

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Michelli Cristina Silva de Assis

**Melhora da Anticoagulação Oral Crônica após o Manejo Guiado pela Vitamina K da
Dieta: Ensaio Clínico Randomizado**

Porto Alegre, 2008

AGRADECIMENTOS

- ◆ Aos meus pais, a minha irmã e esposo pelo incentivo contínuo e exemplos de luta e força de vontade.
- ◆ Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde, orientador deste trabalho, pelo apoio, dedicação e exemplo de profissional.
- ◆ À Prof^a. Dra. Eneida Rabelo, co-orientadora deste trabalho, pela confiança, motivação, amizade, incentivo e por sua dedicação profissional à Enfermagem e ao Serviço de Cardiologia desta instituição.
- ◆ Ao PPG em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela oportunidade de desenvolver este projeto.
- ◆ À Prof^a. Dra. Carisi A. Polanczyk, pela dedicação à pesquisa e auxílio no meu crescimento profissional.
- ◆ Às Enfermeiras Rossana Bercini e Elenara Franzen, do Ambulatório de Anticoagulação Oral Crônica, pelo interesse e auxílio fundamental à execução deste trabalho.
- ◆ À Enfermeira Christiane W. Ávila pela dedicação, auxílio na parte operacional do estudo e na coleta dos dados.
- ◆ Ao Serviço de Cardiologia e à equipe de Pesquisa Clínica pela paciência e por ceder espaço, essencial ao atendimento dos pacientes do estudo.
- ◆ Ao Serviço de Patologia Clínica, em especial ao coletador Vilmar, responsável pela coleta de exames, pela responsabilidade e profissionalismo dedicado.
- ◆ Aos pacientes do Ambulatório de Anticoagulação Oral Crônica, sem os quais este estudo não seria realizado, pelo fiel comprometimento, disponibilidade, confiança e carinho dispensados.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| CONTEXTUALIZAÇÃO | 04 |
| HIPÓTESE | 07 |
| OBJETIVO | 07 |
| ARTIGO DE REVISÃO 1 | 08 |
| Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation in Elderly Patients..... | 08 |
| ARTIGO ORIGINAL: Versão em inglês | 09 |
| Improved Chronic Oral Anticoagulation after a Dietary Vitamin K Guided Strategy: a Randomized Clinical Trial | 09 |
| ARTIGO ORIGINAL: Versão em português | 36 |
| Melhora da Anticoagulação Oral Crônica após o Manejo Guiado pela Vitamina K da Dieta: Ensaio Clínico Randomizado | 36 |
| ANEXOS | 65 |
| ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 65 |
| ANEXO II: Registro Clinical Trials | 67 |
| APÊNDICES | 68 |
| APÊNDICE I: Ficha de Anticoagulação | 68 |
| APÊNDICE II: Questionário Alimentar | 72 |

CONTEXTUALIZAÇÃO

Os cumarínicos foram descobertos há mais de cinco décadas e, do ponto de vista cardiovascular, são inúmeras as situações clínicas que estes podem ter efeitos benéficos. De acordo com diretrizes internacionais, os derivados cumarínicos estão indicados na prevenção e tratamento de trombose venosa profunda, além da prevenção de eventos embólicos no infarto agudo do miocárdio, na fibrilação atrial crônica e na presença de próteses valvulares cardíacas mecânicas e biológicas, trombos intracardíacos, entre outras.

Os principais fármacos cumarínicos utilizados são o dicumarol e seus semelhantes (acenocumarol e femprocumona), sobretudo a varfarina. Estes fármacos atuam inibindo competitivamente as enzimas que reduzem a vitamina K a sua forma epóxido, e deste modo, impedem a formação dos fatores de coagulação sanguínea.

O controle da anticoagulação oral é realizado pela monitorização do tempo de protrombina (TP) e da Razão Normalizada Internacional (RNI). O RNI é a proporção entre o TP do paciente e um TP para controle obtido por um método padronizado que utiliza uma tromboplastina padrão primária (humana) da Organização Mundial de Saúde. O RNI típico visado é de 2,0 a 3,0, exceto para os pacientes com próteses valvulares cardíacas.

No entanto, apesar dos benefícios, a terapia anticoagulante tem sido um problema desde a sua descoberta, devido aos riscos de hemorragia e trombose. Estes eventos, na prática clínica, são evitados por meio de ajustes sequenciais das doses diárias do anticoagulante oral. As causas da instabilidade da terapia de anticoagulação oral são múltiplas, podendo incluir pobre adesão, interação com outras drogas, polimorfismos

genéticos que podem interferir com o metabolismo e atividade dos anticoagulantes, e, alterações ou inconstâncias dietéticas.

As alterações na alimentação podem afetar significativamente a média de ingestão diária de vitamina K e, por conseguinte, potencialmente alterar os índices de anticoagulação de pacientes anticoagulados cronicamente. Alguns relatos da literatura sugerem que os valores observados do TP/RNI em resposta à terapia de anticoagulação são, pelo menos em parte, relacionados com modificações dietéticas de vitamina K ingerida. A ingestão prolongada de alimentos ricos em vitamina K, a administração de vitamina K dietética em grandes doses em um dia, bem como a mudança de uma dieta de alimentos sólidos para uma dieta enteral pode conduzir à resistência às drogas anticoagulantes orais. Por exemplo, muitas preparações dietéticas enterais têm alto conteúdo de vitamina K e rapidamente causam resistência aos anticoagulantes orais. Portanto, a importância da dieta é freqüentemente citada em programas de educação para pacientes em terapia de anticoagulação ambulatorial, e vários nutrientes, em especial a vitamina K, tem sido lembrada nas interações nutrientes-drogas com derivados cumarínicos.

A vitamina K é proveniente da dieta (vitamina K₁ ou filoquinona, produzida por plantas) e da síntese endógena através de bactérias no intestino delgado (vitamina K₂ ou menaquinona), presumivelmente em iguais medidas. A necessidade diária de vitamina K₁ parece ser relativamente pequena, situando-se em torno de 1µg/Kg. Os vegetais verdes são as melhores fontes de vitamina K da dieta, também está presente, em menores quantidades, no leite, carnes, ovos, cereais e frutas. O fígado é o único alimento de origem animal que contém quantidades significantes de vitamina K.

O papel da vitamina K da dieta sobre a estabilidade da anticoagulação oral crônica tem sido relatado há mais de 30 anos. Diversos relatos de casos associando mudanças bruscas no consumo diário de vitamina K e instabilidade do controle da anticoagulação oral foram descritos na literatura internacional. Recentemente, estudos prospectivos, na sua maioria com delineamento observacional, propõem que a vitamina K da dieta possa ser o principal fator que altera a estabilidade da terapia anticoagulante crônica.

Dessa forma, as orientações dietéticas para pacientes anticoagulados cronicamente são muitas vezes confusas. Na prática clínica, por exemplo, muitos profissionais indicam aos pacientes anticoagulados restrição da vitamina K da dieta. Entretanto, a forma como os pacientes anticoagulados devem utilizar esta informação – interação vitamina K - cumarínicos – ainda não parece clara. No presente estudo, pretendemos avaliar o impacto de modificações dietéticas de vitamina K sobre a estabilidade da anticoagulação oral por meio de um ensaio clínico randomizado.

Hipótese:

Modificação dietética do conteúdo de vitamina K em pacientes anticoagulados cronicamente que se apresentam com TP/RNI fora de parâmetros considerados adequados é estratégia mais eficaz do que modificações nas doses de fármacos cumarínicos para otimização da anticoagulação oral crônica.

Objetivo:

Avaliar através de um ensaio clínico randomizado o impacto de modificações dietéticas de vitamina K ou de alterações nas doses de cumarínicos sobre o controle da anticoagulação oral crônica em pacientes com o TP/RNI fora do nível terapêutico.

ARTIGO DE REVISÃO 1

Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation in Elderly Patients

**Michelli Cristina Silva de Assis RN,
Eneida Rejane Rabelo RN ScD,
and Luis Eduardo Rohde MD ScD**

Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care

ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM INGLÊS

**Improved Chronic Oral Anticoagulation after a Dietary Vitamin K
Guided Strategy: a Randomized Clinical Trial**

ABSTRACT

Background: Dietary vitamin K is thought to be a major factor that interferes with anticoagulation stability, but the clinical applicability of this interaction has not been adequately evaluated.

Methods: We conducted a single-center randomized clinical trial comparing two strategies for the adjustment of chronic oral anticoagulation in patients with a recent International Normalized Ratio (INR) outside the therapeutic target: (1) a conventional approach based on changes in coumadin dosages and (2) a dietary vitamin K guided strategy, based on a simple semi-quantitative instrument to evaluate usual consumption of vitamin K rich foods. The primary efficacy end-point was the percentage of patients that achieved a pre-specified therapeutic INR target 90 days after randomization.

Results: The study population (n = 132) included predominantly male subjects with mechanical heart prosthesis (58%) or atrial fibrillation (35%). Over time, patients allocated to the vitamin K guided strategy reached the pre-specified INR progressively more commonly, so that after 90 days of follow-up 74% were on target compared to 58% of patients managed conventionally (P = 0.04). Irrespective of the day of follow-up, 396 prothrombin times were measured and patients allocated to the vitamin K guided strategy were more likely to be on the INR target than patients allocated to the conventional strategy (62% versus 51%, P = 0.026). Minor bleedings or use of parenteral vitamin K were also marginally less frequent in patients managed according to the dietary intervention [7 (11%) versus 1 (1.5%); P = 0.06].

Conclusion: A vitamin K guided management strategy to adjust chronic oral anticoagulation is feasible and safe, and translates in increased chance of reaching target

levels of INR at 3 months, compared to the conventional adjustment of anticoagulant dosage.

Keywords: vitamin K, anticoagulation

INTRODUCTION

Coumadin derivatives have been extensively used for more than 50 years for prevention of thromboembolism in several cardiovascular conditions (1). It is well recognized, however, that the effectiveness of oral anticoagulants is limited in clinical practice. A substantial percentage of patients can not be maintained within the recommended therapeutic range (2), despite major efforts from health-care providers to meticulously adjust drug dosages and educate patients. Furthermore, the risk of serious bleeding is a common concern and occurs in approximately 2-3% of patients in anticoagulation clinics, particularly in the elderly population (3,4). Therefore, identifying amenable factors that predict over- or undercoagulation have been the focus of intense basic and clinical research.

Genetic polymorphisms that might interfere with common oral anticoagulants' metabolism (i.e., CYP2C9) and activity (i.e.,VKORC1) have emerged as a potential explanation for the inter-individual variability in dosing to reach the same therapeutic effects (5). These factors, however, do not explain the considerable intra-individual instability of chronic oral anticoagulation. In fact, data from specialized clinics indicate that most patients are temporarily outside the therapeutic window at some point in time during chronic therapy (6). Reasons for such an erratic behavior are unclear, but environmental factors are definitely involved, such as use of new medications and accidental increase of anticoagulants dose (7, 8).

In this scenario, the theoretical bases for drug-nutrient interactions with coumarin derivatives are convincingly established, particularly with respect to vitamin K (9-11).

Vitamin K is an essential cofactor for the synthesis of carboxyglutamic acid, a critical step in the activation of four coagulation factors (II, VII, IX and X) and protein C and S (12,13) (Figure 1). The anticoagulant effect of oral coumarins is based on their competitive inhibition of the enzymes that participate in vitamin K metabolism, resulting in failure to synthesize carboxyglutamic acid (14). Although the impact of dietary vitamin K intake on chronic oral anticoagulation has been proposed for more than 30 years (14), only recently prospective evidences suggest that this interaction is clinically relevant and might be a major independent factor that interferes with anticoagulation stability (15-18). We have recently demonstrated in a randomized crossover protocol that brief periods of increased or decreased vitamin K intake are associated with significant changes on coagulation parameters (16). The potential clinical applicability of this interaction, however, has not been adequately explored in prospective randomized studies. In the present protocol, we hypothesized that a simple vitamin K guided management strategy to adjust oral anticoagulation would be feasible and safe, and could translate in improved chronic oral anticoagulation, when compared to the traditional adjustment strategy based on changes in dosage of anticoagulants.

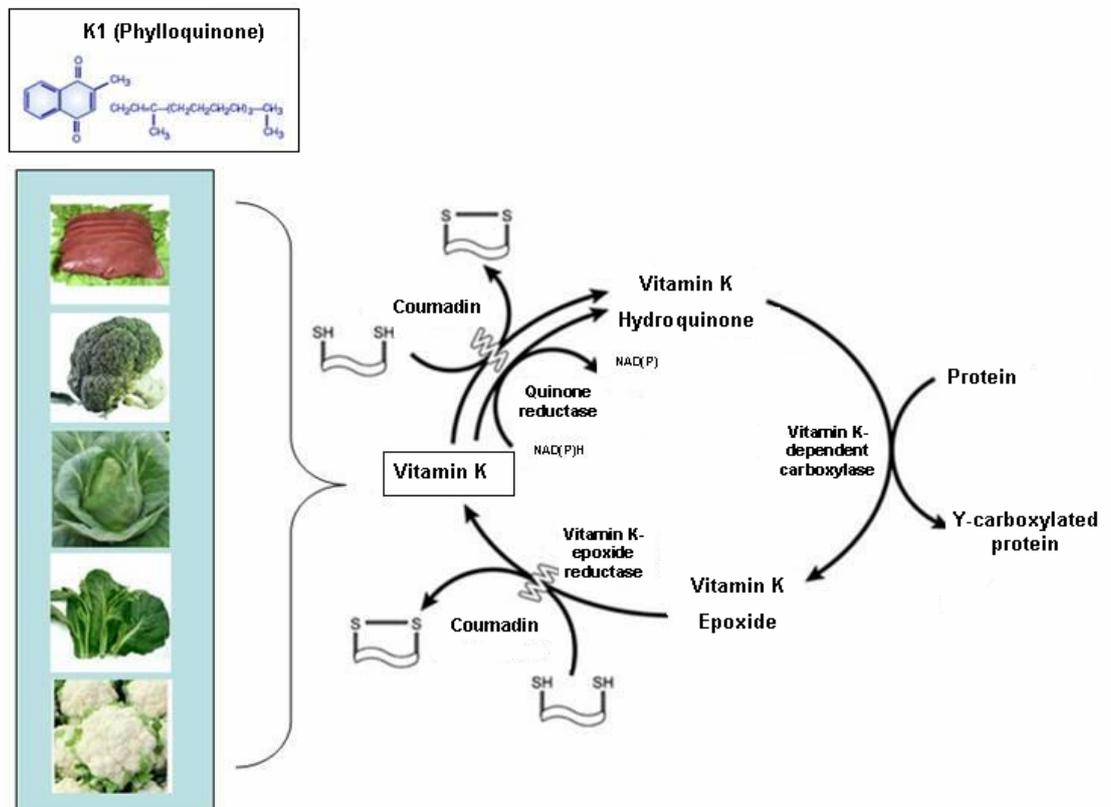


Figure 1. Vitamin K Cycle

METHODS

We conducted an investigator-initiated, single-center, randomized open clinical trial comparing two strategies for the adjustment of chronic oral anticoagulation: 1) a conventional management based on changes in coumadin dosages and 2) a dietary vitamin K guided approach. Randomization was performed using a random number generator process and stratified by international normalized ratios' (INRs) strata (over or undercoagulation). The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and the Ethics and Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) approved the research protocol. All patients gave their written informed consent (Annex I) prior to study enrollment.

Study Population. Patients were selected from the Oral Anticoagulation Clinic from HCPA, a tertiary care university hospital in the South Region in Brazil. The Oral Anticoagulation Clinic in our institution is nurse-practitioner-operated, physician-oriented, according to internationally accepted protocols and algorithms (19). Patients eligible for inclusion in the study (1) had to be on chronic oral anticoagulation therapy for more than 3 months, and (2) had to have the most recent INR outside the therapeutic target, according to a pre-specified range defined by the attending physician, without a definite cause for instability. Cause for instability was: INR outside the pre-specified therapeutic range caused by excessive accidental use of coumadin derivatives, fortuitous suspension of coumadin derivatives, other known pharmacological interactions or clinical conditions that interfere with anticoagulation stability. Exclusion criteria were (1) extremes of INR values (< 1.5 or > 4.0) (Table 1), (2) patients with any evidence of clinical bleeding or thrombosis.

Table 1. Eligibility criteria according to INR target

| INR target | Observed INR | Eligibility |
|-------------------|---------------------|--------------------|
| 2.0 – 3.0 | 1.5 – 1,99 | Yes |
| | 3.01 – 4.0 | Yes |
| | < 1.5 | No |
| | > 4.0 | No |
| 2.5 – 3.5 | 1.5 – 2.49 | Yes |
| | 3.51 – 4.0 | Yes |
| | < 1.5 | No |
| | > 4.0 | No |

Dietary Vitamin K Guided Management. Patients allocated to the dietary vitamin K guided strategy were interviewed by a trained nurse, who assessed vitamin K intake using a modified validated (6, 7,16) instrument to evaluate usual consumption of 15 vitamin K rich foods (ranging from 20 µg to 650 µg per 100 grams): spinach, green teas, turnip, broccoli, bruxels sprout, cabbage, lettuce, vegetal oil (soy and canola), liver, watercress, green peas, asparagus, cauliflower, cucumber and rucula (Supplementary II). This instrument allows a semi-quantitative evaluation of vitamin K intake by asking the number of times each food item was consumed during the week before their prothrombin time test. The instrument was designed to allow a broad clinical applicability, and has a weak to moderate correlation with quantitative assessment in milligrams of intake based on comprehensive food diaries (data not shown). After this initial assessment, patients were oriented to reduce by half

(50% decrease) the ingestion of vitamin K rich food items if they were undercoagulated (basal INR >1.5 and < 2.5 , depending on the pre-specified target); or to duplicate (100% increase) the ingestion of vitamin K rich food if they were overcoagulated (basal INR > 3.0 and < 4.0 , depending on the pre-specified target) (Table 2). Dosage of coumadin derivatives was not altered in the dietary vitamin K guided management group. Patients were reevaluated after 15, 30 and 90 days, with reassessment of dietary vitamin K intake using the same instrument and new measurements of prothrombin time. Patients that achieved the therapeutic target during follow-up were oriented to maintain the same intake of vitamin K rich foods. Patients that did not reach the target INR were reoriented to change vitamin K intake based in the same algorithm. Crossover to the conventional management strategy was indicated by protocol if three consecutive INRs were outside the therapeutic target, if a single INR was greater than 5.0 or if clinical signs of bleeding or thrombosis were identified.

Conventional Management Strategy. Patients allocated to the conventional management were oriented to decrease or increase coumarin doses according to international accepted guidelines and algorithms (19) (Table 2). At the initial visit, baseline vitamin K intake was also evaluated in these patients. Patients were reevaluated after 15, 30 and 90 days, with reassessment of dietary vitamin K intake using the same instrument and new measurements of prothrombin time. No change in vitamin K intake was indicated during follow-up in the conventional management group.

Table 2. Anticoagulation Management Strategies

| INR target | Observed INR | Recommendation |
|---|---------------------------------|--|
| Conventional Management Strategy | | |
| 2.0 – 3.0 | 1.5 – 1.99 | Increase anticoagulant week dose by 10% |
| | 3.01 – 4.0 | Decrease anticoagulant week dose by 10-20% |
| | 4.0 – 5.0 * | Withdraw anticoagulant by 1-2 days + decrease anticoagulant week dose by 20-30% |
| | 5.0 – 6.0 * | Withdraw anticoagulant by 3-4 days + decrease anticoagulant week dose by 30% |
| | > 6.0 * | Emergency Room + oral vitamin K |
| 2.5 – 3.5 | 1.5 – 2.51 | Increase anticoagulant week dose by 10-20% |
| | 3.51 – 4.0 | Decrease anticoagulant week dose by 10% |
| | > 4.0 * | Same as above |
| Vitamin K guided Strategy | | |
| 2.0 – 3.0 or 2.5 – 3.5 | Above | Increase Dietary Vitamin K Intake |
| | Below | Decrease Dietary Vitamin K Intake |
| | > 5.0 * or 3X outside target | Crossover to conventional strategy |

* No evidence of bleeding. Evidence of major bleeding indicated visit to the emergency room + parenteral vitamin K and/or plasma.

Clinical Outcomes. The primary efficacy end-point was the percentage of included patients that achieved the pre-specified therapeutic INR target 90 days after randomization. Secondary end-points were the percentage of patients that reached the pre-specified INR target 15 and 30 days after randomization; overall stability during follow-up (defined as the percentage of patients that reached the target INR irrespective of time periods); evidence of minor and major bleeding or thrombosis during follow-up; and effect of each intervention (conventional or vitamin K guided) on anticoagulation parameters.

Funding Sources and Disclosures. Government and local research agencies provided funding for this study. No listed authors have any potential conflict of interest with pharmaceutical industries or manufactories. All co-authors contributed to study design and preparation of the final manuscript.

Data Analysis. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean \pm standard-deviation, and categorical data were expressed as absolute numbers and percentages. Comparisons between groups were performed using the chi-square test and Fisher's exact test for categorical variables and Student t-test or Wilcoxon test for continuous variables. Analysis for repeated measures was performed to evaluate the time, group and time-group interaction for the percentage of patients that reached the target in different time points using the CATMOD procedure. For missing data (n=3) on day 90 of follow-up (primary end-point), the preceding available INR value was interpolated for statistical purposes. All analyses were based on the intention-to-treat principle. A sample size of 114 patients was calculated to test the primary hypothesis. This number provided a statistical power of 80% at 5% significance level to detect a 30% relative increment in the percentage of patients that would achieve the therapeutic target in the vitamin K

management strategy. A two-sided P value less than 0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using the SAS 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Studied Population. From March 2006 through September 2007, potentially eligible patients were screened from the outpatients' Oral Anticoagulation Clinic at HCPA. From 801 patients that were screened, 132 subjects fulfilled the entry criteria and consented to participate in the protocol (Figure 2), evenly distributed in both groups of intervention. The major criterion for non-eligibility was related to patients that already had their INR on target. After randomization, one patient died in the vitamin K guided management group and 2 did not complete the 90 day follow-up visit in the conventionally treated group. The only death during follow-up was not related to clinical bleeding or thrombosis, and thus was not attributed to effects related to the research protocol. The study population included predominantly male subjects with mechanical heart prostheses (58%) or atrial fibrillation (35%). Most patients were receiving warfarin as the anticoagulant drug, but 20 (15%) were using phenprocoumon. All baseline clinical characteristics were similar between treatment strategies, including socio-economical parameters, duration of chronic oral anticoagulation and clinical comorbidities (Table 3). Baseline intake of vitamin K assessed by the semi-quantitative instrument was comparable between both groups for high, moderate-to-high and moderate content vitamin K rich foods (Table 4).

Table 3. Clinical characteristics of the sample

| Clinical Variables | All (n=132) | Vitamin K guided Strategy (n=66) | Conventional Strategy (n=66) | P |
|---|-------------------|---|------------------------------------|------|
| Age, years | 57.2 ± 13 | 58.4 ± 14 | 56 ± 13 | 0.32 |
| Male Gender | 73 (55) | 36 (54.5) | 37 (56) | 0.86 |
| Education | | | | 0.24 |
| Elementary | 88 (67) | 43 (65) | 45 (68) | |
| More than elementary | 44 (33) | 23 (35) | 21 (32) | |
| Salary, minimum wages | 3.3 ± 2.4 | 3.6 ± 2.5 | 3.1 ± 2.2 | 0.22 |
| Clinical Comorbidities | | | | |
| Heart Failure | 26 (19.7) | 12 (18.2) | 14 (21.2) | 0.65 |
| Diabetes | 21 (16) | 13 (19.7) | 8 (12.1) | 0.23 |
| Ischemic Heart Disease | 20 (15.1) | 12 (18.2) | 8 (12.1) | 0.33 |
| COPD | 2 (1.5) | 2 (3) | 0 (0) | 0.16 |
| Chronic Renal Failure | 5 (3.8) | 3 (4.5) | 2 (3) | 0.65 |
| Cancer | 2 (1.5) | 2 (3) | 0 (0) | 0.15 |
| AIDS | 1 (0.75) | 1 (1.5) | 0 (0) | 0.31 |
| Indication for Oral Anticoagulation | | | | 0.7 |
| Chronic atrial fibrillation | 46 (35) | 23 (35) | 23 (35) | |
| Mitral mechanical prosthesis | 37 (28) | 16 (24.2) | 21 (32) | |
| Aortic mechanical prosthesis | 39 (29) | 21 (32) | 18 (27.3) | |
| Others | 10 (8) | 6 (9.1) | 4 (6.1) | |
| Duration of oral anticoagulation, months | 25.5 (12–54.7) | 27 (8.25–60) | 25 (15.5–48) | 0.57 |
| Anticoagulant drugs | | | | |
| Warfarin | 112 (85) | 56 (85) | 56 (85) | 1.0 |
| Baseline warfarin dose (mg/weekly) | 33.7±16 | 32.3±14.7 | 35.1±16.7 | 0.37 |
| Phenprocoumon | 20 (15) | 10 (15.1) | 10 (15.1) | 1.0 |
| Baseline phenprocoumon dose (mg/weekly) | 13,7±6,6 | 14.3±5 | 12±7.6 | 0.43 |

Values expressed as mean \pm standard deviation, n (%) or median (percentile 25; percentile 75). COPD - Chronic Obstrutive Pulmonar Disease, AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome, INR – International Normalized Ratio.

Table 4. Intake of vitamin K rich foods in the sample

| Intake of vitamin K rich foods* | All (n=132) | Vitamin K guided Strategy (n=66) | Conventional Strategy (n=66) | P |
|--|----------------|---|------------------------------------|------|
| High content (>300 μ g/100 gr) | 1.4 \pm 2.5 | 1.2 \pm 2.2 | 1.6 \pm 2.7 | 0.31 |
| Moderate to high content (100 – 300 μ g/100 gr) | 6.5 \pm 4.5 | 6.6 \pm 5.0 | 6.5 \pm 4.2 | 0.86 |
| Moderate content (20-100 μ g/100 gr) | 3.6 \pm 4.1 | 4.0 \pm 4.0 | 3.4 \pm 4.2 | 0.47 |

Data expressed as mean \pm standard deviation and represents the number of times each food item was consumed in the last week.

* High content – spinach, green teas and turnip; moderate to high content – broccoli, bruxels sprout, cabbage, lettuce, vegetal oil; moderate content – liver, watercress, green peas, asparagus, cauliflower, cucumber and rucula.

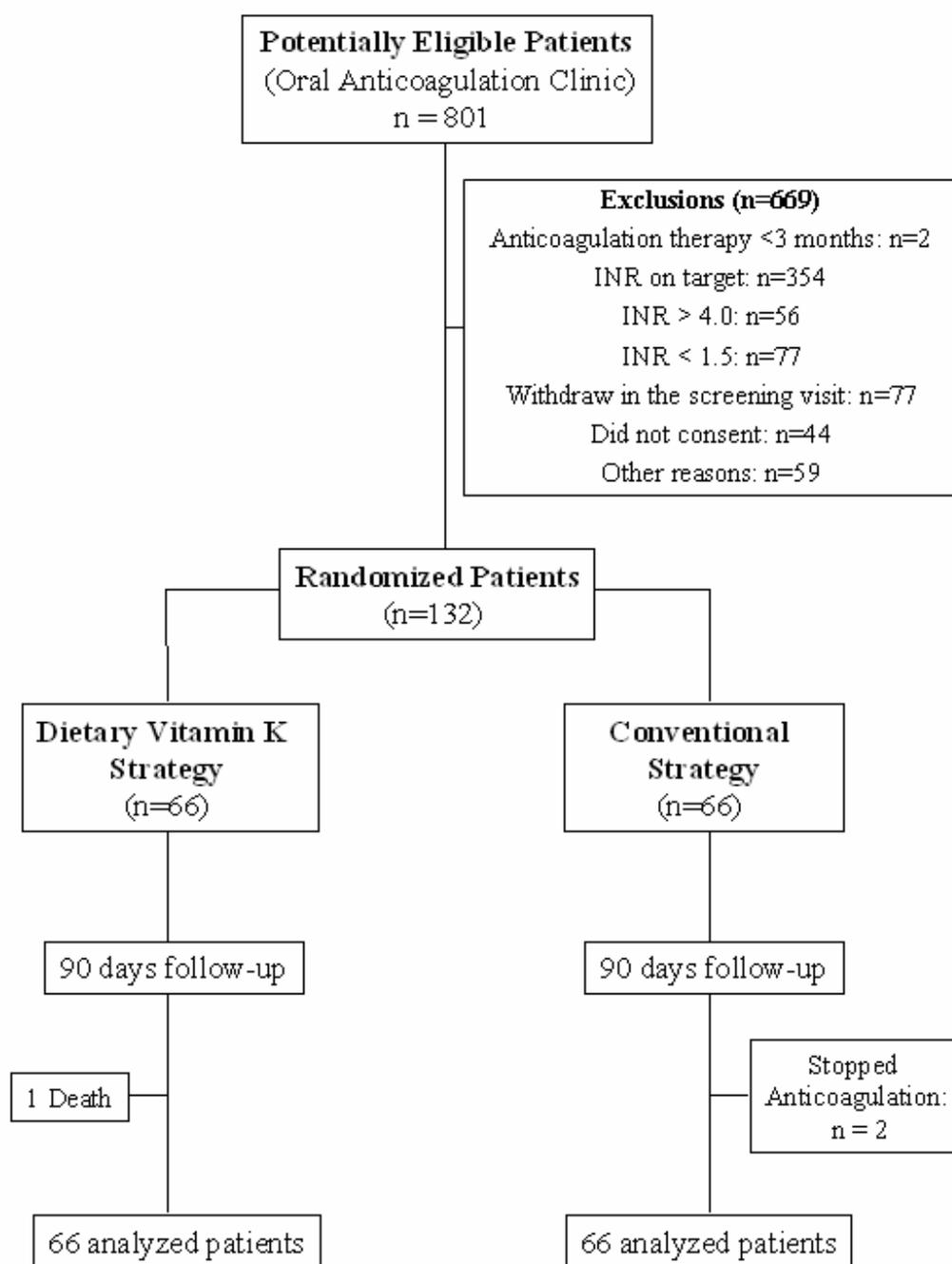


Figure 2. Study algorithm

Effect of treatment strategies on anticoagulation parameters (proof of concept).

Dietary vitamin K guided strategy. We evaluated the effect of the vitamin K guided strategy on coagulation parameters by analyzing basal INRs *versus* INRs at 15 days, after the first phase of dietary orientations, stratified by coagulation status at baseline. Figure 3A illustrates the effect of decreasing dietary vitamin K intake (without adjustments on dosage of anticoagulants), as defined by protocol, in the under-anticoagulated patients at baseline (n = 47). We observed a 23% statistically significant increase in INRs after dietary orientations (basal to 15-day INR from 2.0 ± 0.3 to 2.5 ± 0.7 , $P < 0.001$). The median increment in INR values was 0.37 (interquartile range from 0.17 to 0.97). From the under-anticoagulated patients, 42 out of 47 patients (89%) increased their INR after the dietary intervention. Likewise, Figure 3C demonstrates a 19% statistically significant decrease in INRs in the over-anticoagulated patients at baseline (n = 19), after they were oriented to increase their dietary vitamin K intake (basal to 15-day INR from 3.6 ± 0.3 to 2.9 ± 0.9 , $P < 0.001$). The median decrement in INR values was -0.78 (interquartile range from -1.02 to -0.18). From the over-anticoagulated patients, 16 out of 19 patients (84%) decreased their INR after the dietary intervention.

Conventional Strategy. We also evaluated the effect of the conventional strategy on coagulation parameters by analyzing basal INRs *versus* INRs at 15 days, stratified by coagulation status at baseline. Figure 3B illustrates the effect of changing dosage of anticoagulants (without any dietary intervention), as defined by protocol, in the under-anticoagulated patients at baseline (n = 47). We observed a 30% statistically significant increase in INRs after changes in anticoagulant doses (basal to 15-day INR from 1.9 ± 0.3 to 2.7 ± 0.7 , $P < 0.001$). The median increment in INR values were 0.76 (interquartile range from 0.33 to 1.47). From the under-anticoagulated patients, 41 out of 47 patients (87%)

increased their INR after adjustments on the anticoagulant dosage. Likewise, Figure 3D demonstrates a 23% statistically significant decrease in INRs in the over-anticoagulated patients at baseline ($n = 19$), after they were oriented to decrease dosages in anticoagulants (basal to 15-day INR from 3.5 ± 0.3 to 2.7 ± 0.7 , $P < 0.001$). The median decrement in INR values was -0.84 (interquartile range from -1.22 to -0.25). From the over-anticoagulated patients, 18 out of 19 patients (95%) decreased their INR after adjustment in the anticoagulant dosage.

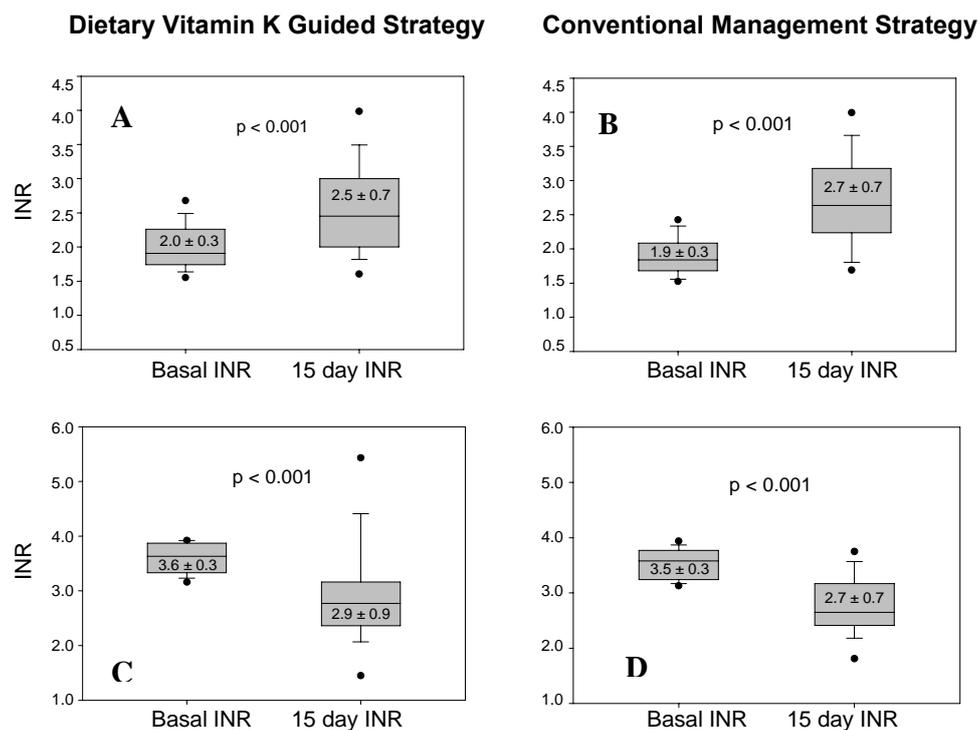


Figure 3. Effect of each intervention separately 15 days after the randomization, according to the basal INR (A and B: under-anticoagulated patients at baseline; C and D: over-anticoagulated patients at baseline).

Clinical Outcomes

As defined by protocol, all patients were outside the target INR at baseline. Overall, 94 (71%) patients were under-anticoagulated and 38 (29%) were over-anticoagulated, according to a pre-defined target, and evenly distributed in the groups of intervention. Irrespective of the day of follow-up, 396 prothrombin times were evaluated during the protocol. In this analysis, patients allocated to the vitamin K guided strategy were more likely to be on the INR target than patients allocated to the conventional strategy (62.1% versus 51%, $P = 0.026$; Figure 4). Over time, patients allocated to the vitamin K guided strategy reached the pre-specified INR progressively more commonly, so that after 90 days of follow-up 74% were on target, compared to 58% of the patients managed conventionally ($P = 0.04$; Figure 5).

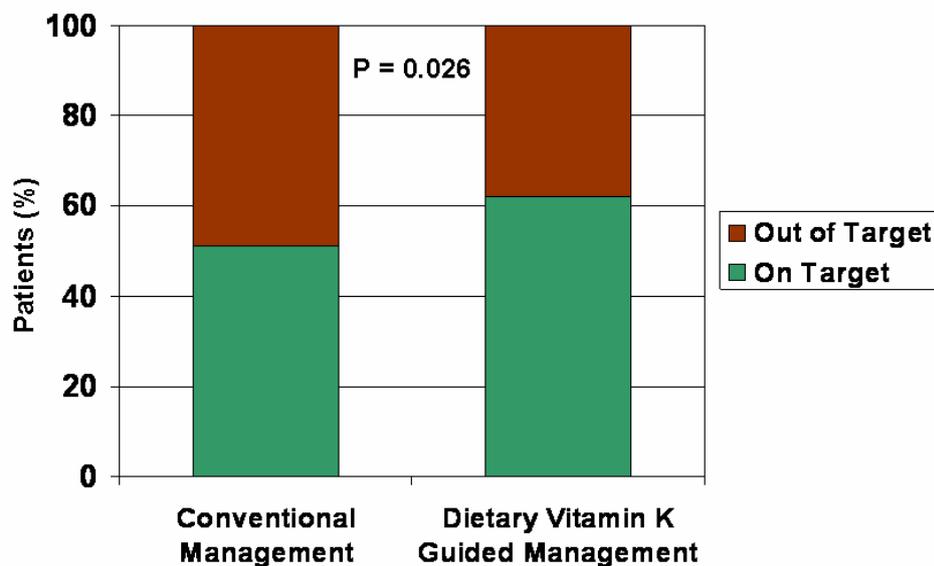


Figure 4. Stability of anticoagulation in both groups over time based on 396 prothrombin times.

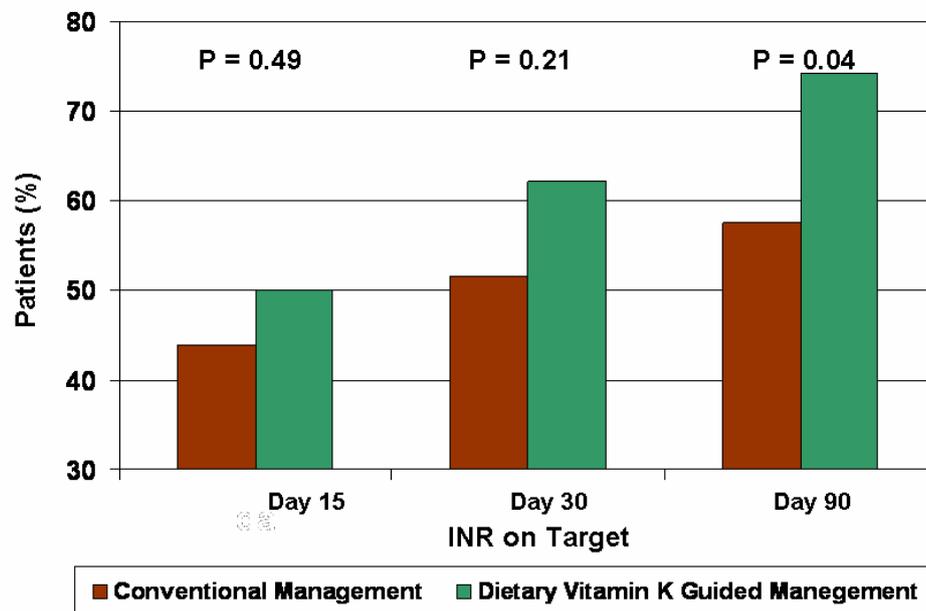


Figure 5. Percentage of patients on target INR in both groups in different time points. CATMOD procedure: group effect P value = 0.023; time effect P value = 0.0023; time-group interaction P value = 0.24.

Minor bleedings or use of parenteral vitamin K occurred in 7 (11%) patients of the conventionally treated group (two patients with hemoptysis, one with hematuria, one with gingival bleeding, one with skin equimosis, and two that received IV vitamin K), while no patient had minor bleedings and only one patient (1.5%) received parenteral vitamin K (asymptomatic INR > 7.0) in the vitamin K guided strategy. This difference was marginally statistically significant (P value = 0.06; Fischer's exact test). No one patient had thrombosis in both groups. Crossover to the conventional group occurred in 11 (16.6%) patients because target INR was not achieved on three consecutive INRs (baseline, 15 day and 30 day). Importantly, the majority of these patients (7 out of 11) did not achieve final INR target and three of the crossovers had a final INR > 4.0.

DISCUSSION

A growing body of clinical evidence have recently strengthen the concept that the interaction between dietary vitamin K and coumarin is clinically relevant and may represent a major factor that interferes with anticoagulation stability. However, the proper approach to deal with this interaction in clinical practice is not entirely elucidated. In the present randomized protocol involving patients outside the target INR, we have demonstrated that a strategy based on changes in vitamin K intake is feasible and safe. Moreover, patients allocated to the dietary vitamin K guided strategy had the same magnitude and direction of INR variation than that observed with the conventional approach in the short term, but reached the target INR significantly more frequently after 90 days of intervention. Finally, this dietary based management translated in a trend to fewer clinical events.

There is solid mechanistic basis for the interaction between vitamin K and coumarin derivatives. Vitamin K on its hydroquinone form is an essential cofactor for carboxyglutamic acid synthesis, an essential step in the activation of several coagulation factors and protein C and S (12,13). Through this process, reduced vitamin K₁ is oxidized to its epoxid form and enzymatic regeneration by a reductase system is needed to produce new hydroquinon vitamin K. This cycle is inhibited by several coumarin derivatives (warfarin, phenprocoumon, and acenocoumarol), through the interaction with fundamental vitamin K₁ regenerating enzymes (Figure 1). Increased availability of vitamin K is a key factor that can antagonize the effect of oral anticoagulants. The major sources of dietary vitamin K are well known and come from dark-green or deep-yellow leafy vegetables and animal viscera, particularly beef liver (6,20-24).

Udall in 1965 was the first investigator to evaluate the effects of dietary vitamin K on coagulation parameters in the clinical arena, studying healthy subjects who were fed a diet with low contents of vitamin K (14). Several case reports subsequently described the potential association between vitamin K intake and coagulation instability (10,11,25-32), but these data were limited by intrinsic methodological flaws. In the last decade, several observational protocols and small prospective intervention reports prospectively evaluated this interaction (33-35). Most of these studies were consistent with the concept that vitamin K, particularly from dietary sources, may substantially alter coagulation parameters and translate in risk of over- or under-anticoagulation. For instance, we have previously demonstrated in a prospective randomized crossover protocol that brief periods of increased or decreased vitamin K intake significantly change prothrombin times. The magnitude of this variation was substantial, as patients allocated to a 4-day decreased vitamin K intake increased the INR values by almost 30% as short as 7 days after the intervention (16). The precise amount of dietary or supplementary vitamin K to be offered for anticoagulated patients, however, is not well-established. In a study of 20 patients with poor coagulation control, those randomly assigned to a diet with controlled vitamin K content had a higher percentage of prothrombin times within the therapeutic range than patients who had no dietary restrictions (36). Similarly, Kahn and co-workers estimated by dietary records that for each increase in 100 µg of vitamin K intake averaged over 4 days, the INR would be reduced by 0.2 (37). The same group of investigators subsequently demonstrated that unstable control of oral anticoagulation was associated with lower mean daily intake of vitamin K. These authors suggested that daily supplementation with oral vitamin K could be an adequate strategy to lead to a more stable anticoagulation. In a double-blind protocol they randomized 70 patients with unstable anticoagulation to receive 150 µg of oral vitamin

K or placebo for 6 months. During the intervention period, patients that received supplementation had a small but significant increase in the time within the target INR range (87% versus 78%) (38). Ford et al also suggested that vitamin K supplementation could decrease INR fluctuations, based on the analysis of nine patients with unstable INRs (39). These results were not confirmed by a recent double-blinded randomized trial involving 200 anticoagulated patients that received 100 µg of oral vitamin K once daily or placebo for 24 weeks. In this protocol, Rombouts et al failed to demonstrate a statistically significant difference in the time within the therapeutic range between groups (85.5% in the placebo group versus 89.5% in the vitamin K group) (40). Taken together these results suggest that fixed vitamin K supplementation could be an adequate approach in a selected sub-group of anticoagulated patients, but the magnitude of improvement in INR stability may be suboptimal. In addition, deliberately increasing vitamin K intake in under-anticoagulated patients (71% of our sample) might even be detrimental, as it would antagonize the effect of coumarin derivatives and increase the risk of clinical thrombosis.

In the present protocol, we propose a novel approach to improve anticoagulation stability. Firstly, we evaluated vitamin K intake qualitatively using a simple questionnaire that assess usual consumption of vitamin K rich foods. This instrument was previously shown to correlate with INR fluctuation in a cohort of anticoagulated patients (16). Based on this analysis, under-anticoagulated patients were oriented to decrease by half their own consumption of vitamin K rich foods, irrespective of baseline consumption; while over-anticoagulated patients were oriented to duplicate their own consumption of vitamin K rich foods. The intrinsic validity of this pragmatic and clinically driven approach was confirmed by the exceptional effect of this strategy to correct INRs in both under- and over-anticoagulated patients (Figure 3). Finally, after 90 days of sequential dietary orientations,

patients allocated to the dietary vitamin K guided group were 16% more likely to be within the INR target than patients managed conventionally. The uniqueness of the proposed strategy relies on the aptitude to continuously educate patients about the importance of the content of vitamin K in the diet, trying at the same time to individually modulate its intake based on their own dietary patterns. In this scenario, it is important to recognize that dietary intake of vitamin K is variable in different populations and age strata, and may depend on seasonal availability of different food items.

Some methodological aspects of our protocol deserve consideration. We acknowledge that a single-center trial may have substantial intrinsic limitations and data might not be fully reproducible in other institutions. We also deliberately opted to use a semi-quantitative evaluation of vitamin K that does not precisely estimate daily consumption. A more detailed assessment and subsequent modulation of vitamin K ingestion could potentially increase the magnitude of benefit of the proposed intervention, but would certainly limit the clinical applicability of such strategy. Finally, the relatively short term follow-up of the current protocol does not assure that the clinical benefit on reaching INR targets would be maintained over 3 months.

Achieving oral anticoagulation stability over time is challenging because minor clinical alterations and pharmacological interactions can interfere substantially with the kinetics and pharmacodynamics of coumarin derivatives. Dietary vitamin K is one aspect of this complex interplay that has been greatly overlooked by physicians, nurses and pharmacists. We now have solid prospective clinical evidence that modulation of dietary vitamin K is an adequate approach to reach stability of anticoagulation. Our data indicate that changes in dietary vitamin K intake are an efficacious strategy to increase the probability to achieve INRs within the therapeutic range. Importantly, this strategy is self-

educational and is based on the individual anticoagulation status, and depends on a simple qualitative assessment of the patients' dietary habits. Our findings set the background to investigate the potential interaction between environmental and genetic factors, as the effect of dietary vitamin K modulation may be also depend on specific polymorphic changes on regenerating enzymes that participate in the vitamin K cycle.

REFERENCES

1. Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, Knowlton CH. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. *Ann Pharmacother* 1997;31:604-15.
2. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *Chest* 2001;119:22S-33S.
3. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52
4. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001;17:1-13.
5. Vecsler M, Loebstein R, Almog S, et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost* 2006;95:205-11.
6. Booth SL, Webb R, Peters JC. Assessment of phylloquinone and dihydrophylloquinone dietary intakes among a nationally representative sample of US consumers using 14-day food diaries. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1072-6.
7. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998;279:657-62.
8. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
9. Wells PS, Holbrook AM, Crowther RN, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.

10. Kenpin SJ. Warfarin resistance caused by broccoli. *N Engl J Med* 1983;308:1229-30.
11. Blickstein D, Shaklai M, Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. *Lancet* 1991;337:914-5.
12. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: Pergamon Press;1996.
13. Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis*. New York: Lippincott, 1982:582-94.
14. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965;194:127-9.
15. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, et al. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost* 2004; 92:1018-24.
16. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-6.
17. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;93:872-5.
18. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004;104:2682-9.
19. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. *The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest* 2004;126:204-33.

20. Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:580-4.
21. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-34.
22. Parish DB. Determination of vitamin K in foods: a review. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr* 1980;13:337-52.
23. Booth SL, Sadowski JA, Weihrauch JL, Ferland G. Vitamin K1 (phylloquinone) content of foods: a provisional table. *J Food Compos Anal* 1993;6:109-20.
24. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost* 1997;77:504-9.
25. Ovesen L, Lydych S, Idorn ML. The effect of a diet rich in brussels sprouts on warfarin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33:521-3.
26. Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr* 1999;70:368-77.
27. Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993;23:77-82.
28. Colvin BT, Lloyd MJ. Severe coagulation defect due to a dietary deficiency of vitamin K. *J Clin Pathol* 1977;30:147-8.
29. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch Intern Med* 1981;14:507-9.
30. Hogan RP. Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. *JAMA* 1983;249:2679-80.

31. Walker FB. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1984;144:2089-90.
32. Kalra PA, Cooklin M, Wood G, et al. Dietary modification as cause of anticoagulation instability. *Lancet* 1988;2 (8614): 803.
33. Cushman M, Both SL, Possidente CJ, et al. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol* 2001;112:572-7.
34. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, et al. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *J Thromb Haemost* 1999;81:396-9.
35. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991; 229:517-20.
36. Sorano GG, Biondi G, Conti M, et al. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993;23:77-82.
37. Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004;124:348-54.
38. Sconce E, Avery P, et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419-23.
39. Ford S, Misita C, Shilliday B, et al. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24:23-7.
40. Rombouts E, Rosendaal FR, Van Der Meer F. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (10): 2043-8.

ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM PORTUGUÊS

**Melhora da Anticoagulação Oral Crônica após o Manejo Guiado pela
Vitamina K da Dieta: Ensaio Clínico Randomizado**

RESUMO

Introdução: A vitamina K da dieta tem sido considerada como um fator clinicamente relevante que interfere com a estabilidade da anticoagulação. No entanto, a aplicabilidade clínica dessa interação ainda não foi adequadamente avaliada.

Métodos: Conduzimos um ensaio clínico randomizado comparando duas estratégias para o ajuste da anticoagulação oral crônica em pacientes com a Razão Normalizada Internacional (RNI) recente fora da faixa terapêutica: (1) abordagem convencional baseada em mudanças nas dosagens dos cumarínicos e (2) estratégia guiada pela vitamina K da dieta, baseada em um instrumento semi-quantitativo para avaliar o consumo usual de alimentos ricos em vitamina K. O desfecho primário de eficácia foi o percentual de pacientes que atingiram o RNI alvo terapêutico pré-especificado 90 dias após a randomização.

Resultados: A população do estudo (n=132) incluiu pacientes, com idade $57,2 \pm 13$ anos, a maioria masculinos, com prótese mecânica cardíaca (58%) ou fibrilação atrial (35%). Independente do dia de seguimento, 396 tempos de protrombina foram avaliados e os pacientes alocados para a estratégia guiada pela vitamina K da dieta mais frequentemente tiveram RNI no alvo terapêutico do que os pacientes alocados para a estratégia convencional (62% versus 51%, $P = 0,026$). Durante o seguimento, os pacientes alocados para a estratégia guiada pela vitamina K da dieta alcançaram o RNI pré-especificado mais comumente, de tal forma que após 90 dias de seguimento 74% estavam no alvo comparado com 58% dos pacientes manejados convencionalmente ($P = 0,04$). Sangramentos menores ou uso de vitamina K parenteral também foram menos frequentes nos pacientes manejados de acordo com a intervenção dietética [7 (11%) versus 1 (1,5%); $P = 0,06$].

Conclusão: Uma estratégia simples, guiada pela vitamina K da dieta para ajustar a anticoagulação oral crônica é factível e segura, implicando em aumento na chance de alcançar os níveis terapêuticos de RNI.

Palavras-chave: vitamina K, anticoagulação

INTRODUÇÃO

Os derivados cumarínicos têm sido largamente utilizados há mais de 50 anos para prevenção de tromboembolismo em várias condições cardiovasculares (1). Porém, é consenso de que a efetividade da anticoagulação oral é limitada na prática clínica. Um percentual substancial de pacientes não se mantém na faixa terapêutica recomendada (2), apesar de esforços dos profissionais da saúde para ajustar meticulosamente as dosagens das medicações e educar os pacientes. Além disso, o risco de sangramento grave é um problema comum e ocorre em aproximadamente 2-3 % dos pacientes em clínicas de anticoagulação, particularmente entre os idosos (3,4). Portanto, identificar fatores capazes de prever hiper ou hipo-anticoagulação tem sido o foco intenso da pesquisa básica e clínica.

Polimorfismos genéticos que podem interferir com o metabolismo (CYP2C9) e atividade (VKORC1) de anticoagulantes orais têm emergido como uma explicação potencial para a variabilidade inter-individual na dosagem de cumarínicos, para alcançar o mesmo efeito terapêutico (5). Estes fatores, porém, não explicam a considerável instabilidade intra-individual da anticoagulação oral crônica. Dados de clínicas especializadas indicam que a maioria dos pacientes estão temporariamente fora da janela terapêutica em algum período do tempo da terapia crônica (6). Razões para um comportamento tão errático não são claras, mas fatores ambientais estão definitivamente envolvidos, tais como o uso de novos medicamentos e o aumento acidental da dose de anticoagulante (7,8).

Neste cenário, a base teórica para a interação droga-nutriente com derivados cumarínicos é convincentemente estabelecida, particularmente no que diz respeito à

vitamina K (9-11). A vitamina K é um cofator essencial para a síntese do ácido carboxiglutâmico, um passo crítico na ativação dos quatro fatores da coagulação (II, VII, IX e X) e da proteína C e S (12,13) (Figura 1). O efeito anticoagulante dos cumarínicos orais é baseado na inibição competitiva das enzimas que participam do metabolismo da vitamina K, resultando na falha em sintetizar o ácido carboxiglutâmico (14). Embora o impacto da ingestão da vitamina K dietética na anticoagulação oral crônica tenha sido proposto por mais de 30 anos (14), apenas recentemente evidências prospectivas sugerem que a interação entre a dieta e o anticoagulante oral seja clinicamente relevante e que possa ser um fator independente para a estabilidade da anticoagulação (15-18). Recentemente, demonstramos em um protocolo randomizado cruzado que breves períodos de aumento ou decréscimo da ingestão de vitamina K estão associados com mudanças clínicas relevantes nos parâmetros da coagulação (16). A potencial aplicabilidade clínica dessa interação, no entanto, não foi adequadamente explorada em estudos prospectivos randomizados. No presente estudo, hipotetizamos que uma estratégia de manejo guiado pela vitamina K da dieta para ajustar a anticoagulação oral seja factível e seguro, implicando em melhora na anticoagulação oral crônica, quando comparado à estratégia de ajuste convencional baseado, em mudanças nas doses de anticoagulantes.

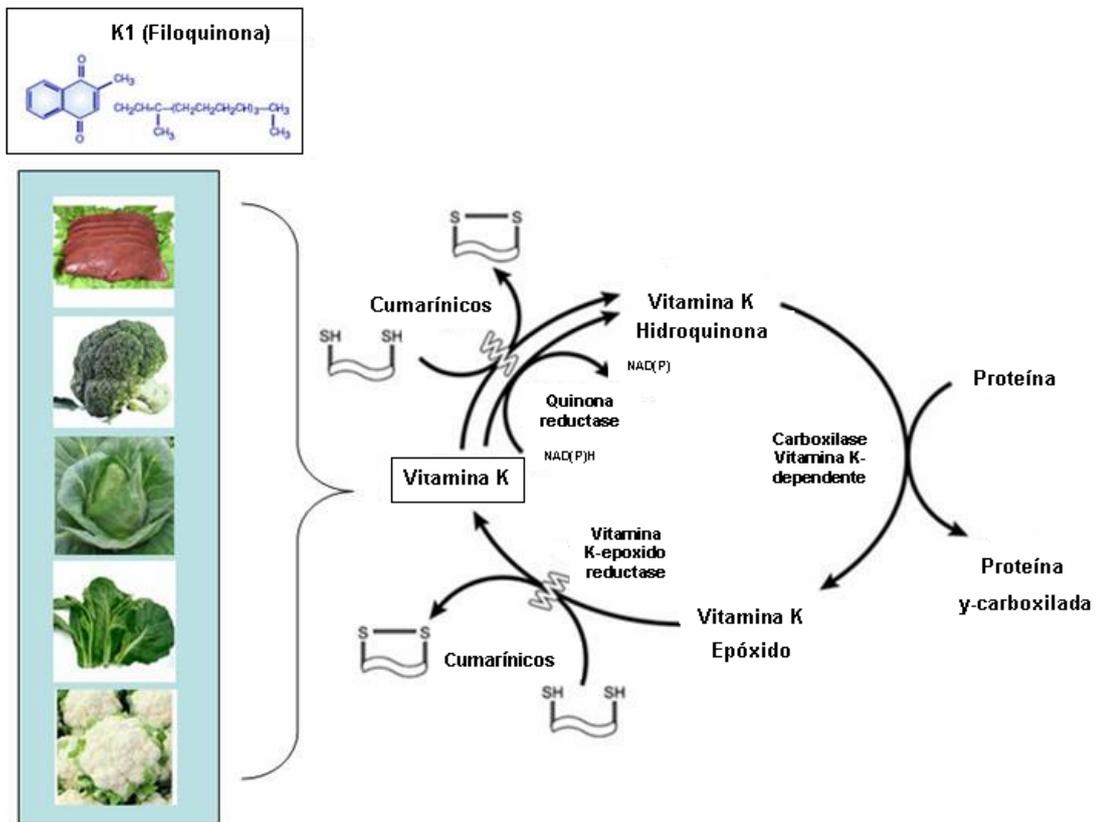


Figura 1. Ciclo da Vitamina K

MÉTODOS

Conduzimos um ensaio clínico randomizado iniciado pelo investigador, uni-cêntrico e aberto comparando duas estratégias para o ajuste da anticoagulação oral crônica: 1) o manejo convencional baseado em mudanças nas dosagens dos cumarínicos e 2) o manejo guiado pela vitamina K da dieta. A randomização foi realizada utilizando-se um processo computadorizado de geração de números aleatórios e estratificado por estratos de Razão Normalizada Internacional (RNI) (hiper ou hipo-anticoagulação). O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) aprovou o protocolo de pesquisa. Todos pacientes deram seu consentimento informado e escrito (Anexo I) antes do arrolamento no estudo.

População do estudo: Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Anticoagulação Oral do HCPA, um hospital universitário de cuidados terciários na região sul do Brasil. O ambulatório de anticoagulação oral dessa instituição é operado na prática por enfermeira, orientado por médico, de acordo com protocolos e algoritmos aceitos internacionalmente (19). Pacientes elegíveis para inclusão no estudo tinham que (1) estar em terapia anticoagulante oral crônica por mais de 3 meses, e (2) ter o RNI mais recente fora do alvo terapêutico, de acordo com a faixa pré-especificada definida pelo médico atendente, sem causas claras para a instabilidade. Causas claras para a instabilidade foram: RNI fora da faixa terapêutica pré-especificada causada por uso excessivo de derivados cumarínicos, suspensão fortuita do cumarínico, outra interação farmacológica conhecida ou condição clínica que interferisse com a estabilidade da anticoagulação. Os critérios de exclusão

foram: (1) valores extremos de RNI (<1,5 ou >4,0) (Tabela 1) e (2) pacientes com qualquer evidência clínica de sangramento ou trombose.

Tabela 1. Critério de elegibilidade de acordo com o RNI alvo

| RNI alvo | RNI observado | Elegibilidade |
|-----------|---------------|---------------|
| 2,0 – 3,0 | 1,5 – 1,99 | Sim |
| | 3,01 – 4,0 | Sim |
| | < 1,5 | Não |
| | > 4,0 | Não |
| 2,5 – 3,5 | 1,5 – 2,49 | Sim |
| | 3,51 – 4,0 | Sim |
| | < 1,5 | Não |
| | > 4,0 | Não |

Manejo guiado pela vitamina K dietética: Pacientes alocados para a estratégia guiada pela vitamina K da dieta foram entrevistados por uma enfermeira treinada, que avaliou a ingestão de vitamina K usando um instrumento validado modificado (6,7,16) para avaliar o consumo usual de alimentos ricos em vitamina K (variando de 20 µg a 650 µg por 100 gramas): espinafre, chá verde, nabo, brócolis, couve de bruxelas, repolho, alface, óleo vegetal (soja e canola), fígado, agrião, ervilha, aspargos, couve-flor, pepino e rúcula (Apêndice II). Esse instrumento permite uma avaliação semi-quantitativa da ingestão de vitamina K perguntando o número de vezes que cada item alimentar foi consumido durante a semana anterior ao teste de protrombina. O instrumento foi delineado para permitir uma

ampla aplicabilidade clínica, e tem correlação fraca a moderada com medidas quantitativas em miligramas de ingestão avaliadas em diários alimentares (dados não demonstrados). Depois dessa avaliação inicial, os pacientes foram orientados a reduzir pela metade (diminuir em 50%) a ingestão de alimentos ricos em vitamina K se eles estivessem hipocoagulados (RNI basal $>1,5$ e $<2,5$, dependendo da faixa pré-especificada); ou duplicar (aumentar em 100%) a ingestão de alimentos ricos em vitamina K se eles estivessem hipercoagulados (RNI basal $>3,0$ e $<4,0$, dependendo da faixa pré-especificada) (Tabela 2). A dosagem de derivados cumarínicos não foi alterada no grupo guiado pela ingestão da vitamina K. Os pacientes foram reavaliados após 15, 30 e 90 dias, com reavaliação da ingestão de vitamina ingerida usando o mesmo instrumento e novas medidas do tempo de protrombina (Apêndice II). Pacientes que atingiram a faixa terapêutica durante o seguimento foram orientados a manter a mesma ingestão de alimentos ricos em vitamina K. Pacientes que não alcançaram o RNI alvo foram reorientados a modificar a ingestão de vitamina K baseado no mesmo algoritmo. O cruzamento para o manejo convencional era indicado pelo protocolo se 3 medidas consecutivas de RNI estivessem fora da faixa terapêutica, se um único RNI fosse maior que 5,0 ou se sinais clínicos de sangramento ou trombose fossem identificados.

Manejo convencional: Pacientes alocados para o manejo convencional foram orientados a diminuir ou aumentar a dose de cumarínicos de acordo com diretrizes e algoritmos internacionalmente aceitos (19) (Tabela 2). Na visita inicial, a ingestão de vitamina K basal também foi avaliada entre estes pacientes. Os pacientes foram reavaliados após 15, 30 e 90 dias, com reavaliação da ingestão de vitamina na dieta usando o mesmo instrumento e

novas medidas de tempo de protrombina. Nenhuma mudança na ingestão de vitamina K foi recomendada durante o seguimento no grupo do manejo convencional.

Tabela 2. Estratégias de Manejo da Anticoagulação

| RNI alvo | RNI observado | Recomendação |
|---|-------------------------------|--|
| Estratégia Manejo Convencional | | |
| 2,0 – 3,0 | 1,5 – 1,99 | Aumentar 10% a dose semanal de anticoagulante |
| | 3,01 – 4,0 | Diminuir 10-20% a dose semanal de anticoagulante |
| | 4,0 – 5,0 * | Suspender anticoagulante 1-2 dias e diminuir 20-30% dose semanal de anticoagulante |
| | 5,0 – 6,0 * | Suspender anticoagulante 3-4 dias e diminuir 30% dose semanal de anticoagulante |
| | > 6,0 * | Serviço de Emergência e vitamina K oral |
| 2,5 – 3,5 | 1,5 – 2,49 | Aumentar 10-20% a dose semanal de anticoagulante |
| | 3,51 – 4,0 | Diminuir 10% a dose semanal de anticoagulante |
| | > 4,0 * | Mesmo acima |
| Estratégia Guiada pela Vitamina K da Dieta | | |
| 2,0 – 3,0 ou 2,5 – 3,5 | Acima | Incremento da ingestão de vitamina K |
| | Abaixo | Redução da ingestão de vitamina K |
| | > 5,0 * ou 3X fora do alvo | Cruzamento para estratégia convencional |

* Sem evidência de sangramento. Se evidência de sangramento maior o paciente era encaminhado para a sala de emergência para uso de vitamina K parenteral e/ou

plasma

Desfechos Clínicos. O desfecho primário de eficácia foi o percentual de pacientes incluídos que alcançaram o RNI alvo terapêutico pré-especificado 90 dias após a randomização. Desfechos secundários foram o percentual de pacientes que alcançaram o alvo pré-especificado em 15 e 30 dias após a randomização; a estabilidade geral durante o seguimento (definida como o percentual de pacientes que alcançaram o RNI alvo independente do período do tempo); evidência de sangramento menor ou maior ou trombose durante o seguimento; e o efeito de cada intervenção (convencional ou guiado pela vitamina K) sobre os parâmetros da anticoagulação.

Fontes de financiamento e conflitos de interesse. Agências de pesquisa locais e governamentais providenciaram as fontes para este estudo. Nenhum dos autores relacionados tem qualquer conflito de interesse potencial com indústrias farmacêuticas ou fabricantes. Todos os co-autores contribuíram para o desenho do estudo e redação do artigo final.

Análise dos dados. Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão, e dados categóricos foram expressos como números absolutos e percentuais. Comparações entre os grupos foram realizadas usando o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste Exato de Fischer para variáveis categóricas e teste *t* de Student ou teste Wilcoxon para variáveis contínuas. Análise para medidas repetidas foi realizada para avaliar o efeito do tempo, grupo e interação tempo e grupo para a percentagem de pacientes que atingiam o RNI alvo em diferentes medidas, utilizando-se o procedimento CATMOD. Para dados não disponíveis (n=3) no seguimento de 90 dias (desfecho primário), o valor de RNI anterior disponível foi inserido para fins estatísticos. Todas as análises foram baseadas

no princípio de intenção-de-tratar. O tamanho de amostra de 114 pacientes foi calculado para testar a hipótese primária. Este número implica em poder estatístico de 80% com intervalo de confiança de 5% para detectar um incremento relativo de 30% no percentual de pacientes da estratégia de vitamina K da dieta que poderiam atingir a faixa terapêutica. O valor de P bicaudal menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados através dos SAS 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTADOS

População estudada. Pacientes potencialmente elegíveis foram selecionados do ambulatório de Anticoagulação Oral do HCPA, de março de 2006 a setembro de 2007. De 801 pacientes que foram selecionados, 132 sujeitos preencheram os critérios de inclusão e consentiram em participar do protocolo (Figura 2), igualmente distribuídos em ambos os grupos de intervenção. A maior causa de exclusão do estudo relacionava-se a pacientes que já estavam no alvo terapêutico. Após a randomização, um paciente foi a óbito no grupo guiado pelo manejo da vitamina K e 2 não completaram a visita de 90 dias de seguimento no grupo tratado convencionalmente. A única morte durante o período de seguimento não foi relacionada a sangramento clínico ou trombose, não sendo atribuída a efeitos relacionados ao protocolo de pesquisa. A população do estudo incluiu predominantemente pacientes masculinos com prótese mecânica cardíaca (58%) ou fibrilação atrial (35%). A maioria dos pacientes estava recebendo varfarina como o medicamento anticoagulante, mas 20 (15%) estavam usando femprocumona. Todas as características clínicas basais foram similares entre as estratégias de tratamento, incluindo parâmetros sócio-econômicos, duração da anticoagulação oral crônica e comorbidades clínicas (Tabela 3). A ingestão basal de vitamina K, avaliada pelo instrumento semi-quantitativo, foi comparável entre os grupos de alto, moderado a alto e moderado conteúdo de alimentos ricos em vitamina K (Tabela 4).

Tabela 3. Características clínicas da amostra

| Variáveis Clínicas | Todos (n=132) | Estratégia guiada pela Vitamina K (n=66) | Estratégia Convencional (n=66) | P |
|--|-------------------|---|--------------------------------------|------|
| Idade, anos | 57,2 ± 13 | 58,4 ± 14 | 56 ± 13 | 0,32 |
| Sexo (masculino) | 73 (55) | 36 (54,5) | 37 (56) | 0,86 |
| Educação | | | | 0,24 |
| Fundamental | 88 (67) | 43 (65) | 45 (68) | |
| Acima do ensino fundamental | 44 (33) | 23 (35) | 21 (32) | |
| Renda, salários mínimos | 3,3 ± 2,4 | 3,6 ± 2,5 | 3,1 ± 2,2 | 0,22 |
| Comorbidades Clínicas | | | | |
| Insuficiência Cardíaca | 26 (19,7) | 12 (18,2) | 14 (21,2) | 0,65 |
| Diabetes | 21 (16) | 13 (19,7) | 8 (12,1) | 0,23 |
| Doença Cardíaca Isquêmica | 20 (15,1) | 12 (18,2) | 8 (12,1) | 0,33 |
| DPOC | 2 (1,5) | 2 (3) | 0 (0) | 0,16 |
| Insuficiência Renal Crônica | 5 (3,8) | 3 (4,5) | 2 (3) | 0,65 |
| Cancer | 2 (1,5) | 2 (3) | 0 (0) | 0,15 |
| SIDA | 1 (0,75) | 1 (1,5) | 0 (0) | 0,31 |
| Indicação para Anticoagulação Oral | | | | 0,75 |
| Fibrilação atrial crônica | 46 (35) | 23 (35) | 23 (35) | |
| Prótese mecânica mitral | 37 (28) | 16 (24,2) | 21 (32) | |
| Prótese mecânica aórtica | 39 (29) | 21 (32) | 18 (27,3) | |
| Outras | 10 (8) | 6 (9,1) | 4 (6,1) | |
| Duração da anticoagulação oral, meses | 25,5 (12–54,7) | 27 (8,25–60) | 25 (15,5–48) | 0,57 |
| Medicamentos anticoagulantes | | | | |
| Varfarina | 112 (85) | 56 (85) | 56 (85) | 1,0 |
| Dose inicial da varfarina (mg/semanal) | 33,7±16 | 32,3±14,7 | 35,1±16,7 | 0,37 |
| Femprocumona | 20 (15) | 10 (15,1) | 10 (15,1) | 1,0 |
| Dose inicial da femprocumona (mg/semanal) | 13,7±6,6 | 14,3±5 | 12±7,6 | 0,43 |

Valores expressos como média \pm desvio padrão, n (%) ou mediana (percentil 25; percentil 75). DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, SIDA – Síndrome Imuno Deficiência Adquirida, RNI - razão normatizada internacional.

Tabela 4. Ingestão de alimentos ricos em vitamina K na amostra

| Ingestão de alimentos ricos em vitamina K * | Todos (n=132) | Estratégia guiada pela Vitamina K (n=66) | Estratégia Convencional (n=66) | P |
|---|------------------|---|--------------------------------------|------|
| Alto conteúdo (>300 μ g/100 g) | 1,4 \pm 2,5 | 1,2 \pm 2,2 | 1,6 \pm 2,7 | 0,31 |
| Moderado a alto conteúdo (100 – 300 μ g/100 g) | 6,5 \pm 4,5 | 6,6 \pm 5,0 | 6,5 \pm 4,2 | 0,86 |
| Moderado conteúdo (20-100 μ g/100 g) | 3,6 \pm 4,1 | 4,0 \pm 4,0 | 3,4 \pm 4,2 | 0,47 |

Dados expressos como média \pm desvio padrão e representam o número de vezes que cada item alimentar foi consumido na última semana.

* Alto conteúdo - espinafre, chá verde e nabo; moderado a alto conteúdo – brócolis, couve de bruxelas, repolho, alface, óleo vegetal; moderado conteúdo – fígado, agrião, ervilha, aspargos, couve-flor, pepino e rúcula.

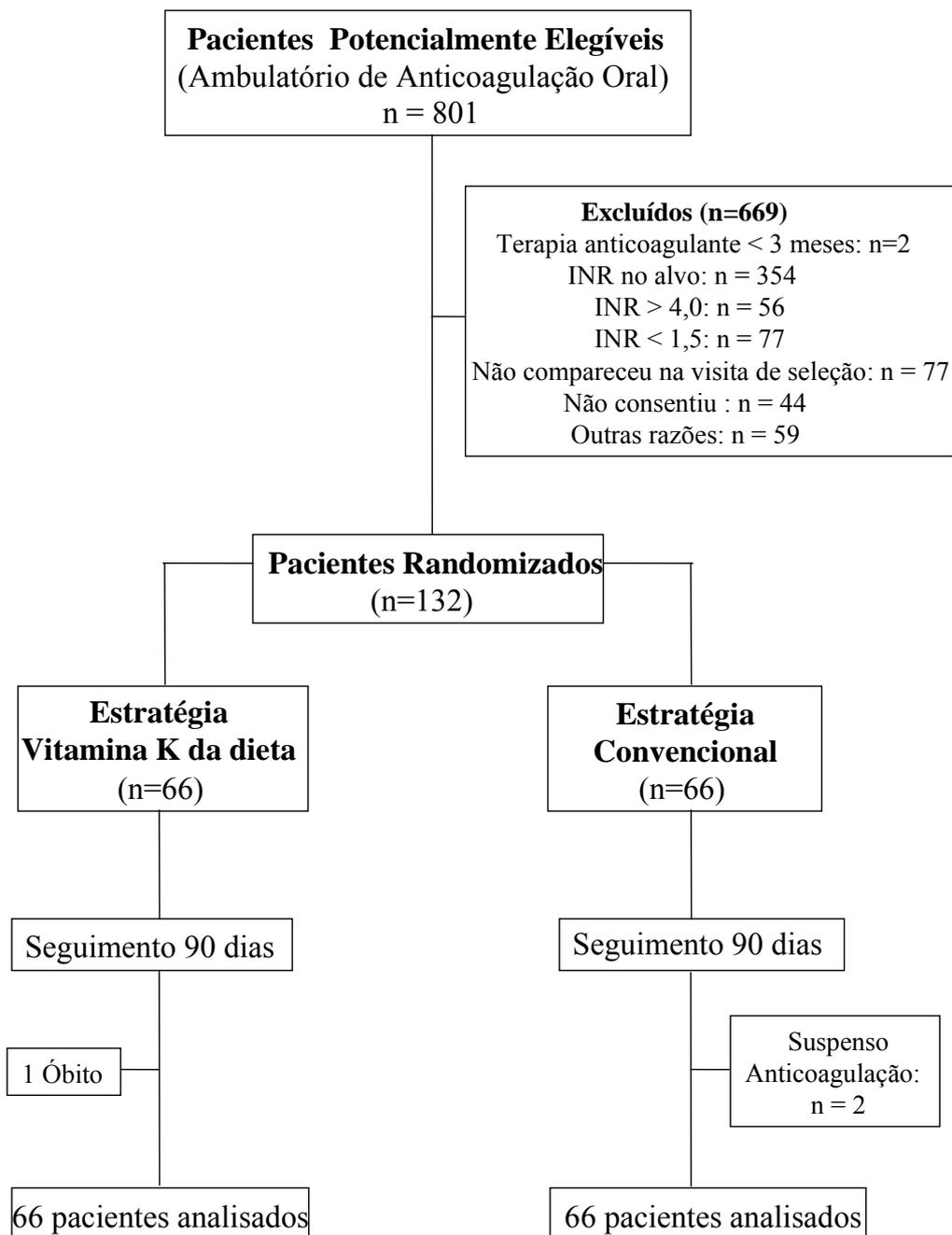


Figura 2. Algoritmo do estudo

Efeito das estratégias de tratamento sobre os parâmetros da anticoagulação (prova do conceito).

Estratégia guiada pela vitamina K da dieta. Avaliamos o efeito da estratégia guiada pela vitamina K da dieta sobre os parâmetros da coagulação analisando o RNI basal *versus* RNI em 15 dias, após a primeira fase de orientações da dieta, estratificado pelo status da coagulação no período basal. A Figura 3A ilustra o efeito de diminuir a ingestão de vitamina K da dieta (sem ajustar a dosagem de anticoagulante), como definido pelo protocolo, em pacientes hipo-anticoagulados no período basal (n=47). Observamos um aumento estatisticamente significativo de 23% nos RNIs após as orientações dietéticas (RNI basal para o RNI aos 15 dias variou de $2,0 \pm 0,3$ para $2,5 \pm 0,7$; $P < 0,001$). O incremento mediano nos valores de RNI foi de 0,37 (variação interquartil de 0,17 a 0,97). Dentre os pacientes hipo-anticoagulados, 42 de 47 pacientes (89%) aumentaram o RNI após intervenção na dieta. Igualmente, a Figura 3C demonstra uma diminuição estatisticamente significativa de 19% nos RNIs entre os pacientes hiper-anticoagulados no período basal (n=19), após terem sido orientados a aumentar a ingestão de vitamina K na dieta (RNI basal para RNI aos 15 dias variou de $3,6 \pm 0,3$ para $2,9 \pm 0,9$; $P < 0,001$). O decréscimo mediano nos valores do RNI foi de -0,78 (variação interquartil de -1,02 a -0,18). Dentre os pacientes hiper-anticoagulados, 16 de 19 pacientes (84%) diminuíram o RNI após intervenção na dieta.

Estratégia convencional. Avaliamos também o efeito da estratégia convencional nos parâmetros da coagulação analisando o RNI basal *versus* RNI em 15 dias, estratificado pelo status da coagulação no período basal. A Figura 3B ilustra o efeito de modificar a dose de anticoagulantes (sem qualquer intervenção na dieta), como definido pelo protocolo, em pacientes hipo-anticoagulados no período basal (n=47). Observamos um aumento

estatisticamente significativa de 30% nos RNIs após mudanças nas doses de anticoagulantes (RNI basal para RNI aos 15 dias variou de $1,9 \pm 0,3$ para $2,7 \pm 0,7$; $P < 0,001$). O incremento mediano nos valores de RNI foi de 0,76 (variação interquartil de 0,33 a 1,47). Dentre os pacientes hipo-anticoagulados, 41 de 47 pacientes (87%) aumentaram o RNI após o ajuste na dose de anticoagulante. Igualmente, a Figura 3D demonstra diminuição estatisticamente significativa de 23% nos RNIs entre os pacientes hiper-anticoagulados no período basal ($n=19$), após terem sido orientados a diminuir as doses de anticoagulantes (RNI basal para o RNI aos 15 dias variou de $3,5 \pm 0,3$ para $2,7 \pm 0,7$, $P < 0,001$). O decréscimo mediano nos valores de RNI foi de -0,84 (variação interquartil de -1,22 a -0,25). Dentre os pacientes hiper-anticoagulados, 18 de 19 pacientes (95%) diminuíram o RNI após ajuste na dose de anticoagulante.

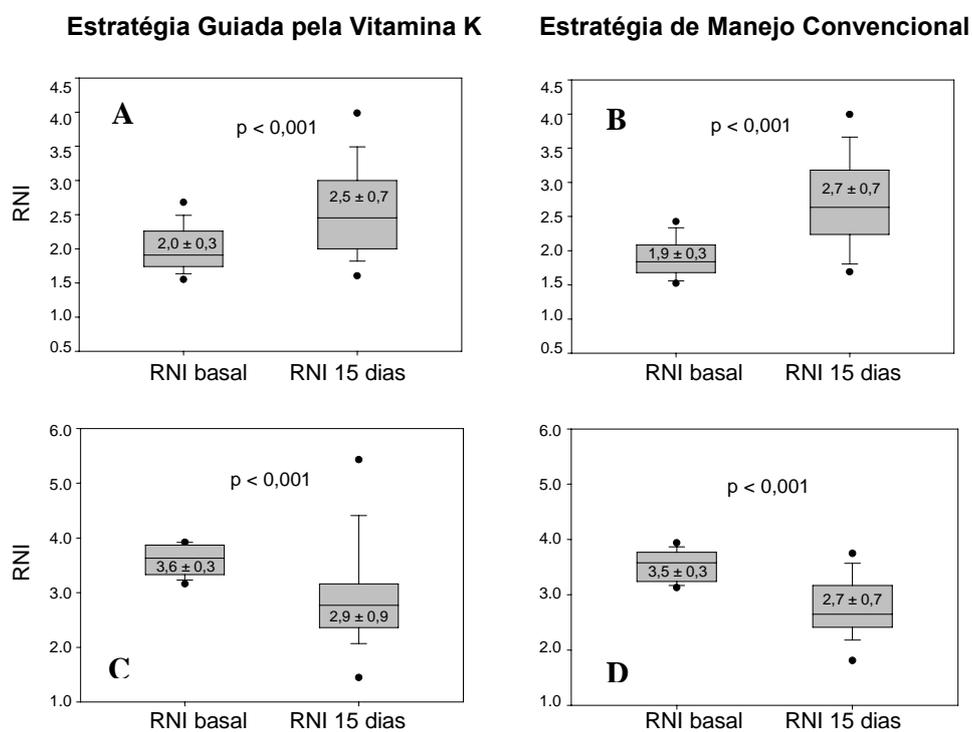


Figura 3. Efeito de cada intervenção 15 dias após a randomização, de acordo com o RNI basal (A e B: pacientes hipo-anticoagulados; C e D: pacientes hiper-anticoagulados).

Desfechos clínicos

Como definido pelo protocolo, todos os pacientes estavam fora do RNI alvo no período basal. No total, 94 (71%) pacientes estavam hipo-anticoagulados e 38 (29%) hiper-anticoagulados, de acordo com a faixa pré-definida, e igualmente distribuídos entre os grupos de intervenção. Independente do dia do seguimento, 396 tempos de protrombina foram avaliados durante o protocolo. Nessa análise, os pacientes alocados para a estratégia guiada pela vitamina K alcançaram mais frequentemente o RNI alvo do que os pacientes alocados para a estratégia convencional (62,1% *versus* 51%, $P=0,026$; Figura 4). Ao longo do tempo, os pacientes alocados para a estratégia guiada pela vitamina K alcançaram progressivamente o RNI pré-especificado, de tal forma que após 90 dias de seguimento 74% estavam no alvo, comparado com 58% dos pacientes manejados convencionalmente ($P=0,04$; Figura 5).

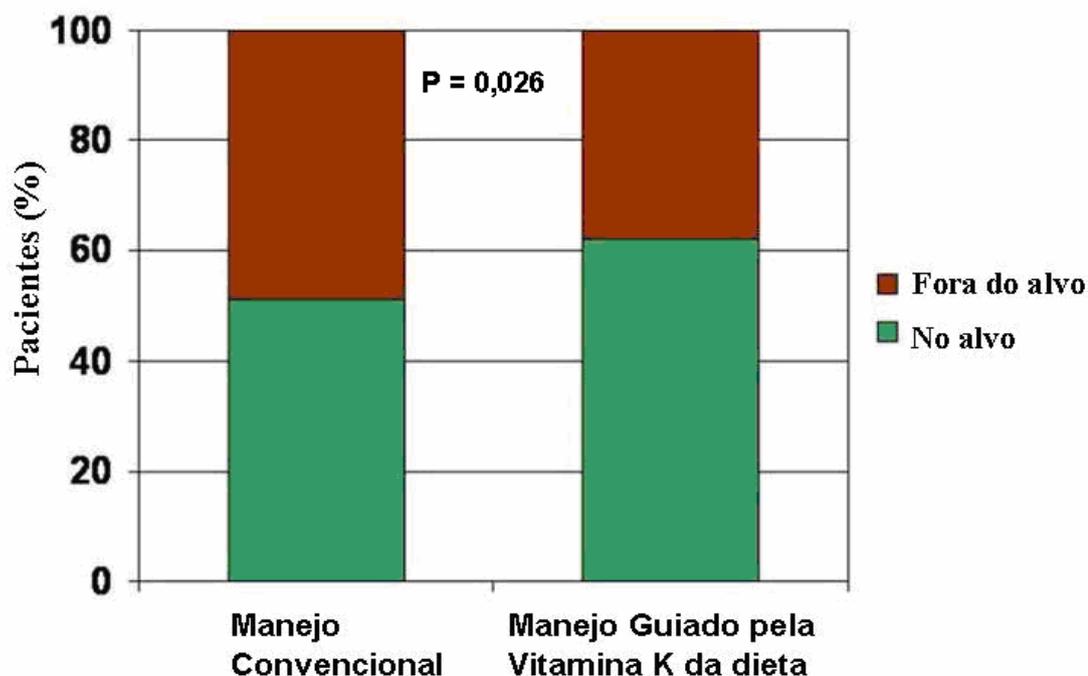


Figura 4. Estabilidade da anticoagulação em ambos os grupos baseado em 396 tempos de protrombina.

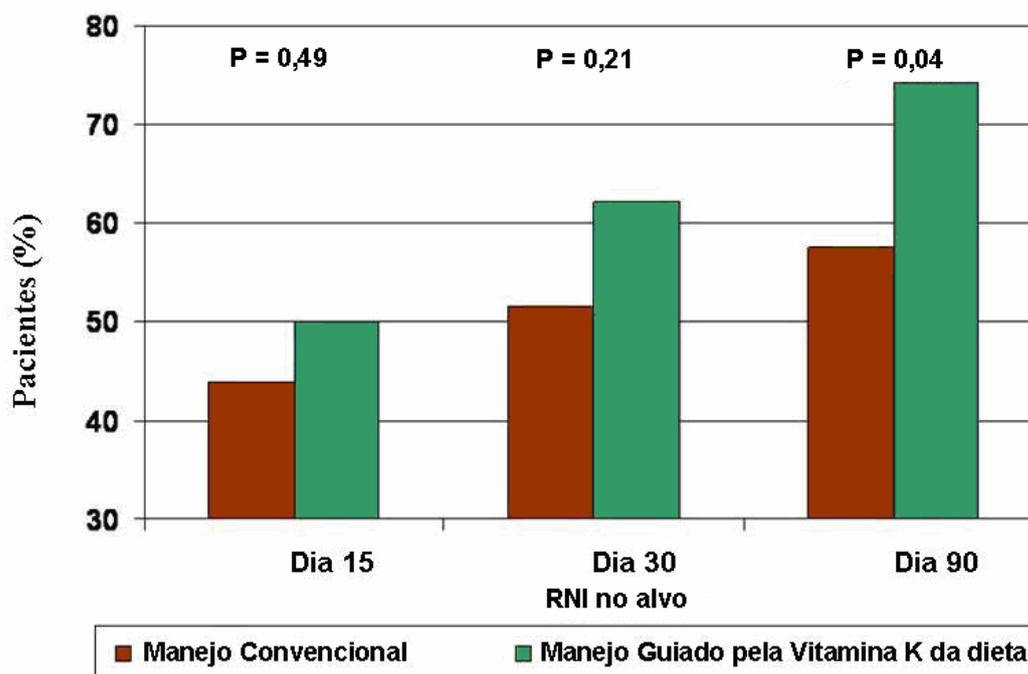


Figura 5. Percentual de pacientes com o RNI no alvo em ambos os grupos em diferentes pontos do tempo. Procedimento CATMOD: efeito grupo valor $P = 0,023$; efeito do tempo valor $P = 0,0023$; interação tempo-grupo valor $P = 0,24$.

Sangramentos menores ou o uso de vitamina K parenteral ocorreram em 7 (11%) dos pacientes do grupo convencional (dois pacientes com hemoptise, um com hematúria, um com sangramento de gengiva, um com hematoma, e dois que receberam vitamina K intravenoso), enquanto nenhum paciente teve sangramento menor e somente um (1,5%) recebeu vitamina K parenteral ($RNI > 7,0$ assintomático) no grupo guiado pela estratégia da vitamina K. Esta diferença foi marginalmente estatisticamente significativa (valor $P=0,06$; teste Exato de Fischer). Nenhum paciente apresentou trombose em ambos os grupos. O cruzamento para o grupo convencional ocorreu em 11 (16,6%) dos pacientes porque o RNI alvo não foi alcançado em três medidas consecutivas do RNI (basal, dia 15 e dia 30). Cabe

ressaltar que a maioria desses pacientes (7 de 11) não alcançou o RNI alvo final e três dos pacientes que cruzaram para o grupo convencional tiveram RNI final $> 4,0$.

DISCUSSÃO

Um corpo crescente de evidências clínicas tem recentemente reforçado o conceito de que a interação entre a vitamina K da dieta e os cumarínicos é clinicamente relevante e pode representar o principal fator que interfere com a estabilidade da anticoagulação. Porém, a abordagem adequada para lidar com esta interação na prática clínica não está inteiramente esclarecida. No presente protocolo envolvendo pacientes fora do RNI alvo, demonstramos que uma estratégia baseada em mudanças na ingestão de vitamina K é factível e segura. Além disso, os pacientes alocados à estratégia guiada pela vitamina K da dieta tiveram a mesma magnitude e direção da variação do RNI do que aquela observada com a proposta convencional em um curto período de tempo, mas alcançaram o RNI alvo mais frequentemente 90 dias após a intervenção. Finalmente, este manejo baseado na dieta se associou com tendência a diminuir eventos clínicos.

Existem mecanismos bioquímicos bem estabelecidos que explicam a interação entre a vitamina K e derivados cumarínicos. A vitamina K na sua forma hidroquinona é um cofator essencial para a síntese do ácido carboxiglutâmico, um passo fundamental na ativação de vários fatores de coagulação e da proteína C e S (12,13). Através desse processo, a vitamina K_1 reduzida é oxidada para sua forma epóxido da qual é então regenerada por redução enzimática, processo necessário para produzir novamente a vitamina K hidroquinona. Este ciclo é inibido por vários derivados cumarínicos (varfarina, femprocumoma e acenocumarol), através da inibição de enzimas fundamentais à

regeneração da vitamina K (Figura 1). A disponibilidade aumentada de vitamina K é um fator chave que pode antagonizar o efeito dos anticoagulantes orais. As principais fontes de vitamina K da dieta são bem conhecidas e provém de vegetais folhosos verde-escuros e amarelo-escuros e víscera animal, particularmente bife de fígado (6,20-24).

Udall in 1965 foi o primeiro investigador que avaliou o efeito da vitamina K dietética sobre os parâmetros da coagulação na área clínica, estudando pacientes que foram submetidos a uma dieta pobre em vitamina K (14). Vários estudos de caso subseqüentes descreveram a potencial associação entre a ingestão de vitamina K e a instabilidade da coagulação (10,11,25-32), mas estes dados são limitados por falhas metodológicas intrínsecas. Na última década, vários protocolos observacionais e pequenos relatos de intervenção prospectiva avaliaram esta interação (33-35). A maioria destes estudos foi consistente com o conceito de que a vitamina K, particularmente proveniente de fontes dietéticas, pode substancialmente alterar os parâmetros da coagulação e implica em risco de hipo ou hiper-anticoagulação. Por exemplo, demonstramos previamente em um protocolo randomizado cruzado prospectivo que curtos períodos de aumento ou diminuição da ingestão de vitamina K modificam significativamente o tempo de protrombina. A magnitude dessa variação foi substancial, de tal forma que pacientes alocados para diminuição da ingestão de vitamina K durante quatro dias aumentaram os valores de RNI em quase 30%, sete dias após a intervenção (16). A quantidade precisa de dieta ou suplementação de vitamina K a ser oferecida para pacientes anticoagulados, porém, não está bem estabelecida. Em um estudo de 20 pacientes com controle inadequado da coagulação, aqueles randomizados para seguir uma dieta com conteúdo controlado de vitamina K tiveram maior percentual de tempos de protrombina na faixa terapêutica do que os pacientes que não tiveram restrição dietética (36). Similarmente, Kahn e colaboradores

estimaram por meio de diários alimentares que para cada aumento de 100 µg da vitamina K ingerida em média durante quatro dias, o RNI pode ser reduzido em 0,2 (37). O mesmo grupo de investigadores, subseqüentemente demonstrou que o controle instável da anticoagulação oral foi associado com menor ingestão média diária de vitamina K. Estes autores sugeriram que a suplementação diária de vitamina K oral pode ser uma estratégia adequada para melhorar a estabilidade da anticoagulação. Em um protocolo duplo-cego, 70 pacientes com anticoagulação instável foram randomizados para receber 150 µg de vitamina K oral ou placebo durante 6 meses. Durante o período de intervenção, os pacientes que receberam a suplementação tiveram um pequeno, mas significativo aumento no número de vezes que o RNI alcançou a faixa terapêutica (87% *versus* 78%) (38). Ford e colaboradores também sugeriram que a suplementação de vitamina K pode diminuir as flutuações do RNI, baseado na análise de nove pacientes com RNIs instáveis (39). Estes resultados não foram confirmados por um recente ensaio clínico randomizado duplo-cego envolvendo 200 pacientes anticoagulados que receberam 100 µg de vitamina K oral uma vez ao dia ou placebo durante 24 semanas. Neste protocolo, Rombouts e colaboradores falharam em demonstrar diferença estatisticamente significativa no número de vezes que o RNI alcançou a faixa terapêutica entre os grupos (85,5% no grupo placebo *versus* 89,5% no grupo da vitamina K) (40). Estes resultados, em conjunto, sugerem que a suplementação fixa de vitamina K pode ser uma abordagem adequada em um sub-grupo seletivo de pacientes anticoagulados, mas a magnitude da melhora na estabilidade do RNI pode ser pequena. Porém, cabe ressaltar que aumentos deliberados na ingestão de vitamina K em pacientes hipo-anticoagulados (71% da nossa amostra) pode ser prejudicial, antagonizando o efeito de derivados cumarínicos e aumentando o risco de trombose clínica.

No presente protocolo, propomos uma nova abordagem para melhorar a estabilidade da anticoagulação. Primeiramente, avaliamos a ingestão de vitamina K semi-quantitativamente utilizando um questionário simples para medir o consumo usual de alimentos ricos em vitamina K. Este instrumento previamente mostrou correlação com a flutuação do RNI em uma coorte de pacientes anticoagulados (16). Baseado nessa análise, os pacientes hipo-anticoagulados foram orientados a diminuir pela metade o próprio consumo dos alimentos ricos em vitamina K, independente do consumo basal; enquanto que os pacientes hiper-anticoagulados foram orientados a duplicar seu próprio consumo de alimentos ricos em vitamina K. A validade intrínseca dessa abordagem pragmática e clinicamente dirigida foi confirmada pelo excelente efeito dessa estratégia para corrigir os RNIs em ambos pacientes hipo e hiper-anticoagulados (Figura 3). Finalmente, após 90 dias de orientações seqüenciais dietéticas, os pacientes alocados ao grupo guiado pela vitamina K da dieta tiveram uma probabilidade 16% maior de manter o RNI alvo do que os pacientes manejados convencionalmente. A singularidade da estratégia proposta se relaciona com a educação contínua dos pacientes sobre a importância do conteúdo de vitamina K na dieta, tentando ao mesmo tempo modular individualmente a ingestão baseado no próprio padrão alimentar do paciente. Neste cenário é importante reconhecer que a ingestão de vitamina K da dieta é variável em diferentes populações e estratos etários, e pode ser dependente da disponibilidade sazonal de diferentes itens alimentares.

Alguns aspectos metodológicos do nosso protocolo merecem consideração. Reconhecemos que um estudo desenvolvido em um único-centro pode ter limitações intrínsecas e os dados podem não ser inteiramente reproduzidos em outras instituições. Também optamos deliberadamente por usar uma avaliação qualitativa da vitamina K que não estima precisamente o consumo diário. Uma avaliação mais detalhada com subsequente

alteração na ingestão de vitamina K poderia potencialmente aumentar a magnitude do benefício proposto pela intervenção, mas também implicaria em menor aplicabilidade clínica dessa estratégia. Por fim, o tempo de seguimento relativamente pequeno deste protocolo não garante que o benefício clínico sobre o RNI alvo será mantido acima de 3 meses.

Atingir a estabilidade da anticoagulação oral ao longo do tempo é um desafio, porque alterações clínicas menores e interações farmacológicas podem interferir substancialmente com a farmacocinética e farmacodinâmica dos derivados cumarínicos. A vitamina K da dieta é um dos aspectos dessa interação complexa que tem sido grandemente esquecido por médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Hoje temos evidências clínicas prospectivas sólidas de que a modulação da vitamina K da dieta é uma abordagem adequada para alcançar a estabilidade da anticoagulação. Nossos dados indicam que mudanças na ingestão da vitamina K da dieta são uma estratégia eficaz para aumentar a probabilidade de atingir RNIs na faixa terapêutica. É importante salientar que, esta estratégia é auto-educativa e baseada no status individual da anticoagulação, e depende de uma avaliação qualitativa relativamente simples dos hábitos alimentares dos pacientes. Finalmente, nossos achados são a base para a investigação da potencial interação entre fatores ambientais e genéticos, uma vez que o efeito da modulação da vitamina K da dieta pode ser dependente de variações genéticas específicas na regeneração das enzimas que participam do ciclo da vitamina K.

REFERÊNCIAS

1. Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, Knowlton CH. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. *Ann Pharmacother* 1997;31:604-15.
2. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *Chest* 2001;119:22S-33S.
3. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52
4. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001;17:1-13.
5. Vecsler M, Loebstein R, Almog S, et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost* 2006;95:205-11.
6. Booth SL, Webb R, Peters JC. Assessment of phylloquinone and dihydrophylloquinone dietary intakes among a nationally representative sample of US consumers using 14-day food diaries. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1072-6.
7. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998;279:657-62.
8. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
9. Wells PS, Holbrook AM, Crowther RN, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.

10. Kenpin SJ. Warfarin resistance caused by broccoli. *N Engl J Med* 1983;308:1229-30.
11. Blickstein D, Shaklai M, Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. *Lancet* 1991;337:914-5.
12. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: Pergamon Press;1996.
13. Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis*. New York: Lippincott, 1982:582-94.
14. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965;194:127-9.
15. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, et al. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost* 2004; 92:1018-24.
16. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-6.
17. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;93:872-5.
18. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004;104:2682-9.
19. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. *The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest* 2004;126:204-33.

20. Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:580-4.
21. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-34.
22. Parish DB. Determination of vitamin K in foods: a review. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr* 1980;13:337-52.
23. Booth SL, Sadowski JA, Weihrauch JL, Ferland G. Vitamin K1 (phylloquinone) content of foods: a provisional table. *J Food Compos Anal* 1993;6:109-20.
24. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost* 1997;77:504-9.
25. Ovesen L, Lydych S, Idorn ML. The effect of a diet rich in brussels sprouts on warfarin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33:521-3.
26. Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr* 1999;70:368-77.
27. Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: A clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993;23:77-82.
28. Colvin BT, Lloyd MJ. Severe coagulation defect due to a dietary deficiency of vitamin K. *J Clin Pathol* 1977;30:147-8.
29. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch Intern Med* 1981;14:507-9.
30. Hogan RP. Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. *JAMA* 1983;249:2679-80.

31. Walker FB. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1984;144:2089-90.
32. Kalra PA, Cooklin M, Wood G, et al. Dietary modification as cause of anticoagulation instability. *Lancet* 1988; 2 (8614):803.
33. Cushman M, Both SL, Possidente CJ, et al. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol* 2001;112:572-7.
34. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, et al. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *J Thromb Haemost* 1999;81:396-9.
35. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991; 229:517-20.
36. Sorano GG, Biondi G, Conti M, et al. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993;23:77-82.
37. Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004;124:348-54.
38. Sconce E, Avery P, et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419-23.
39. Ford S, Misita C, Shilliday B, et al. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24:23-7.
40. Rombouts E, Rosendaal FR, Van Der Meer F. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (10): 2043-8.

ANEXOS

Anexo I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Conteúdo de Vitamina K da Dieta para Otimização da Anticoagulação Oral Crônica

Nós gostaríamos de convidá-lo para participar de um estudo.

Este estudo irá avaliar o papel de alimentos ricos em vitaminas (vitamina K) em pacientes que usam remédios que afinam o sangue (anticoagulantes). Habitualmente o ajuste da anticoagulação é feito aumentando ou diminuindo a dose de remédios anticoagulantes de acordo com o resultado de um teste sanguíneo – o tempo de protrombina (TP). A vitamina K dos alimentos interfere com os remédios anticoagulantes e alterações da dieta podem ajudar a ajustar de forma mais adequada os remédios anticoagulantes.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem experiência com o atendimento de pacientes anticoagulados, mas os Serviços de Cardiologia e Medicina Interna está desenvolvendo este estudo por que existem poucas informações de qual a melhor forma para ajustar os remédios anticoagulantes.

No nosso estudo, um grupo de pacientes será tratado da forma tradicional, aumentando ou diminuindo os remédios anticoagulantes. Outro grupo de pacientes será tratado apenas modificando-se a quantidade de vitamina K da dieta. O efeito deste tratamento será avaliado pela realização do teste de protrombina em 2 semanas e mensalmente por 3 meses.

Se o(a) Sr(a) concordar em participar desta pesquisa será submetido a um questionário que avaliará a quantidade de vitamina K que o(a) Sr(a) ingere diariamente através de suas refeições. Se o grupo a que o Sr(a) for sorteado for o habitual, seu tratamento será baseado apenas no aumento ou redução dos remédios anticoagulantes. Caso o grupo de tratamento sorteado for o de modificação da dieta, o Sr(a) receberá orientações para aumentar ou diminuir os alimentos ricos em vitamina K na sua dieta.

Todas as informações serão sigilosas e codificadas com um número que só os investigadores terão acesso. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja um dos investigadores. A informação será utilizada somente para fins de pesquisa.

Este trabalho implicará em apenas uma visita adicional ao Hospital de Clínicas, além daquelas que habitualmente são feitas para controle da anticoagulação. Caso seja necessário, estaremos fornecendo vales transporte para cada participante. O risco deste estudo é muito pequeno. Se as modificações da dieta não fizerem o efeito desejado no tempo de protrombina, seu sangue poderá ficar fora dos parâmetros adequados de anticoagulação por duas semanas à quatro semanas (sangue pode ficar um pouco mais fino – risco de sangramentos – ou um pouco mais grosso – risco de trombozes). É improvável que isto ocorra, mas os exames coletados serão avaliados

periodicamente por um médico e, caso seja necessário (variações maiores do tempo de protrombina), o estudo será interrompido. Na forma habitual de tratamento, este risco também existe.

O(A) Sr(a) tem direito de recusar em participar e sua decisão não influenciará em nada o seu atendimento no Hospital de Clínicas. O seu cuidado é responsabilidade do seu médico assistente, independente da sua participação no estudo.

Eu, _____ fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário a que responderei e dos detalhes do protocolo de pesquisa. Também me foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a privacidade dos dados obtidos na pesquisa.

Assinatura do paciente

Data

Assinatura do pesquisador
Enfª Michelli Assis
Telefones: 98035029/21018657

Data

Assinatura do pesquisador
Prof Dr Luis Eduardo Rohde
Telefones: 2101 8344/ 9986 2954

Data

Anexo II

Registro Clinical Trials

APÊNDICES

Apêndice I

FICHA DE ANTICOAGULAÇÃO Nº _____ ()

Nome: _____ Grupo: _____

Tempo de acompanhamento no grupo: _____ meses

Registro: _____ Data de nascimento: _____

Endereço completo:

Telefone de contato: _____

Atividade profissional: _____

Escolaridade:

- analfabeto
- 1º grau incompleto completo
- 2º grau incompleto completo
- 3º grau incompleto completo

Renda mensal do paciente: _____ salários

PA: _____

Peso: _____

Altura: _____

FC: _____

IMC: _____

Indicação primária da anticoagulação:

- FA
- Prótese valvular mecânica mitral () – aórtica ()
- Profilaxia de TVP () ou EP ()
- Doença cerebrovascular: () AITs ou () AVCs
- IC e FA
- Outras:

Comorbidades (índice de Charlson):

- | | | | |
|---|---|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> DPOC | <input type="checkbox"/> Neo metastático | <input type="checkbox"/> D. tecido conjuntivo | <input type="checkbox"/> Demência |
| <input type="checkbox"/> Doença renal | <input type="checkbox"/> D. hepática leve | <input type="checkbox"/> D. hepática mod./severa | <input type="checkbox"/> Qq neoplasia |
| <input type="checkbox"/> Hemiplegia | <input type="checkbox"/> Doença péptica | <input type="checkbox"/> Linfoma/Leucemia | <input type="checkbox"/> SIDA |
| <input type="checkbox"/> DM com lesão em órgão-alvo | <input type="checkbox"/> Card Isqueêmica | <input type="checkbox"/> IC | |

| <i>Drogas que inibem o efeito do warfarin</i> | |
|---|-----------------|
| Nafcilina | Barbituratos |
| Dicloxacilina | Carbamazepina |
| Rifampicina | Clordiazepóxido |
| Griseofulvina | Sucralfato |
| Colestiramina | |

Hospitalização recente:

sim - Data: _____ - Motivo: _____

não

Febre nas últimas duas semanas:

sim não - Causa provável?

Quadro de diarreia nas últimas duas semanas:

sim não - Causa provável?

INR alvo: _____

Registro de INR

| | | | | |
|---------------|--|--|--|--|
| Dia aferição | | | | |
| INR/TP | | | | |
| Dose ATC | | | | |
| Alteração ATC | | | | |
| Recom dieta | | | | |

Apêndice II
Questionário alimentar

Nome: _____

Data/visita: _____

| Alimento | “Quantas vezes você comeu este alimento na última semana?” | Recomendação |
|--|---|---------------------|
| GRUPO I – Alto Conteúdo | | |
| Chás verdes 712 µg/100 gr | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Nabo Verde (650 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Espinafre (380 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| GRUPO II – Moderado a Alto Conteúdo | | |
| Brócolis (180 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Couve de Bruxelas (177 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Repolho (145 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Alface crespa | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias | |

| | | |
|---|---|--|
| (122 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Óleo de soja ou canola (120-190 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| GRUPO III – Moderado Conteúdo | | |
| Bife de Fígado (90-95 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Aspargos (60 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Agrião (57 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Alface americana (35 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Ervilha (24 µg/100 gr) | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Couve 20-50 µg/100 gr | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Couve-flor 20 µg/100 gr | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Rúcula | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias | |

| | | |
|--|---|--|
| | <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Pepino Crú com Casca 20 µg/100 gr | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| GRUPO IV – Baixo Conteúdo | | |
| Cenoura 10 µg/100 gr | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |
| Tomate 6 µg/100 gr | <input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO | |