0 é universalmente aceite como alvo a atingir, já que representa o melhor balanço entre a prevenção dos riscos isquémico e hemorrágico. A qualidade da hipocoagulação é medida, habitualmente, pelo tempo que o doente se mantém nos níveis adequados; a relação entre este e a ocorrência de eventos está bem estabelecido (TTR – *Time to Therapeutic Range*). Outros métodos têm sido investigados e, já este ano, um grupo sueco estabeleceu o desvio padrão do RNI como uma alternativa mais fiável e de maior valor preditor do risco de complicações¹¹.

A qualidade da hipocoagulação não é apenas um problema de controlo laboratorial, mas sim de educação do doente, procurando obter a sua adesão às recomendações, reduzindo desse modo o risco da terapêutica e, paralelamente, aumentando a sua eficácia. As chamadas clínicas da coagulação desempenham um importante papel neste domínio^{12,13}. Infelizmente pouco difundidas entre nós, as clínicas têm vindo a ser substituídas pelo médico de proximidade, a quem cabe a responsabilidade de manter o doente bem controlado, mas também bem informado e bem adaptado a uma terapêutica nem sempre fácil de se cumprir.

Tabela 2 Probabilidade de morte quando em presença de hemorragia, numa população portadora de fibrilhação auricular, no contexto do estudo ACTIVE-W¹⁰.

Tipo de hemorragia*	N.º de doentes	HR para morte (IC a 95%)	Valor de p
Todas	593	2,5 (1,8-3,5)	< 0,0001
<i>Minor</i>	412	1,6 (1,0-2,5)	0,036
<i>Major</i>	181	4,2 (2,8-6,4)	< 0,0001
<i>Major</i> não severa	58	1,7 (0,64-4,7)	0,28
<i>Major</i> severa	123	5,7 (3,6-9,1)	< 0,0001

*Cada tipo de hemorragia foi definido por protocolo.

A idade como factor para o não uso de varfarina

O factor idade tem estado sempre presente, justificando a decisão de não hipocoagular. Contudo, a evidência que suporta este conceito é fraca, como bem documenta um estudo recentemente publicado, levado a cabo pela *Italian Federation of Anticoagulation Clinics*¹⁴. Numa série de 4.039 indivíduos, com idade ≥ 80 anos (valor médio 84 anos), tratados de novo com anticoagulantes no contexto de fibrilhação auricular (74%) ou tromboembolismo venoso (26%), os autores encontraram uma incidência de hemorragia *major* de 1,87% ano, sendo a incidência superior nos três primeiros meses após início da terapêutica (3,87%); é ainda de destacar que 82% dos doentes que sangraram se encontravam entre limites adequados de RNI.

A idade é um inequívoco factor de risco para hemorragia, incluindo para indivíduos fora da terapêutica anticoagulante. Contudo, o que este estudo mostra é que a idade, por si só, não pode constituir factor de exclusão para anticoagulação, em particular quando o controlo é feito de forma adequada, por profissionais treinados na manejo destes pacientes.

Recentemente o grupo da *Mayo Clinic* publicou uma interessante revisão de literatura procurando encontrar, no score CHADS₂, algum valor preditor para o risco de hemorragia em doentes tratados com varfarina¹⁵. O score CHADS₂¹⁶ baseia-se num sistema de pontuação em que cada letra do acrónimo corresponde a um preditor: C – *congestive heart failure* (insuficiência cardíaca congestiva); H – *hypertension* (hipertensão arterial); A – *age* (idade ≥ 75 anos); D – *diabetes*; S – *stroke* (AVC), representando dois pontos, ao contrário de cada um dos outros, que representam apenas um ponto cada um.

Os autores são categóricos, mostrando que apenas a idade avançada tinha valor na identificação do risco hemorrágico e que as restantes variáveis, diabetes, insuficiência cardíaca e doença cerebrovascular, não tinham qualquer impacto e apenas a hipertensão arterial revelava uma fraca associação com hemorragia *minor* que os autores não valorizaram¹⁵. Os autores acautelam ainda a possibilidade de o factor idade avançada poder ter sido influenciado por outras variáveis que não foram tidas em conta, como seja a disfunção renal ou hepática, as co-morbilidades e mesmo a polifarmácia, tão frequente naquele grupo etário¹⁵.

O contributo dos novos fármacos

A introdução dos novos anticoagulantes tem sido aguardada com enorme expectativa, a qual não tem sido gorada. Em pouco tempo duas novas áreas terapêuticas se abriram, cada uma delas envolvendo novos alvos terapêuticos. A trombina e o factor Xa transformaram-se em alvos terapêuticos e várias são as moléculas em investigação, algumas das quais já chegaram à prática do dia a dia. Três fármacos viram concluídos com êxito os projectos de investigação conduzidos para provar a sua eficácia na prevenção do embolismo cerebral e sistémico, em doentes com fibrilhação auricular. Dabigatran (fármaco selectivo anti-trombina) testado no estudo RE-LY⁷, rivaroxabano e apixabano (fármacos selectivos anti factor Xa), testados nos estudos ROCKET-AF⁸, ARISTOTLE⁹ e AVERROES¹⁷, representam um

notável passo em frente na procura de soluções alternativas à velha e clássica varfarina.

Todos eles de indiscutível eficácia, os novos fármacos partilham também elevados níveis de segurança. A temida hemorragia intracraniana, inerente à terapêutica hipocoagulante, reduz-se de forma significativa com os novos fármacos, o que, por si só, representa um notável avanço terapêutico (Tabela 3). A comparação dos novos fármacos aos antiplaquetares foi testada apenas no estudo AVERROES⁷, no qual o apixabano foi comparado à aspirina em doentes com fibrilhação auricular. Neste estudo, realizado em doentes não eleitos para anticoagulação oral, a taxa de hemorragia intracraniana foi de 0,4% ano, curiosamente igual nos dois grupos, bem como outras formas de hemorragia grave.

Para uma eficácia que foi bem demonstrada, nunca inferior à varfarina e em certas circunstâncias superior, a superior segurança, em termos de hemorragias principais, são argumentos de peso para que os novos agentes se posicionem como indiscutíveis alternativas à varfarina, para prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular. A comparação do apixabano contra a aspirina torna ainda menos relevante a já de si reduzida eficácia dos antiplaquetares neste contexto.

Como identificar o risco hemorrágico

Como atrás se referiu, apesar do seu grande impacto na identificação do risco de embolismo cerebral ou sistémico, o *score* CHADS₂ não tem qualquer valor na identificação do risco hemorrágico, pelo que a criação de ferramentas de previsão de risco hemorrágico tem uma grande importância para a prática clínica. Mais recentemente o *score* de CHADS₂ foi aperfeiçoado, com a criação do *score* CHA₂DS₂-VASc (*congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, previous stroke/transient ischaemic attack, vascular disease, age 65-74 years, sex category*), em que o passado de acidente vascular cerebral e a idade superior a 75 anos têm um peso duplo¹⁸. Da mesma forma que o seu predecessor, este novo identificador de risco também não foi vocacionado para avaliar o risco hemorrágico.

As mais recentes *guidelines* europeias para o tratamento de doentes com fibrilhação auricular¹⁹ destacam o HAS-BLED (*hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR,*

elderly, drugs/ alcohol concomitantly) (Tabela 4) como a ferramenta a usar na identificação e previsão do risco hemorrágico em doentes com fibrilhação auricular²⁰.

Construído com base nos 3.978 doentes incluídos no *Euro Heart Survey* sobre fibrilhação auricular, este *score* pontua de 1 a 9 pontos, considerando-se que um *score* ≥ 3 identifica um risco acrescido de hemorragia. A população com base na qual o *score* foi construído, nem toda estava sujeita a terapêutica anticoagulante, pelo que foi igualmente validado e demonstrado o seu valor preditivo na população recrutada para os estudos SPORTIF III e SPORTIF V, 7.329 doentes tratados com varfarina ou ximelagatran (fármaco anticoagulante, inibidor específico da trombina)²¹.

Nesta população o valor discriminativo do HAS-BLED fica bem patente, quer na população global, quer na metade que apenas foi medicada com varfarina (Tabela 5).

Para além do HAS-BLED, quatro outros modelos de determinação de risco foram publicados e analisados com mais detalhe no trabalho de Gregory Lip e cols. atrás citado²²⁻²⁵. Desta análise comparativa ressalta uma capacidade discriminativa muito menor destes quatro modelos, quando comparados com o HAS-BLED, especialmente na separação do baixo *versus* alto risco, aspecto essencial para a tomada de decisões clínicas.

Tabela 4 *Score* HAS-BLED, construído com base na população incluída no Registo Europeu sobre fibrilhação auricular e recomendado pelas *guidelines* da *European Society of Cardiology* para detecção do risco hemorrágico em doentes com fibrilhação auricular e sujeitos a anticoagulação oral (máximo 9 pontos, considerando-se risco hemorrágico acrescido quando ≥ 3 pontos).

Letra	Características clínicas	Pontos atribuídos
H	Hipertensão arterial	1
A	Função renal e/ ou hepática anormais (1 ponto para cada)	1 ou 2
S	AVC	1
B	Hemorragia	1
L	RNIs lábeis	1
E	Idosos (idade > 65 anos)	1
D	Fármacos ou álcool (1 ponto para cada)	1 ou 2

Tabela 3 Taxas de hemorragia intracraniana nos estudos clínicos com os novos anticoagulantes orais, comparadas com os dicumarínicos.

Estudo	Novo fármaco	Taxa de hemorragia IC com novo fármaco	Taxa de hemorragia com dicumarínico	HR (IC 95%)	Valor de p
RE-LY ^{*,7}	Dabigatano 110 mg 2id	0,23% ano	0,74% ano	0,31 (0,20-0,47)	< 0,001
	150 mg 2id	0,30% ano		0,40 (0,27-0,60)	< 0,001
ROCKET-AF ⁸	Rivaroxabano	0,50% ano	0,70% ano	0,67 (0,47-0,93)	0,02
ARISTOTLE ⁹	Apixabano	0,33% ano	0,80% ano	0,42 (0,30-0,58)	< 0,001

*Estudo aberto.

Tabela 5 Valor discriminativo do *score* HAS-BLED na população de doentes incluídos nos estudos SPORTIF III e SPORTIF V, analisadas a população global dos estudos e em separado a população apenas medicada com varfarina. O valor do *score* é igual em ambos os grupos. Adaptado da referência 21.

Score HAS-BLED	População global dos estudos*	Eventos hemorrágicos <i>major</i> **	População apenas tratada com varfarina*	Eventos hemorrágicos <i>major</i> **
0	1.757 (24,0)	21 (1,2)	746 (20,4)	7 (0,9)
1	2.717 (37,1)	75 (2,8)	1.283 (35,0)	44 (3,4)
2	1.752 (23,9)	63 (3,6)	950 (25,9)	39 (4,1)
3	834 (11,4)	50 (6,0)	483 (13,2)	28 (5,8)
4	241 (3,3)	23 (9,5)	180 (4,9)	16 (8,9)
5	27 (0,4)	2 (7,4)	22 (0,6)	2 (9,1)
6	1 (0,0)	0	1 (0,0)	0
	c-statistic = 0,654; p < 0,0001		c-statistic = 0,659; p < 0,0001	

Valores em n (%).

*%do total da coluna.

**%do total da fileira.

HAS-BLED: hipertensão arterial; função renal e/ou hepática anormal; AVC; história de hemorragia (ou predisposição para esta); RNI lábil; fármacos/álcool (concomitantes).

Um aspecto prático que deve ser destacado é o grande valor que a labilidade da RNI tem na identificação do risco de hemorragia. Uma deficiente hipocoagulação, com grande variabilidade de níveis de RNI, expõe o doente a elevados riscos e a literatura está repleta de exemplos que comprovam este desiderato.

A avaliação do risco hemorrágico não se esgota no *score*, pelo que outros factores devem ser tidos em conta na hora das decisões (Tabela 6). Uma chamada de atenção especial para o problema da insuficiência cardíaca. Apesar de se reconhecer a existência de um estado de hipercoagulabilidade em doentes com insuficiência cardíaca, quando em ritmo sinusal os estudos não mostram acréscimo significativo de eventos isquémicos. Assim, continua a não haver evidência científica suficiente para recomendar a hipocoagulação em doentes com insuficiência cardíaca e ritmo sinusal^{26,27}, a menos que outros factores responsáveis por trombose estejam presentes, por exemplo aneurisma ventricular ou trombose intra-ventricular após enfarte do miocárdio.

A insuficiência cardíaca, independentemente da causa que a condiciona, parece responsável por estado de maior

labilidade na resposta aos dicumarínicos, podendo induzir estados de resposta exagerada à terapêutica²⁸, pelo que se aconselham cuidados especiais de monitorização.

Mensagens principais

O uso da terapêutica anticoagulante, parentérica ou oral, acompanha-se sempre de risco de hemorragia, o qual tem implicações prognósticas, podendo, inclusive, condicionar aumento de mortalidade.

Em todos os doentes o risco de hemorragia deve ser considerado e para o efeito devem ser usadas as ferramentas ao dispor. As *guidelines* da *European Society of Cardiology* recomendam, para o efeito, o uso do *score* HAS-BLED.

O risco hemorrágico pode ser minorado graças a uma monitorização laboratorial cuidada e eficaz, procurando a adesão do doente para o cumprimento integral das recomendações. O papel do médico de proximidade é determinante. Sempre que possível é desejável a concentração destes doentes em áreas dedicadas (as chamadas clínicas de hipocoagulação).

Os novos fármacos desempenham papel de relevo, contribuindo para a redução das hemorragias principais, em especial a hemorragia intracraniana. Para além das indicações já estabelecidas para estes agentes, o risco hemorrágico individual elevado e em especial a dificuldade em manter níveis adequados de RNI, constituem condições especiais nas quais os novos agentes devem ser preferidos em alternativa aos fármacos anti-vitamina K.

Conflito de interesses

João Morais recebeu, nos últimos doze meses, retribuições para atividades de consultadoria, em Portugal e no estrangeiro, bem como para participação em reuniões científicas, na área dos anticoagulantes orais, das empresas Bayer HealthCare e BMS/Pfizer.

Tabela 6 Variáveis independentes com impacto no risco hemorrágico na população dos estudos SPORTIF III e SPORTIF IV.

Variável	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
Uso concomitante de aspirina	2,10 (1,59-2,77)	< 0,001
Disfunção renal (Cl Cr < 50 ml/ m)	1,98 (1,42-2,78)	< 0,001
Idade ≥ 75 anos	1,63 (1,23-2,17)	0,0008
Diabetes <i>mellitus</i>	1,47 (1,10-1,97)	0,009
Insuficiência cardíaca ou disfunção VE	1,32 (1,01-1,73)	0,041

Cl Cr: *clearance* da creatinina; VE: ventricular esquerda.

Bibliografia

1. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011;13:723-46.
2. Chan PS, Maddox TM, Tang F, et al. Practice-level variation in warfarin use among outpatients with atrial fibrillation (from the NCDR PINNACLE program). *Am J Cardiol*. 2011;108:1136-40.
3. Verheugt FWA. Who is ineligible for warfarin in atrial fibrillation? *Lancet*. 2009;374:510-1.
4. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. 1993;95:315-28.
5. De Caterina R, et al. 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;154:1449-57.
6. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
7. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. An analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011;365:1557-9.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011;365:981-92.
10. De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J, et al. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J*. 2010;31: 2133-40.
11. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, et al. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis Research*. 2011;129:32-5.
12. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:1641-7.
13. Barreira R, Ribeiro J, Farinha M, et al. Monitorização da Terapêutica com Anticoagulantes Orais - Consulta de Anticoagulação vs Médico Assistente. *Acta Med Port*. 2004;17:413-6.
14. Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation. *Circulation*. 2011;124:824-9.
15. Chen WT, White CM, Phung OJ, et al. Association between CHADS2 risk factors and anticoagulation-related bleeding: a systematic literature review. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:50.
16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *J Am Med Assoc*. 2001;285:2864-70.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
18. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342: d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
19. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
21. Lip GH, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173-80.
22. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2004;35:2362-7.
23. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-9.
24. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105:91-9.
25. Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:457-60.
26. Snowden S, Silus L. Oral anticoagulation with warfarin for patients with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiology in Review*. 2011;19:36-40.
27. Lip GY, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane Systematic Review. *QJM*. 2002;95:451-9.
28. Visser LE, Bleumink GS, Trienekens PH, et al. The risk of overanticoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants. *Br J Haematol*. 2004;127:85-9.