

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**  
**Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.**

**EFEITO DA VITAMINA K DA DIETA NA ANTICOAGULAÇÃO  
ORAL CRÔNICA: EVIDÊNCIAS PROSPECTIVAS  
OBSERVACIONAIS E RANDOMIZADAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluna: Nutricionista Viviane M. F. Franco**

**Orientador: Prof. Dr. Luis E. P. Rohde**

**Porto Alegre, agosto de 2002**

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu marido, companheiro de todas as horas, principal incentivador e pelo amor que sempre me dedica.
- ◆ A minha filha, que apesar de sua tenra idade compreendeu o motivo de minha ausência em alguns momentos de sua vida.
- ◆ A minha mãe, por servir de exemplo na luta por novos ideais, pelo carinho e amor.
- ◆ Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde, orientador deste trabalho, pelo apoio, confiança e exemplo de profissional.
- ◆ À Prof. Dra. Nadine Clausell, pelas palavras amigas de incentivo e motivação e por sua dedicação profissional à Medicina e ao Serviço de Cardiologia desta instituição.
- ◆ À Dra. Carisi A. Polanczyk, pela sua disponibilidade em auxiliar a execução deste estudo e pela sua competência profissional.
- ◆ Ao Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfroi, Diretor da Faculdade de Medicina da UFRGS, pelo apoio recebido para a realização deste trabalho.
- ◆ À Enf. Eneida Rabelo, pela mão sempre disponível, pela alegria, coleguismo e dedicação dispensadas às pessoas que a rodeiam.
- ◆ À Enf. Rossana Bercini, do Ambulatório de Anticoagulação Oral Crônica, pelo convívio amigo e profissional.
- ◆ Às Enfermeiras do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e do Ambulatório de Anticoagulação Oral Crônica, pelas contribuições e carinho dedicados durante a realização deste estudo.
- ◆ À Dra. Lúcia Pellanda, pela importante ajuda na finalização deste trabalho.
- ◆ Ao Serviço de Nutrição e Dietética do HCPA, pela sua contribuição na elaboração e fornecimento das dietas, serviço fundamental para o bom êxito desta tarefa.
- ◆ Ao Serviço de Patologia Clínica, 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, pela disponibilidade, confiança e carinho dispensados.
- ◆ Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRGS, pela dedicação à pesquisa e desenvolvimento da ciência, pela contribuição, apoio e incentivo recebido, fundamental ao meu crescimento.

## INDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2. REVISÃO</b> .....	8
2.1. O PAPEL DA VITAMINA K NA COAGULAÇÃO .....	8
2.2. CONTEÚDO DE VITAMINA K NOS ALIMENTOS .....	10
2.3. ANTICOAGULAÇÃO ORAL CRÔNICA NA PRÁTICA CLÍNICA .....	11
2.4. POTENCIAL INTERAÇÃO ENTRE VITAMINA K E ANTICOAGULAÇÃO ORAL CRÔNICA .....	13
2.5. ESTUDOS CLÍNICOS .....	14
<b>3. O PROBLEMA</b> .....	19
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	20
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	21
<b>6. ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	24
RESUMO .....	25
INTRODUÇÃO .....	26
MÉTODOS .....	27
RESULTADOS .....	30
DISCUSSÃO .....	33

REFERÊNCIAS .....	37
TABELAS .....	40
FIGURAS .....	42
<b>7. ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>48</b>
ABSTRACT .....	49
INTRODUCTION .....	50
METHODS .....	51
RESULTS .....	53
DISCUSSION .....	56
REFERENCES .....	59
TABLES .....	63
FIGURE .....	65
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>71</b>
8.1. TERMO DE CONSENTIMENTO .....	71
8.2. FICHA DE COLETA DE DADOS (PROTOCOLO OBSERVACIONAL) .....	72

## 1. INTRODUÇÃO

O controle da anticoagulação oral, na prática clínica, é realizado pela aferição do tempo de protrombina (TP) e seu índice de normatização internacional (INR), com ajustes das doses diárias do anticoagulante em função das flutuações no tempo de coagulação. Apesar dos esforços constantes de médicos e enfermeiros, a instabilidade da terapia da anticoagulação oral crônica tem sido um problema desde a descoberta das drogas cumarínicas, devido ao risco de hemorragias e trombose.

As causas da instabilidade da terapia de anticoagulação oral são múltiplas, podendo incluir baixa adesão, interação com outras drogas e alterações ou inconstâncias dietéticas. A importância da dieta é freqüentemente citada em programas de educação para pacientes em terapia de anticoagulação ambulatorial <sup>1-5</sup>, e vários nutrientes, em especial a vitamina K, têm sido lembrados nas interações nutrientes-drogas com derivados cumarínicos <sup>6,7</sup>.

Sabe-se que a vitamina K é fundamental no processo de coagulação em seres humanos, sendo essencial para a formação da protrombina e de pelo menos três outros fatores de coagulação <sup>8</sup>. A principal fonte de vitamina K é fornecida através da dieta (vegetais verdes folhosos) <sup>9</sup>, mas ela também é produzida pela síntese bacteriana no intestino. As necessidades diárias de vitamina K são muito pequenas, de aproximadamente

1µg/kg de peso corpóreo (National Research Council 1989) <sup>10,11</sup>. Assim, uma dieta normal pode fornecer a quantidade recomendada, prevenindo a deficiência desta vitamina no organismo. Os alimentos ricos em vitamina K <sup>9,12,13</sup> e que, potencialmente, podem influir na estabilidade da anticoagulação <sup>2</sup> são também considerados “saudáveis” e fazem parte de uma dieta balanceada usual. Dessa forma, as orientações dietéticas para pacientes anticoagulados cronicamente são, muitas vezes, confusas. Muitos clínicos, por exemplo, indicam aos seus pacientes anticoagulados que devem restringir a quantidade de vitamina K da dieta.

Alguns pequenos estudos sugeriram que as alterações observadas no TP em pacientes submetidos à terapia de anticoagulação oral foram, pelo menos em parte, relacionadas com modificações dietéticas de vitamina K ingerida <sup>2,3,14</sup>. Em pacientes anticoagulados, uma alteração para uma dieta rica em vitamina K poderia reduzir o TP e, com isto, o risco de ocorrer trombose ficaria aumentado, enquanto a modificação para uma dieta pobre em vitamina K poderia prolongar o TP e aumentar o risco de hemorragias. Estes estudos, no entanto, são análises retrospectivas, envolvendo um número muito pequeno de pacientes. Na maioria das vezes, descrevem-se relatos de casos onde modificações extremas no conteúdo de vitamina K da dieta se associaram com eventos clínicos (trombose/hemorragia) catastróficos. Essas variações na ingesta de vitamina K possivelmente não ocorram com frequência na prática clínica diária.

Dessa forma, este estudo foi desenhado para avaliar de forma prospectiva o papel de alterações da ingesta de vitamina K que mimetizem ou representem aquelas flutuações que ocorrem no dia-a-dia. Para isto, pacientes cronicamente anticoagulados foram

estudados em um hospital universitário, através de um protocolo observacional e de um protocolo experimental randomizado controlado.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. O PAPEL DA VITAMINA K NA COAGULAÇÃO

O processo de coagulação do sangue é muito complexo e envolve uma série de reações químicas onde é desencadeada uma sucessão de eventos catalíticos e, em cada etapa, uma proenzima, que é fator de coagulação, é ativada para sua forma enzimática, na qual pode ativar a próxima proenzima. O resultado final do desencadeamento dessa série de etapas enzimáticas é a liberação explosiva da trombina.

Os hepatócitos sintetizam quatro fatores de coagulação: o fator IX, o fator VII, o fator X e o fator II, quando a vitamina K estiver presente. Como a vitamina K é lipossolúvel, sua absorção pelo intestino depende da presença de sais biliares excretados pelo fígado no duodeno e dos mecanismos digestivos normais que digerem a gordura <sup>8</sup>.

A síntese dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K se realiza em dois estágios: (1) os hepatócitos sintetizam os progenitores polipeptídicos de cada fator, um processo que não requer a vitamina e, (2) a vitamina K é reduzida à sua forma hidroquinona no fígado, agindo como co-fator para uma carboxilase microssômica específica. Essa carboxilase insere um segundo grupo carboxila no carbono de certos resíduos de ácido glutâmico nas cadeias polipeptídicas. Esses resíduos específicos de ácido



glutâmico tricarboxílico servem como pontos de união aos íons de cálcio necessários para transformar os fatores dependentes da vitamina K em seus estados enzimaticamente ativos. Durante a carboxilação, a vitamina K reduzida é oxidada para uma forma epóxido da qual a vitamina K é então regenerada por redução enzimática (Figura 1) <sup>8</sup>.

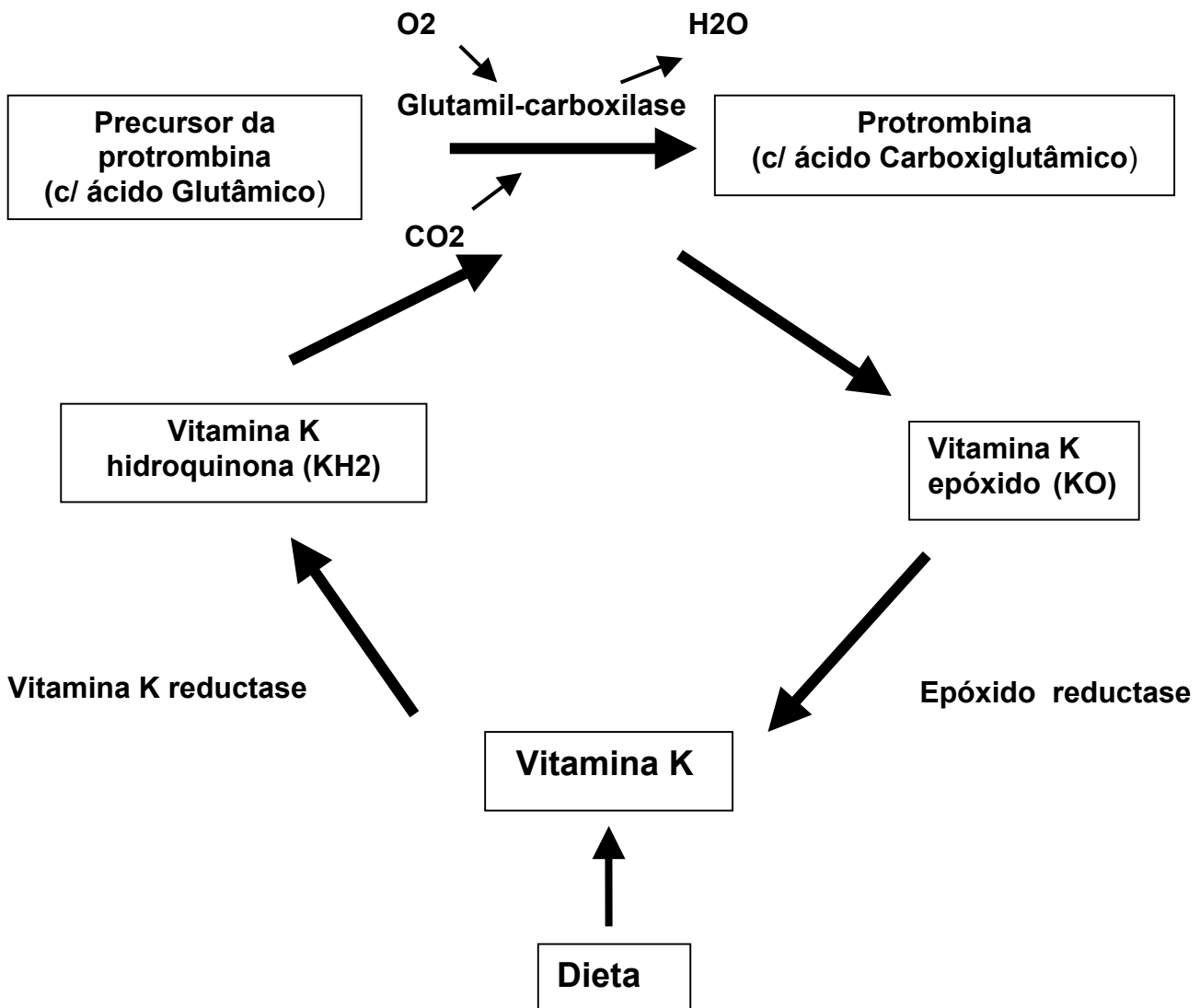


Figura 1 - O papel da vitamina K é a inserção de um segundo grupo carboxila no carbono  $\gamma$  de resíduos do ácido glutâmico dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K.

## 2.2. CONTEÚDO DE VITAMINA K NOS ALIMENTOS

A vitamina K é proveniente da dieta (vitamina K<sub>1</sub> ou filoquinona, produzida por plantas) e da síntese endógena através de bactérias no intestino delgado (vitamina K<sub>2</sub> ou menaquinona) presumivelmente em iguais medidas. A necessidade diária de vitamina K parece ser relativamente pequena. As recomendações dietéticas diárias são de aproximadamente 1µg/kg<sup>10,11</sup>. As recomendações de ingestão para crianças são baseadas no peso em razão do crescimento. Como algumas gestantes no parto mostraram protrombina anormal no plasma, um aumento de 10µg (22 nmol) é recomendado durante a gestação. Visto que as concentrações de vitamina K no leite materno são afetadas por ingestão dietética, um aumento diário de 20µg (44 nmol) é também recomendado durante a lactação. Assim sendo, uma dieta normal habitualmente pode prevenir o desenvolvimento de um estado de deficiência de vitamina K, em indivíduos normais<sup>11</sup>.

Vegetais verdes (verde-escuro e alaranjados), que provêm 50µg-800µg de vitamina K/100g, são as melhores fontes da dieta. Pequenas quantidades de vitamina K (5µg-50 µg /100g) também estão presentes no leite e produtos lácteos, carnes, ovos, cereais, frutas, e outros vegetais. Fígado é o único alimento de origem animal contendo quantidades significantes de vitamina K (porco: 25µg/100g; bovinos: 92µg/100g)<sup>3</sup>.

Como regra geral, alimentos de origem animal são fontes pobres de vitamina K, entretanto, a adição de óleos ricos em vitamina K em carnes e ovos aumentará o conteúdo total da vitamina. A casca (pele) é uma fonte concentrada de vitamina K de tal forma que se removida das frutas (maçã, pêra) reduz o conteúdo da mesma. As raízes vegetais são pobres em vitamina K, a menos que processadas com óleos vegetais ricos neste nutriente

(por exemplo, batata frita). O conteúdo de vitamina K dos molhos de saladas dependem do tipo e quantidade de óleo vegetal usado. Uma estratégia para reduzir a ingestão de vitamina K, sem eliminar um óleo em particular da dieta, é expor o óleo a luz do dia ou a luz fluorescente por 2 dias, que destrói 46-94% da vitamina K. Vegetais congelados têm o mesmo conteúdo de vitamina K do que quando estão frescos. Ervas frescas são fontes ricas, mas não contribuirão significativamente para a ingestão total de vitamina K se elas forem consumidas em pequenas quantidades<sup>2</sup>. A Tabela 1 descreve os principais alimentos ricos em vitamina K.

*Tabela 1 - Alimentos com alto conteúdo de vitamina K<sup>12</sup>:*

<p><b>Vegetais:</b>            Brócolis            Couve de Bruxelas            Couve-flor            Repolho cru            Pepino cru com casca            Endívia crua            Couve, folha crua            Alface            Mostarda verde, folhas crua            Salsa crua e cozida            Espinafre cru            Nabo cru            Agrião cru            Cebolinha crua</p>	<p><b>Bebidas:</b>            Chá preto, folhas secas            Chá verde, folhas secas</p> <p><b>Gorduras:</b>            Óleo de canola            Óleo de soja            Óleo de semente de algodão            Azeite de mesa</p>
---	--

### 2.3. ANTICOAGULAÇÃO ORAL CRÔNICA NA PRÁTICA CLÍNICA

Do ponto de vista cardiovascular, são inúmeras as situações clínicas onde a anticoagulação oral crônica pode ter efeitos clínicos benéficos. De acordo com diversas diretrizes de prática médica, a anticoagulação oral crônica é indicada para a prevenção e tratamento da trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio anterior extenso, próteses valvulares metálicas, próteses valvulares biológicas (nos primeiros 3 meses),

fibrilação atrial, estenose mitral (com fibrilação atrial ou embolia periférica), miocardiopatia dilatada (com fibrilação atrial ou embolia periférica), trombos intracardíacos, entre outras <sup>11,15</sup>.

A síntese dos fatores coagulantes dependentes da vitamina K é inibida pelo dicumarol e seus semelhantes (acenocumarol e fenprocumon), sobretudo o warfarin. Esses agentes têm sido longamente utilizados como anticoagulantes na prevenção e tratamento de trombose. Dicumarol e agentes similares inibem competitivamente as enzimas que reduzem a vitamina K e seu epóxido. Deste modo, eles impedem a carboxilação dos progenitores dos fatores dependentes da vitamina K e, assim, a síntese desses fatores não é completada <sup>16</sup>. O warfarin sódico é o protótipo dos anticoagulantes orais e o que é prescrito com maior frequência nos Estados Unidos <sup>4</sup>. A avaliação laboratorial da coagulação é feita antes do início da terapia, através de exames laboratoriais, conjugados à história e ao exame físico do paciente para descobrir defeitos hemostáticos que possam aumentar os riscos do uso de anticoagulantes orais. Para padronizar os exames entre laboratórios, na última década foi adotado um sistema de proporção normatizada internacional (ou INR). O INR é a proporção entre o tempo de protrombina (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 INR típico visado é de 2,0 a 3,0, exceto para os pacientes com próteses valvulares <sup>1</sup>.

## 2.4. POTENCIAL INTERAÇÃO ENTRE VITAMINA K E ANTICOAGULAÇÃO ORAL CRÔNICA

Alterações na alimentação podem afetar significativamente a média de ingestão diária de vitamina K e, por conseguinte, poderiam potencialmente alterar os índices de anticoagulação de pacientes anticoagulados cronicamente. Alguns relatos da literatura sugerem que os valores observados do TP 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 com alimentos sólidos para uma dieta enteral podem 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 <sup>2</sup>.

Várias condições clínicas podem levar a deficiência de vitamina K e assim aumentar a resposta anticoagulante. Dentre elas devemos lembrar da doença de má absorção ou defeito na absorção das gorduras, obstrução no ducto biliar, uso prolongado de antibióticos que alteram a flora intestinal, desnutrição ou dieta pobre em vitamina K, estados hipermetabólicos produzidos por febre ou hipertireoidismo e doença hepática <sup>2</sup>.

A hipoprotrombinemia excessiva sem complicações hemorrágicas tem sido manejada pela administração de preparações de vitamina K solúvel em água e, em poucos casos com sangue ou plasma. A vitamina K em forma de emulsão pode ser administrada endovenosamente de forma segura. Dados demonstraram claramente que a emulsão de vitamina K é um potente agente que reverte o excesso de hipoprotrombinemia devido a

agentes depressivos da protrombina. Na maioria dos casos uma dose de 50 mg de vitamina K é efetiva no retorno do tempo de protrombina para o normal, ou próximo do normal, em aproximadamente 6 horas, independente do grau de hipoprotrombinemia e da quantidade de warfarin administrada <sup>17</sup>.

## 2.5. ESTUDOS CLÍNICOS

Alguns achados da literatura científica sugerem a existência de uma possível interação entre a vitamina K dietética e a anticoagulação oral crônica.

O estudo de Udall em 1965 foi pioneiro em avaliar a interferência de vitamina K dietética em parâmetros clínicos de coagulação. Ele demonstrou um aumento discreto, mas estatisticamente significativo no tempo de protrombina de 14,8 para 16 segundos em 10 indivíduos saudáveis que foram alimentados com uma dieta livre de vitamina K. No seu relato, um paciente anticoagulado mostrou aumentos acentuados no tempo de protrombina, em resposta à mesma dieta e que foi antagonizado por uma dieta rica em vitamina K ou uma pequena dose intravenosa de fitonadiona <sup>18</sup>.

Colvin e Lloyd, em 1977, descreveram o caso de uma mulher de 60 anos que se envolveu em um acidente de carro e que foi alimentada com dieta a base de glicose com suplementações vitamínicas que não incluíam vitamina K, durante a recuperação hospitalar prolongada. Após 46 dias, ela começou a apresentar sangramento uretal e equimoses pelo corpo. Os exames laboratoriais revelaram alterações marcadas nas provas de coagulação que, posteriormente, foram atribuídas a uma deficiência grave de vitamina K <sup>19</sup>.

O'Reilly e colaboradores avaliaram o efeito do vinho, ingerido com a refeição, sobre parâmetros de coagulação em pacientes com terapia anticoagulante crônica e concluíram que doses de 300-600 ml de vinho ingeridas diariamente não têm efeitos significativos sobre os tempos de coagulação<sup>20</sup>.

Qureshi et al., em 1981, demonstraram que a mudança de uma dieta rica em vegetais para reduzir o peso (com conteúdo estimado de vitamina K = 1277µg) para uma dieta regular (conteúdo estimado de vitamina K = 360µg) resultou em importante redução na resistência ao warfarin, com aumentos pronunciados do TP. Dessa forma, pacientes utilizando uma dieta para reduzir o peso, rica em vegetais, podem criar uma resistência relativa para o uso de anticoagulantes orais, secundária aos aumentos da ingesta diária de vitamina K<sup>21</sup>.

Os alimentos “naturais” e as ervas medicinais têm ganhado popularidade nos Estados Unidos e no Brasil durante as últimas décadas. Esses produtos geralmente são considerados atóxicos e livres de efeitos adversos. Hogan, entretanto, descreveu o caso de uma mulher de 25 anos que apresentou vários episódios de sangramentos (menometrorragia, epistaxe e melena), presumivelmente, secundários à ingestão de grandes quantidades de chá de ervas naturalmente ricas em componentes semelhantes a cumarina. Após a cessação do uso desse tônico de ervas, a paciente normalizou as provas de coagulação e nunca mais apresentou sangramentos<sup>22</sup>.

Uma série de relatos de casos associando mudanças bruscas no consumo diário de vitamina K e instabilidade do controle da anticoagulação oral foram descritos<sup>23</sup>.

Walker, em 1984, descreveu a possível interação de uma dieta rica em vegetais verdes com a anticoagulação oral crônica em uma paciente de 35 anos com uma prótese aórtica metálica. Esta paciente apresentou-se com um quadro clínico compatível com infarto agudo do miocárdio, coronariografia normal e uma história de mudança no padrão de alimentação com incremento de mais de 15 vezes na quantidade de vitamina K da dieta <sup>24</sup>.

Ovesen e colaboradores avaliaram por 2 semanas, o efeito de uma dieta rica em couve de bruxelas, um vegetal da família crucífera, sobre a farmacocinética do warfarin. Esses autores demonstraram que uma ingestão elevada deste vegetal causa um aumento significativo em parâmetros de depuração do warfarin, e, desse modo, também poderia contribuir para diminuir os níveis de anticoagulação <sup>25</sup>.

Blickstein e colaboradores descreveram o efeito da ingestão de grandes quantidades de abacate em 2 pacientes anticoagulados cronicamente. Embora o abacate não seja um alimento rico em vitamina K, ele poderia interferir na terapia com warfarin, reduzindo significativamente o TP. O mecanismo preciso deste efeito é obscuro, especulando-se que o abacate afete as enzimas hepáticas microsômicas, conduzindo a aumentos na degradação do warfarin, da mesma forma que os barbituratos e a rifampicina o fazem. Abacate pode também interferir com a absorção intestinal de warfarin, como a colestiramina faz <sup>26</sup>.

Booth e colaboradores, ao comparar adultos com idosos, em relação à resposta corporal de vitamina K, após diferentes ingestas e fontes de alimentos ricas em filoquinona, concluiu que a biodisponibilidade relativa de filoquinona do brócolis não era



significativamente diferente da do óleo fortificado com filoquinona, quando dado como parte de uma dieta para mimetizar padrões normais de consumo de filoquinona na dieta americana. Dessa forma, o tipo de fonte alimentar de vitamina K, bem como a idade dos pacientes, parece não influenciar a biodisponibilidade da filoquinona <sup>27</sup>. O mesmo autor revisou recentemente as evidências da literatura, referentes aos casos relatados sobre o impacto da ingesta da vitamina K na estabilidade do controle da anticoagulação em pacientes usando derivados cumarínicos. Segundo Booth e colaboradores, dados metabólicos indicam que uma constância na ingesta dietética de vitamina K é fundamental para conseguir um equilíbrio diário no padrão da anticoagulação. Baseado nestas informações metabólicas, eles sugerem uma dieta padrão para normatizar a ingesta de vitamina K de acordo com *Recommended Dietary Allowance (RDA)* americana (Tabela 2) <sup>7</sup>.

Sorano e colaboradores propuseram que uma anticoagulação mais estável poderia ser alcançada nos pacientes por uma constância na ingesta diária de vitamina K. Nesse estudo, foram avaliados 20 pacientes com controle difícil da anticoagulação que foram alocados para uma dieta controlada no seu conteúdo de vitamina K (n=10) e para uma dieta habitual não controlada (n=10). Aqueles que receberam dieta orientada tiveram um controle da anticoagulação significativamente mais adequado <sup>28</sup>.

Hylek e colaboradores, recentemente determinaram causas de anticoagulação excessiva em pacientes ambulatoriais em um estudo de caso-controle. Foram associadas de forma independente com INR > 6.0: 1) ingestão de acetaminofen, 2) uso de outras medicações que sabidamente potencializam o efeito anticoagulante, 3) doença maligna, 4) doença diarréica recente, 5) redução da ingesta alimentar e 6) uso inadequado excessivo de

warfarin. Neste estudo, aumentos da ingesta de vitamina K estavam associados de forma significativa com uma redução no risco da anticoagulação excessiva ( razão de chances 0,7; IC 95% - 0,5 – 0,9 )<sup>29</sup>.

*Tabela 2 – Exemplo de refeições que provêm o corrente RDA\* de 1 µg de vitamina K/kg/peso/dia e proposta de guia dietético para pacientes usando anticoagulantes orais.*

	Peso	Energia	Vitamina K
	( g )	( kj )	( µg )
<b><u>Desjejum</u></b>			
Farelo de trigo em flocos	30	385	0,6
Leite desnatado, 1% de gordura	244	427	0,7
Pão de trigo integral	43	481	1,2
Manteiga	9	276	0,6
Geléia de uva	19	188	0,3
Suco de laranja	124	272	0,1
Banana fresca madura	114	439	0,3
<b><u>Almoço</u></b>			
Frango com ervilhas:			
Peito de frango	113	782	0,01
Arroz branco cozido	158	858	0,02
Ervilhas congeladas fervidas	80	527	19
Bebida carbonada	243	192	0,03
Laranja fresca	131	259	0,2
Sorvete de baunilha	66	556	0,3
<b><u>Janta</u></b>			
Espaguete:			
Espaguete cozido	140	824	0,06
Molho de tomate	120	351	7,5
Pão de trigo integral	64	657	1,9
Manteiga	9	276	0,6
Leite desnatado 1% de gordura	246	498	0,7
Salada:			
Alface	28	17	34
Tomate cru	46	42	2,8
Cenouras cruas	7	13	0,4
Molho para salada:			
Óleo de girassol	14	498	1,3
Vinagre	15	8	<0,01
<b>Total</b>	<b>2063</b>	<b>8826</b>	<b>73</b>

RDA\*- Recommended Dietary Allowance

### **3. O PROBLEMA**

Embora a produção de diversos fatores de coagulação dependa da presença de vitamina K, a significância clínica da interação entre a quantidade de vitamina K da dieta e a anticoagulação oral foi descrita apenas em relatos e séries de casos<sup>2,3,18,19,23-26</sup>. A maioria destes estudos descreve situações onde doses extremamente elevadas de vitamina K foram ingeridas por períodos determinados de tempo, ou situações onde mudanças bruscas na quantidade de ingesta de vitamina K, circunstancialmente, poderiam estar implicadas em intercorrências clínicas associadas com instabilização de parâmetros de coagulação. Pelas características e limitações metodológicas, estes relatos não são adequados para estabelecer uma relação causal entre dieta e anticoagulação. Nenhum estudo até o momento avaliou de forma sistemática, prospectiva e controlada o efeito de diferentes quantidades de vitamina K habitualmente utilizadas na dieta sobre parâmetros de anticoagulação oral crônica.

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

Avaliar o efeito de diferentes quantidades de vitamina K habitualmente utilizados na dieta sobre parâmetros de anticoagulação em pacientes anticoagulados cronicamente.

### **Objetivo específico:**

PROTOCOLO OBSERVACIONAL: Avaliar a associação entre modificações da ingesta habitual de alimentos ricos em vitamina K e as alterações do TP em pacientes anticoagulados cronicamente.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL RANDOMIZADO: Avaliar o efeito de incrementos (cinco vezes) e decréscimos (cinco vezes) da ingesta de vitamina K da dieta por 4 dias sobre parâmetros de anticoagulação oral crônica (INR).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Consensus Guideline for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. *Ann Pharmacother* 1997;31:604-15.
- 2- Kalra PA, Cooklin M, Wood G, O'Shea GM, Holmes AM. Dietary modification as cause of anticoagulation instability. *Lancet* 1988;2:803.
- 3- Chow WH, Chow TC, Tse TM, Tai YT, Lee WT. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad Med J* 1990;66:855-57.
- 4- Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676- 83.
- 5- Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:580-84.
- 6- Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-34.
- 7- 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.
- 8- Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis. New York: Lippincott, 1982:582-94.
- 9- Parish DB. Determination of vitamin K in foods: A review. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr* 1980;13:337-52.

- 10- Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-88.
- 11- Olson JA. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin K in humans. *Am J Clin Nutr* 1987;45:687-92.
- 12- 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.
- 13- Booth SL, Pennington JAT, Sadowski JA. Food sources and dietary intakes of vitamin-K-1 (phylloquinone) in the American diet: data from the FDA Total Diet Study. *J Am Diet Assoc* 1996;96:149-54.
- 14- Fletcher DC. Do clotting factors in vitamin K-rich vegetables hinder anticoagulant therapy? *JAMA* 1977;237:1871.
- 15- Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Andenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
- 16- Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed. New York, NY: Mc Graw-Hill; 1996: 1346-1351.
- 17- Rehbein A, Jaretzki A, Habif DV. The response of Dicumarol-induced hypoprothrombinemia to vitamin K1. *Ann Surg* 1952;135:454- 69.
- 18- Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965;194:127-9.
- 19- Colvin BT, Lloyd MJ. Severe coagulation defect due to a dietary deficiency of vitamin K. *J Clin Pathol* 1977;30:1147-48.
- 20- O'Reilly RA. Lack of effect of mealtime wine on the hypoprothrombinemia of oral anticoagulants. *Am J Med Sci* 1979;277:189-94.

- 21- Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch Intern Med* 1981;141:507-09.
- 22- Hogan RP. Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. *JAMA* 1983;249: 2679-80.
- 23- Kenpin SJ. Warfarin resistance caused by broccoli. *N Engl J Med* 1983;308:1229-30.
- 24- Walker FB. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1984;144:2089-90.
- 25- Ovesen L, Lydich S, Idorn ML. The effect of a diet rich in brussels sprouts on warfarin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33:521-23.
- 26- Blickstein D, Shaklai M, Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. *Lancet* 1991;337: 914-15.
- 27- Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinona-rich foods: comparison of younger and older adults . *Am J Clin Nutr* 1999;70:368-77.
- 28- 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.
- 29- Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279: 657-62.

**Efeito da Vitamina K da Dieta na Anticoagulação Oral Crônica:**

**Evidências Prospectivas Observacionais e Randomizadas**

Viviane M. F. Franco, MSc

Carisi A. Polanczyk, MD ScD

Nadine Clausell, MD PhD

Luis E. Rohde, MD ScD

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina da Universidade Federal Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil. Apoiado em parte por concessões do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE-HCPA).

**Endereço de Correspondência:**

Luis E. Rohde MD, ScD

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2061

Porto Alegre, RS, Brazil 90035-003

Phone/Fax (51) 33307558

E-mail: [lerohde@zaz.com.br](mailto:lerohde@zaz.com.br)



## RESUMO

**Base Teórica.** Embora vários relatos de casos tenham sugerido uma associação entre a ingestão de vitamina K e a instabilidade da anticoagulação oral, o impacto clínico de diferentes quantidades de vitamina K dietética na anticoagulação oral crônica nunca foi prospectivamente estabelecido.

**Métodos.** Características clínicas e estimativas semi-quantitativas sobre a ingestão de vitamina K foram avaliadas, prospectivamente, em 230 visitas ambulatoriais de pacientes anticoagulados em um hospital público universitário (protocolo observacional). Treze pacientes ambulatoriais anticoagulados cronicamente e estáveis foram arrolados em um ensaio clínico randomizado cruzado de intervenção dietética de 4 dias com aumento e diminuição de 5 vezes da sua ingestão habitual de vitamina K (protocolo experimental randomizado).

**Resultados.** Protocolo observacional: Na análise univariada, identificamos uma associação estatisticamente significativa, progressiva e inversa entre um escore global de ingestão de vitamina K e diferentes níveis de anticoagulação. Na análise multivariada, a ingestão de vitamina K dietética foi independentemente associada com níveis subterapêuticos e anticoagulação excessiva (ambos valores de  $p=0,04$ ), após ajuste para escolaridade, renda, uso de novos fármacos, aderência à anticoagulação oral e intercorrências clínicas. Protocolo randomizado: Após a dieta restrita em vitamina K, observamos um aumento significativo nos valores do INR (de  $2,6 \pm 0,5$  para  $3,3 \pm 1,0$ ,  $p=0,03$ ; do início para o dia

7) enquanto, após a dieta enriquecida, identificamos uma diminuição significativa e mais precoce no INR (de  $3,2 \pm 0,9$  para  $2,8 \pm 0,7$ ,  $p=0,005$ ; do início para o dia 4). O efeito da ingestão de vitamina K sobre a variação do INR foi particularmente influenciada pela ingestão média habitual da vitamina.

**Conclusões.** Nossos dados prospectivos reforçam o conceito de que a interação vitamina K e fármacos cumarínicos é de fato real e clinicamente relevante, devendo ser reconhecida como um fator importante e independente que interfere com a estabilidade da anticoagulação oral crônica.

## INTRODUÇÃO

Embora a anticoagulação oral crônica seja recomendada para prevenção de eventos tromboembólicos em várias condições clínicas<sup>1</sup>, sua efetividade na prática clínica é limitada. Razões normatizadas internacionais (INRs) do tempo de protrombina (TP) fora da faixa terapêutica ocorrem, com frequência, nas clínicas de anticoagulação oral crônica<sup>2,3</sup>, apesar de esforços constantes de médicos, enfermeiras e farmacêuticos em ajustar meticulosamente a dosagem dos fármacos anticoagulantes e orientar os pacientes. Flutuações intra-individuais podem explicar tal comportamento errático apenas em parte, mas vários fatores previsíveis externos, já bem definidos também, são responsáveis pela instabilidade da anticoagulação. Estudos prévios identificaram marcadores clínicos para anticoagulação excessiva com warfarin, incluindo o uso de fármacos novos, particularmente analgésicos e antipiréticos, aumento arbitrário no uso de warfarin e intercorrências clínicas concomitantes<sup>4,5</sup>. Alterações na ingestão de alimentos e consumo de álcool também foram implicadas na instabilidade da anticoagulação em vários estudos, porém com resultados contraditórios<sup>6,7,8</sup>.

O papel da ingestão da vitamina K dietética na anticoagulação oral crônica tem sido proposto por mais de 30 anos<sup>9</sup>. Embora vários fatores de coagulação dependam de vitamina K para a carboxilação de proteínas específicas, o impacto clínico da ingestão de vitamina K na estabilidade da anticoagulação está baseado, até hoje, em relatos e séries de casos<sup>9-16</sup>. Nestes estudos não controlados, flutuações extremas de ingestão de vitamina K foram associadas a quadros de hemorragia difusa ou eventos trombóticos e, indiretamente, associados a alterações nos tempos de coagulação. Poucos relatos observacionais prospectivos e estudos controlados foram especificamente delineados para avaliar o efeito de diferentes quantidades de ingestão de vitamina K sobre o tempo de protrombina. No presente estudo, apresentamos evidências prospectivas de dados observacionais e experimentais randomizados sobre o papel da vitamina K dietética na estabilidade da anticoagulação oral crônica.

## MÉTODOS

**Protocolo Observacional:** Pacientes do ambulatório de anticoagulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram convidados a participar deste protocolo. A cada visita, os pacientes eram entrevistados por uma nutricionista treinada para avaliar a ingestão de alimentos ricos em vitamina K. Para o protocolo observacional, a vitamina K era qualitativamente avaliada através de 2 questionários<sup>4</sup>. A primeira avaliação investigou mudanças totais na dieta durante a última semana (comendo mais, menos, ou o mesmo que o habitual). A segunda avaliação solicitou que os pacientes contrastassem o seu consumo habitual de onze alimentos específicos e ricos em vitamina K (espinafre, brócolis, repolho, alface, ervilha verde, agrião, couve, chás verdes, couve-flor, fígado e outros verdes) com o consumo dos mesmos alimentos que ingeriram durante a semana que precedeu o teste do

tempo de protrombina. Um escore global foi criado baseado na ingesta de vitamina K na semana precedente: foi designado o valor de 1 para cada alimento consumido a mais do que o habitual, um valor de 0 para cada alimento consumido aproximadamente na mesma quantidade e um valor de -1 para cada alimento consumido em menor quantidade do que a habitual. Os escores podiam variar de -11 a +11, indicando diminuição ou aumento extremos na ingesta total de vitamina K, respectivamente. Dados de ingesta de álcool, uso de novos fármacos, intercorrências clínicas (febre, diarreia, doença maligna), hospitalizações recentes, adesão ao tratamento com fármacos anticoagulantes e variáveis sócio-demográficas também foram registrados.

**Protocolo experimental randomizado:** Pacientes do ambulatório de anticoagulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre também foram convidados a participar deste protocolo, se parâmetros de anticoagulação fossem estáveis e estivessem dentro da faixa terapêutica em dois testes de protrombina, com intervalo de pelo menos uma semana. Pacientes poderiam ser elegíveis para o protocolo independente da indicação específica para anticoagulação oral crônica. Aqueles que concordaram em participar foram entrevistados através de um questionário padronizado sobre o consumo alimentar recente, durante os últimos 3 dias<sup>17</sup>, para avaliar sua ingesta média habitual de vitamina K. Com base na ingesta média habitual, cada paciente era randomizado para uma dieta enriquecida em vitamina K ou para uma dieta restrita em vitamina K por 4 dias consecutivos. A seguir, o delineamento cruzado previa a troca de intervenções. Na elaboração das dietas foram respeitadas as preferências alimentares de cada paciente com a inclusão de alimentos de consumo habitual. O valor calórico total das dietas objetivou alcançar e manter o peso ideal (aproximadamente 1700 kcal/dia). Estas dietas foram calculadas para fornecer um aumento ou diminuição de 5 vezes na quantidade de vitamina K dietética, respectivamente. As dietas incluíram o café da manhã, o almoço e o jantar e foram preparadas

individualmente por uma nutricionista (V.F.). Os pacientes foram instruídos a evitar o consumo de qualquer alimento adicional não incluído na dieta pré-definida e, se qualquer alimento adicional fosse consumido, eles eram orientados a registrar em diários alimentares. As refeições foram realizadas dentro do refeitório do hospital e testemunhadas por um investigador para assegurar a adesão. Os protocolos de intervenção (enriquecida e restrita em vitamina K) foram separados por um período de depuração (“washout”) de uma a duas semanas, para evitar o efeito de carreamento da ingesta da vitamina K em parâmetros de anticoagulação. Amostras de sangue foram coletadas para testar o INR no dia 0 (antes da primeira refeição), dia 4 e dia 7 para cada período de intervenção. Pacientes foram instruídos a ingerirem o fármaco anticoagulante oral sempre na mesma hora do dia (18:00h). Os pacientes seriam excluídos do estudo se novos fármacos tivessem que ser administrados durante os períodos de dieta, se ocorresse qualquer doença intercorrente ou se fossem identificados aumentos ou diminuições arbitrários dos fármacos anticoagulantes.

**Análise dos resultados:** Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão. Para o protocolo observacional, os pacientes com o valor do INR maior que 4,0 ou menor que 2,0 foram considerados fora da faixa terapêutica para análise estatística. As diferenças entre variáveis clínicas e valores do INR ou foram avaliadas através do teste Chi-quadrado e do teste Exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste-t de Student ou teste Wilcoxon para variáveis contínuas. Análise de variância foi usada para avaliar a associação do escore global da ingesta de vitamina K e diferentes níveis do INR. Adicionalmente, foi realizada uma análise de regressão logística para determinar preditores independentes de INRs fora da faixa terapêutica (anticoagulação excessiva ou níveis subterapêuticos de anticoagulação), incluindo como preditores potenciais: idade, escolaridade, renda, uso de novos fármacos, intercorrências clínicas,

doenças intercorrentes (febre, diarreia, doença maligna), hospitalizações recentes, aderência ao fármaco anticoagulante oral e o escore de ingesta de vitamina K. Para o protocolo experimental randomizado, os valores do INR de diferentes intervalos de tempo após a intervenção dietética foram comparados usando a análise de variância para medidas repetidas (*General Linear Models for repeated measures*, SPSS 6.0 for Windows), corrigida para comparações múltiplas pelo teste de Bonferroni. Um valor de p bicaudal menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

**Protocolo observacional:** De setembro de 2000 à dezembro de 2001, um total de 230 visitas de 39 pacientes ambulatoriais cronicamente anticoagulados (5,9 visitas por paciente) foram avaliadas. Características clínicas destes pacientes são descritas na Tabela 1. Como esperado, as principais indicações para a anticoagulação foram o uso de próteses valvulares metálicas e fibrilação atrial crônica. As principais comorbidades clínicas nesta coorte foram hipertensão arterial sistêmica (38%), doença cardíaca isquêmica (18%), diabetes (13%), dislipidemia (10%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (8%). De modo geral, anticoagulação inadequada ( $2.0 > \text{INR} > 4.0$ ) foi encontrada em aproximadamente 38% das visitas.

**Preditores univariados de níveis subterapêuticos de coagulação e anticoagulação excessiva:** A Tabela 2 descreve características clínicas de pacientes de acordo com grupos de INR. Escolaridade, renda, duração da anticoagulação oral crônica, aderência ao fármaco e tipo de fármaco cumarínico não foram preditores nem de anticoagulação subterapêutica nem excessiva. Porém, pacientes com um escore de comorbidades clínicas elevado (avaliado pelo índice de Charlson) tinham mais chance de apresentarem níveis subterapêuticos de anticoagulação com nível de significância estatística limítrofe. O uso de

fármacos novos nas últimas duas semanas identificou um grupo de pacientes com menor chance de ter níveis subterapêuticos de anticoagulação.

**Alimentos ricos em vitamina K e valores do INR:** Entre pacientes com INRs menores que 2,0, foram identificadas várias tendências para um aumento na ingestão de alimentos ricos em vitamina K durante a semana precedente ao teste de protrombina, particularmente alface, couve e outros vegetais verdes (todos os valores de p foram  $< 0,05$  para estes alimentos, isoladamente). Similarmente, entre aqueles com o INR maior que 4,0, havia uma tendência para uma diminuição na ingestão de alimentos ricos em vitamina K durante a semana anterior ao teste (valores de p  $< 0,05$  para os mesmos alimentos referidos acima).

Análises com o escore global de ingestão também reforçaram a associação entre a ingesta de vitamina K e a instabilidade da anticoagulação crônica. Observamos uma associação inversa e progressiva entre o escore de vitamina K e cinco diferentes níveis de anticoagulação (Figura 1). Em regressão logística ajustada para várias características clínicas (ver Métodos), a única variável que permaneceu associada com um INR maior que 4,0 foi o escore global de ingesta de vitamina K (Razão de Chance [RC] 0,65, Intervalo de confiança [IC] de 95% 0,79-0,99,  $p=0,04$ ). Na análise para pacientes com níveis subterapêuticos de anticoagulação, o índice de comorbidades de Charlson (OR 0,65, 95% CI 0,45-0,95,  $p=0,03$ ), uso de fármacos novos (OR 2,8, 95% CI 1,2-6,4,  $p=0,02$ ) e o escore global de ingesta de vitamina K (RC 1,15, 95% CI 1,01-1,3,  $p=0,04$ ) permaneceram associados com INRs menores de 2,0.

**Protocolo experimental randomizado:** Para o protocolo randomizado, 13 pacientes anticoagulados e estáveis (5 homens,  $58 \pm 10$  anos) concordaram em submeter-se a uma intervenção dietética cruzada. Um paciente não completou o protocolo por falta de aderência ao fármaco anticoagulante e não foi incluído na análise, como definido *a priori*.

Os 12 pacientes restantes (exceto um) toleraram bem ambos os protocolos (dieta enriquecida e restrita em vitamina K), com aderência adequada e sem complicações clinicamente relevantes. Em um paciente, após a primeira intervenção (dieta enriquecida em vitamina K) e após 2 semanas de “washout”, o INR que precedeu a dieta restrita em vitamina K ainda estava acima de 4,0 e a segunda parte do protocolo foi interrompida.

A ingesta média usual de vitamina K, avaliada através de diários alimentares de 3 dias aplicados imediatamente antes da intervenção foi de  $118 \pm 51 \mu\text{g}/\text{dia}$  (variando de 18 a  $211 \mu\text{g}/\text{dia}$ ). A dieta enriquecida em vitamina K alcançou  $591 \pm 257 \mu\text{g}/\text{dia}$  de ingesta (variando de 88 a  $1057 \mu\text{g}/\text{dia}$ ) e a dieta restrita em vitamina K alcançou  $26 \pm 8 \mu\text{g}/\text{dia}$  de ingesta (variando de 16 a  $42 \mu\text{g}/\text{dia}$ ). A diferença absoluta no conteúdo de vitamina K após a dieta rica representou um incremento de  $473 \pm 206 \mu\text{g}/\text{dia}$ , enquanto a diferença absoluta do conteúdo de vitamina K após a restrição da dieta foi uma redução de  $102 \pm 34 \mu\text{g}/\text{dia}$ .

As Figuras 2 e 3 ilustram o efeito da dieta restrita e da dieta enriquecida em vitamina K por 4 dias consecutivos nos valores do INR após diferentes intervalos de tempo. Após a dieta restrita, observamos um aumento progressivo no INR que alcançou significância estatística depois o dia 7 (de  $2,6 \pm 0,5$  para  $3,3 \pm 1,0$ ,  $p = 0,03$ ; do início até o dia 7), enquanto, após uma dieta enriquecida, identificamos uma diminuição significativa no INR (de  $3,2 \pm 0,9$  para  $2,8 \pm 0,7$ ,  $p = 0,005$ ,  $p = 0,03$ ; do início até o dia 4). O efeito da ingesta da vitamina K na flutuação do INR foi particularmente influenciado pelo consumo médio habitual da vitamina. Em especial, os pacientes que foram alocados a uma dieta restrita em vitamina K e estavam consumindo menos de  $100 \mu\text{g}/\text{dia}$  de vitamina K eram menos predispostos a mudanças no INR do que os pacientes que consumiam quantidades maiores da vitamina (Figuras 4 e 5).



## DISCUSSÃO

A anticoagulação oral crônica é a estratégia terapêutica padrão para prevenir o tromboembolismo em diversas condições clínicas <sup>1,2</sup>. Porém, como demonstrado neste e em muitos outros relatos <sup>3,5</sup>, alcançar estabilidade na anticoagulação é um processo demorado e uma meta clínica, muitas vezes, frustrante. Nesta coorte, 38% dos pacientes estavam fora de uma faixa terapêutica ampla, mesmo considerando que os atendimentos eram realizados por um grupo especializado e multidisciplinar em um hospital universitário terciário. Nesse sentido, a identificação de fatores clínicos com capacidade de prever anticoagulação inadequada poderia ajudar a diminuir os riscos de complicações ou fracasso terapêutico na prática clínica. Em nosso protocolo observacional, demonstramos que alterações na ingesta de alimentos ricos em vitamina K são os fatores mais importantes relacionados a flutuações do INR independentemente de várias outras condições clínicas ou comorbidades. Além disso, também demonstramos em um protocolo experimental randomizado cruzado que uma dieta enriquecida ou restrita em vitamina K altera significativamente o TP em um grupo de pacientes com diferentes hábitos alimentares.

As bases teóricas para as interações de nutrientes e derivados cumarínicos estão convincentemente estabelecidas, particularmente no que diz respeito à vitamina K <sup>8,18</sup>. Seis proteínas dependentes da vitamina K (protrombina, fator VII, IX, X, proteína C e S) têm papéis bem definidos na regulação da coagulação do sangue <sup>19</sup>. A vitamina K funciona como um cofator essencial para a conversão de resíduos específicos de ácido glutâmico para ácido  $\gamma$ -carboxiglutâmico nestas proteínas. Fármacos cumarínicos orais exercem seu efeito anticoagulante, antagonizando o metabolismo de vitamina K, levando à síntese insuficiente de ácido carboxiglutâmico. As principais fontes de vitamina K dietética dos

alimentos comumente consumidos são fornecidas através dos vegetais de folhas verde-escuras ou alaranjadas<sup>20-24</sup>, embora quantidades pequenas mas significantes estejam também presentes em outros alimentos. Além da dieta, outra fonte potencial de vitamina K é a flora bacteriana no jejuno e no íleo, embora a contribuição relativa da síntese bacteriana para o fornecimento da vitamina K seja ainda discutível e controversa<sup>25</sup>.

O estudo de Udall em 1965 foi pioneiro em avaliar a interferência de vitamina K dietética em parâmetros clínicos de coagulação. Ele demonstrou um aumento discreto, mas estatisticamente significativo no TP de 14,8 para 16 segundos em 10 indivíduos saudáveis que foram alimentados com uma dieta livre de vitamina K. No seu relato, um paciente anticoagulado mostrou aumentos acentuados no TP em resposta à mesma dieta e que foram antagonizados por uma dieta rica em vitamina K ou uma pequena dose intravenosa de fitonadiona (vitamina K)<sup>9</sup>. Depois disso, vários relatos de casos também ilustraram a potencial associação entre a ingestão de vitamina K e a instabilidade na anticoagulação. Embora estes relatos<sup>6,10-16</sup> indiquem a potencial influência de vitamina K dietética nos padrões de coagulação, eles são intrinsecamente limitados por tamanhos amostrais pequenos e falhas de delineamento. A maioria destes estudos é baseada em relatos de casos que descrevem variações extremas na ingestão de nutrientes associadas com dietas de perda de peso, ou envolvem pacientes com doenças sistêmicas graves que não estavam tomando fármacos anticoagulantes orais. Nossos resultados estendem achados prévios, demonstrando prospectivamente que alterações na ingestão de vitamina K são independentes e diretamente associadas com a instabilidade do INR. É importante ressaltar que, em ambas as intervenções, o conteúdo de vitamina K permaneceu dentro de uma faixa de valores habitualmente consumidos pela população, o que aumenta a relevância destes achados. Além disso, também demonstramos que estimativas da ingestão diária da vitamina

podem ser clinicamente relevantes, pois permitem avaliar o impacto das respostas individuais nas alterações de anticoagulação induzidas por mudanças da vitamina K dietética. Quedas fortuitas na ingestão podem ser muito mais prejudiciais se a ingestão média dos pacientes for alta (notavelmente maior que 100µg/dia), conduzindo potencialmente a alterações no tempo de coagulação para valores fora dos níveis considerados terapêuticos. O efeito antecipado da dieta enriquecida no INR, já observado no dia 4 durante este protocolo, pode ser atribuído ao fato de que um aumento de 5 vezes na vitamina K traduz uma variação absoluta em µg/dia muito maior do que uma diminuição de 5 vezes.

Embora estimativas da ingestão diária de vitamina K na população norte americana variem substancialmente entre estudos<sup>23</sup>, relatos recentes indicam que a ingestão de filoquinona em grupos etários específicos pode estar abaixo do RDA (“*recommended dietary allowance*”) atual, particularmente entre adultos jovens<sup>26</sup>. Booth e colegas demonstraram que recomendações para a ingestão de vitamina K dietética em guias para terapia anticoagulante oral crônica são frequentemente mal interpretadas como restrições de alimentos ricos em vitamina K, o que é, inadvertidamente, recomendado por muitos médicos na prática clínica<sup>27</sup>. O papel da estabilidade do conteúdo de vitamina K dietética foi recentemente explorado por Sorano e colegas que avaliaram 20 pacientes com controle errático de anticoagulação e que foram randomizados para uma dieta com conteúdo controlado de vitamina K ou para uma dieta sem restrições dietéticas<sup>28</sup>. Aqueles alocados à dieta específica tiveram uma porcentagem muito mais alta de pacientes com tempos de protrombina dentro do nível terapêutico. Um relato recente também indicou que há grande variação no conhecimento geral sobre as interações entre warfarin-vitamina K e nutrientes-fármacos entre diversos profissionais da área de saúde<sup>29</sup>.

*Limitações:* As avaliações de vitamina K dietética em nossos protocolos não tiveram precisão para estimar a média de ingesta em  $\mu\text{g}/\text{dia}$ . Em nosso protocolo observacional, uma medida semi-quantitativa foi intencionalmente usada para simplificar a aplicabilidade clínica de nossos achados. Na literatura internacional, estimativas de vitamina K dietética já foram realizadas utilizando-se questionários recordatórios de 1, 2<sup>16</sup> ou até 14 dias<sup>27</sup>. Para o protocolo randomizado, a motivação para avaliar a ingesta de vitamina K usando um diário de 3 dias foi que este intervalo de tempo poderia revelar mais precisamente as influências recentes dos fatores dietéticos no teste de protrombina inicial. Apesar de incluirmos um período de *washout* de uma até duas semanas entre os protocolos (dieta enriquecida e restrita) para minimizar a influência do efeito de carreamento, não podemos assegurar que tal interferência não tenha ocorrido. Mesmo assim, acreditamos que influências mínimas do efeito de carreamento não invalidam os achados descritos nesta análise, uma vez que os protocolos foram randomizados e observamos respostas opostas consistentes após cada intervenção.

*Conclusões e implicações clínicas.* Atingir estabilidade na anticoagulação oral crônica é uma meta desafiadora, pois alterações clínicas súbitas podem interferir substancialmente com a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos cumarínicos. Nossos achados indicam que alterações na ingesta dietética de vitamina K desempenham um papel importante e independente nas flutuações do INR na prática clínica. Estimativas da ingesta média de vitamina K e a estabilização em valores um pouco acima do RDA (1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ) podem ser aspectos fundamentais para o sucesso de uma anticoagulação bem sucedida em longo prazo. Todos estes achados reforçam o conceito de que a interação vitamina K-cumarínicos é de fato real e clinicamente relevante na prática médica e deve

ser reconhecida como um fator importante e independente que interfere na estabilidade da anticoagulação.

## REFERÊNCIAS

1. Consensus Guideline for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. *Ann Pharmacother* 1997;31:604-15.
2. Ansell JE. Anticoagulation management clinics for the outpatient control of oral anticoagulants. *Curr Opin Pulm Med* 2008;4:215-9.
3. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Andenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-1562.
4. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-62.
5. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Int Med* 1994;120:897-902.
6. Chow WH, Chow TC, Tse TM, Tai YT, Lee WT. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad Med J* 1990; 66: 855- 57.
7. O'Reilly RA. Lack of effect of mealtime wine on the hypoprothrombinemia of oral anticoagulants. *Am J Med Sci* 1979; 277(2): 189-94.
8. Wells PS, Holbrook AM, Crowther RN, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.

9. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965;194:127-9.
10. Colvin BT, Lloyd MJ. Severe coagulation defect due to a dietary deficiency of vitamin K. *J Clin Pathol* 1977;30:1147-48.
11. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch Intern Med* 1981;141:507-09.
12. Hogan RP. Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. *JAMA* 1983;249:2679-80.
13. Kenpin SJ. Warfarin resistance caused by broccoli. *N Engl J Med* 1983;308:1229-30.
14. Walker FB. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1984;144:2089-90.
15. Kalra PA, Cooklin M, Wood G, O'Shea GM, Holmes AM. Dietary modification as cause of anticoagulation instability. *Lancet* 1988;2:803.
16. Blickstein D, Shaklai M, Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. *Lancet* 1991;337:914-5.
17. Booth SL, Pennington JAT, Sadowski JA. Food sources and dietary intakes of vitamin-K-1 (phylloquinone) in the American diet: data from the FDA Total Diet Study. *J Am Diet Assoc* 1996;96:149-154.
18. Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:580-84.
19. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-34.
20. Parish DB. Determination of vitamin K in foods: A review. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr* 1980;13:337-52.

21. 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.
22. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-88.
23. Booth SL, Sadowski JA, Pennington JAT. The phylloquinone (vitamin K1) content of foods in the United States-Food Drug Administration's Total Diet Study. *J Agric Food Chem* 1995;43:1574-79.
24. Fletcher DC. Do clotting factors in vitamin K-rich vegetables hinder anticoagulant therapy? *JAMA* 1977;237:1871.
25. Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Ann Rev Nutr* 1995;15:399-417.
26. 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;99:1072-76.
27. 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; 77:504-09.
28. 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.
29. Couris RR, Tataronis GC, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nut* 2000;19:439-45.

Tabela 1. Características clínicas de pacientes em anticoagulação oral crônica

Variáveis	
Visitas, n	230
Idade, média $\pm$ dp	58 $\pm$ 14
INR, média $\pm$ dp	2,7 $\pm$ 1,0
INR < 2,0, n (%)	63 (28)
2,0 < INR < 4,0, n (%)	143 (62)
INR > 4,0, n (%)	24 (10)
Indicações para a anticoagulação	
Próteses valvulares metálicas, n (%)	105 (46)
Fibrilação atrial crônica isolada, n (%)	55 (24)
Fibrilação atrial crônica e próteses metálicas, n (%)	38 (16)
Doença cerebrovascular, n (%)	9 (4)
Outras*, n (%)	23 (10)
Tabagismo	
Não fumante	72 (31)
Fumante no passado	147 (64)
Fumante atual	11 (5)
Duração da anticoagulação oral crônica	
1 – 3 meses	6 (3)
3 – 6 meses	12 (5)
6 – 12 meses	39 (17)
> 12 meses	173 (75)
Fármacos anticoagulantes	
Warfarin, n (%)	125 (54)
Phenprocoumon, n (%)	105 (46)

INR – razão normatizada internacional, \* embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, insuficiência cardíaca congestiva.



Tabela 2. Características Clínicas dos pacientes de acordo com diferentes níveis de INR\*

Características Clínicas	Grupos de INR			
	INR<2 N = 63	INR>2 N = 167	INR<4 N = 206	INR>4 N = 24
<b>Escolaridade</b>				
Analfabeto ou Iº Grau	46 (73)	122 (73)	150 (73)	18 (75)
Acima do Iº Grau	17 (27)	45 (27)	56 (27)	6 (25)
<b>Renda</b>				
Pelo menos 2 salários mínimos	53 (87)	144 (87)	177 (87)	20 (83)
Mais de 2 salários mínimos	8 (13)	22 (13)	26 (13)	4 (17)
<b>Duração da Anticoagulação oral crônica</b>				
1 – 3 meses	1 (2)	5 (3)	4 (2)	2 (8)
3 – 6 meses	4 (6)	8 (5)	11(5)	1 (4)
6 – 12 meses	13 (21)	26 (15)	34 (17)	5 (21)
> 12 meses	45 (71)	128 (77)	157 (76)	16 (67)
<b>Fármacos em uso simultâneo</b>				
Número de fármacos prescritos ‡	3,3 ± 1,5	3,1 ± 1,5	3,3 ± 1,5	3,3 ± 1,6
Uso de Analgésicos/Antipiréticos	4 (6)	28 (17) †	28 (14)	4 (17)
Qualquer fármaco novo	10 (16)	50 (30) †	53 (26)	7 (29)
<b>Doenças recorrentes</b>				
Diarréia aguda	4 (6)	10 (6)	13 (6)	1 (4)
Febre	5 (8)	10 (6)	14 (7)	1 (4)
Hospitalização recente	6 (4)	4 (6)	9 (4)	1 (4)
Qualquer um acima	10 (16)	22 (13)	30 (15)	2 (8)
Índice de comorbidades de Charlson ‡	0,57± 0,7	0,8± 0,8 †	0,6 ± 0,7	0,7 ± 1,1
Índice de comorbidades de Charlson ≥ 2	14 (8)	11 (18) †	20 (10)	5 (21)
<b>Aderência a anticoagulação</b>				
Uso de doses menores que as prescritas	4 (6)	10 (6)	12 (6)	2 (8)
<b>Fármacos anticoagulantes</b>				
Warfarin, n (%)	37 (57)	88 (53)	12 (50)	113 (55)
Phenprocumon, n (%)	26 (43)	79 (47)	12 (50)	93 (45)

\* dados significativos expressos como número (percentagem) e valores de  $p > 0,10$ ; †  $p \leq 0,05$ ; ‡ expressos como média ± desvio padrão; INR – razão normalizada internacional.











## LEGENDAS DAS FIGURAS

**Figura 1.** Escore de ingestão de vitamina K de acordo com diferentes níveis de anticoagulação. Um escore de 0 (zero) indica estabilidade na ingestão, um escore positivo indica uma ingestão aumentada de alimentos ricos em vitamina K e um escore negativo demonstra diminuição na ingestão da vitamina. Os escores foram baseados em perguntas contrastando o consumo usual de 11 alimentos específicos ricos em vitamina K com a ingestão dos mesmos gêneros durante a semana que precedeu o teste.

**Figura 2.** O efeito de uma dieta diminuída (5 vezes) no conteúdo de vitamina K, por 4 dias consecutivos nos valores dos INRs, em diferentes intervalos de tempo.

**Figura 3.** O efeito de uma dieta aumentada (5 vezes) no conteúdo de vitamina K, por 4 dias consecutivos nos valores dos INRs, em diferentes intervalos de tempo.

**Figura 4.** Percentual de variação do INR após a diminuição de 5 vezes no conteúdo de vitamina K da dieta, estratificado de acordo com o consumo médio habitual de ingestão desta vitamina.

**Figura 5.** Percentual de variação do INR após o aumento de 5 vezes no conteúdo de vitamina K da dieta, estratificado de acordo com o consumo médio habitual de ingestão desta vitamina.

**Role of Dietary Vitamin K Intake on Chronic Oral Anticoagulation:  
Prospective Evidence from Observational and Randomized Data**

Viviane M. F. Franco, MSc  
Carisi A. Polanczyk, MD ScD  
Nadine Clausell, MD PhD  
Luis E. Rohde, MD ScD

From the Cardiovascular Division, *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* and  
Cardiovascular Post-Graduation Program, School of Medicine from Rio Grande do Sul  
Federal University (UFRGS), Brazil. Supported in part by grants from *Fundo de Incentivo  
a Pesquisa (FIPE-HCPA)*.

**Word Count:** words

**Address for correspondence:**

Luis E. Rohde MD, ScD  
Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350, Sala 2061  
Porto Alegre, RS, Brazil 90035-003  
Phone/Fax (51) 33307558  
E-mail: lerohde@zaz.com.br



## ABSTRACT

**Background.** Although several case reports suggest a potential association between vitamin K intake and coagulation instability, the clinical impact of different amounts of vitamin K intake on chronic oral anticoagulation has never been prospectively established.

**Methods.** Clinical characteristics and semi-quantitative queries on vitamin K intake were prospectively evaluated in 230 outpatients' visits in an anticoagulation clinic (observational protocol). Twelve stable chronically anticoagulated outpatients underwent a randomized crossover trial of 4-day in-hospital dietary intervention of 5-fold increase and 5-fold decrease of baseline vitamin K intake (randomized protocol).

**Results.** Observational protocol: In univariate analysis, we identified a progressive and inverse statistically significant association between an aggregated score of vitamin K intake and different levels of anticoagulation. In multivariate logistic regression, dietary vitamin K intake was independently associated with both overcoagulation and undercoagulation, after adjustment for educational level, income, drug compliance, concurrent illness and clinical comorbidities. Randomized protocol: After the vitamin K depleted diet we observed a significant increase in INR values (from  $2.6 \pm 0.5$  to  $3.3 \pm 0.9$ ,  $p = 0.005$ ; from baseline to day 7), while after the 4-day enriched diet we identified a significant and earlier decrease in INRs (from  $3.1 \pm 0.8$  to  $2.8 \pm 0.6$ ,  $p = 0.035$ ; from baseline to day 4). The effect of vitamin K intake on INR variation was particularly influenced by the average baseline intake.

**Conclusions.** Our prospective data strengthen the concept that the vitamin K-coumarin interaction is in fact operative and clinically relevant, and must be acknowledged as a major independent factor that interferes with anticoagulation stability.

## INTRODUCTION

Although chronic oral anticoagulation is recommended for prevention of thromboembolism in several conditions (1), its effectiveness in clinical practice is limited. International normalized ratios (INRs) outside the therapeutic range are exceedingly common in outpatient's anticoagulation clinics (2,3), despite major efforts from clinicians, nurses and pharmacists to meticulously adjust drug dosages and educate patients. Intra-individual fluctuations may explain in part such erratic behavior, but several predictable factors are also responsible for anticoagulation instability. Previous studies have identified clinical markers for excessive warfarin anticoagulation, including use of new medications, particularly analgesics and antipyretics, arbitrary increase use of warfarin and concurrent clinical comorbidities (4,5). Changes in food intake and alcohol consumption have also been implicated in anticoagulation instability in several reports, but with inconsistent results (6,7,8).

The role of dietary vitamin K intake on chronic oral anticoagulation has been proposed for more than 30 years (9). Although several coagulation factors depend on vitamin K for carboxylation of specific proteins, the clinical impact of vitamin K intake on anticoagulation stability to date is mostly based on anecdotal case reports and case series (9-16). In these uncontrolled studies, extreme fluctuations of intake were associated with catastrophic bleeding or thrombotic events, and indirectly associated to changes in coagulation times. Few prospective observational reports and no controlled studies were specifically delineated to evaluate the effect of different amounts of vitamin K intake on prothrombin time. In the present study, we provide prospective evidence from

observational and randomized data of the role of dietary vitamin K on chronic oral anticoagulation.

## **METHODS**

**Observational Protocol:** All patients that were referred to the outpatients anticoagulation clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre were invited to participate in this protocol. Before each visit, all subjects were interviewed by a trained nutritionist to evaluate the ingestion of vitamin K-rich food. For the observational protocol, vitamin K was qualitatively assessed with 2 screening questionnaires (4). The first evaluation asked about gross changes in diet over the past week (eating more, less, or the same as usual). The second evaluation asked patients to contrast their usual consumption of eleven specific vitamin K-rich food (spinach, broccoli, cabbage, lettuce, green pea, watercress, spring greens, green teas, cauliflower, liver and other greens) with the intake of the same items during the week preceding their prothrombin time test. An aggregate score was also created based on vitamin K intake on the preceding week: a value of 1 was assigned for each food item consumed more than usual, a value of 0 for each food item consumed approximately at the same amount, and a value of -1 for each food item consumed less than usual. Scores could range from -11 to +11, indicating extreme decrease or increase in total vitamin K ingestion, respectively. Data on alcohol intake, new drugs, clinical comorbidities (fever, diarrhea, malignant disease), recent hospitalizations, compliance with anticoagulation drugs and social-demographic variables were also recorded.

**Randomized Protocol:** Patients from the outpatients' anticoagulation clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre were also invited to participate in this protocol, if anticoagulation parameters were stable and within the therapeutic range in two separate prothrombin tests at least one week apart. Patients could be eligible for the protocol

irrespective of the specific indication for chronic oral anticoagulation. Subjects that agreed to participate were interviewed with a standard 3-day food diary (17) to assess their usual vitamin K intake. Based on the individual intake, each patient was randomized on a crossover design to an enriched vitamin K diet or a depleted vitamin K diet for 4 consecutive days. These diets were calculated to provide a 5-fold increase or decrease in the amount of dietary vitamin K, respectively. Diets included breakfast, lunch and dinner and were individually prepared by a registered nutritionist (V.F.). Patients were instructed to avoid ingestion of any additional food other than the pre-defined diet, and if any supplementary food was consumed they were oriented to register in food diaries. Meals were administered inside the hospital and witnessed by one investigator to assure compliance. Intervention protocols (enriched and depleted vitamin K) were separated by a one- to two-week washout period, to avoid crossover influences of vitamin K intake on anticoagulation parameters. Blood samples were drawn for INR testing on day 0 (before the first meal), day 4 and day 7 for each period of intervention. Patients were instructed to take the oral anticoagulation drug always at the same time of the day (6:00 p.m.). Patients were excluded from the study if new drugs had to be administered during the periods of diet, any intervening illness occurred or arbitrary increases or decreases of the anticoagulation medications were identified.

**Data analysis:** Continuous variables with normal distribution were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. For the observational protocol, patients with INR value greater than 4.0 or lower than 2.0 were considered outside the therapeutic range for statistical analysis. Univariate differences between clinical variables and INR values or groups were analyzed using the chi-square test and Fisher's Exact test for categorical variables and a t-test or Wilcoxon test for continuous variables. Analysis of variance was used to evaluate the association of the aggregated score of vitamin K intake and different levels of INR.

Multivariate logistic regression was also performed to determine independent predictors of patients with INRs outside the therapeutic range (overcoagulated or undercoagulated), including as potential predictors age, educational level, income, use of new drugs, clinical comorbidities, concurrent illness (fever, diarrhea, malignant disease), recent hospitalizations, compliance with anticoagulation drugs and the vitamin K intake score. For the randomized protocol, INR values from different time intervals after the dietary intervention were compared using analysis of variance for repeated measures (MANOVA), corrected for multiple comparisons by the Bonferroni testing. A two-sided p value less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

**Observational protocol:** From September 2000 to December 2001, a total of 230 outpatient visits were evaluated from 39 patients (5.9 visits per patient) on chronic oral anticoagulation. Clinical characteristics of these subjects are described on Table 1. As expected, the main indications for anticoagulation were previous valvular heart replacement with metallic prosthesis and chronic atrial fibrillation. The most common comorbid conditions in this cohort were systemic arterial hypertension (38%), ischemic heart disease (18%), diabetes (13%), dyslipidemia (10%) and chronic obstructive pulmonary disease (8%). Overall, inadequate anticoagulation ( $2.0 > \text{INR} > 4.0$ ) was present in approximately 38% of visits.

Univariate predictors of under- and overcoagulation: Table 2 describes clinical characteristics of patients according to INR groups. Educational level, income, length of chronic anticoagulation, drug compliance and type of coumarin derivative were not predictive of either undercoagulation or overcoagulation. However, patients with a higher

Charlson comorbidity index were more likely to be undercoagulated than patients with less comorbid conditions, with borderline statistical significance. Also, use of new drugs in the last two weeks indicated a group of patients that were less likely to be undercoagulated.

Vitamin K rich food and INR values: Among patients with INRs lower than 2, we identified several trends for ingestion of more vitamin K-rich foods during the week preceding the prothrombin test, particularly lettuce, spring greens and other greens (all p values  $\leq 0.05$  for these items). Similarly, among those with INR greater than 4, there was a tendency to eat less food items rich in vitamin K during the week before testing (p values  $\leq 0.05$  for the same three food items).

Analysis using the aggregated ingestion score reinforced the association between vitamin K intake and chronic anticoagulation instability. We observed an inverse and progressive association between the vitamin K score and five different levels of anticoagulation (Figure 1). In multivariate logistic regression adjusted for several clinical characteristics (see methods), the only variable that remained associated with an INR greater than 4 was the aggregated score of vitamin K intake (OR 1.15, 95% CI 1.01-1.3, p=0.04). In analysis for undercoagulated patients, the Charlson comorbidity index (OR 0.65, 95% CI 0.45-0.95, p=0.03), use of new drugs (OR 2.8, 95% CI 1.2-6.4, p=0.02) and the aggregated score of vitamin K intake (OR 0.65, 95% CI 0.79-0.99, p=0.04) remained associated with INRs lower than 2.0.

**Randomized protocol:** For the randomized protocol, 13 stable anticoagulated patients (5 men,  $58 \pm 10$  years) agreed to undergo the crossover dietary interventions. One patient did not complete the protocol because of non-compliance with the anticoagulation drug and was not included in the analysis, as *a priori* defined. All remaining 12 patients

(except one) tolerated well both enriched and depleted vitamin K protocols, with adequate compliance and without developing any clinically relevant events. In one patient, after the first intervention (enriched vitamin K diet) and the wash-out period, the INR preceding the depleted vitamin K diet was over 4 and the protocol was aborted.

Mean baseline vitamin K intake evaluated by 3-day food diaries applied immediately before the intervention was  $118 \pm 51$   $\mu\text{g}/\text{day}$  (ranging from 18 to 211  $\mu\text{g}/\text{day}$ ). The enriched vitamin K diet achieved  $591 \pm 257$   $\mu\text{g}/\text{day}$  of intake (ranging from 88 to 1057  $\mu\text{g}/\text{day}$ ), and the depleted vitamin K diet achieved  $26 \pm 8$   $\mu\text{g}/\text{day}$  of intake (ranging from 16 to 42  $\mu\text{g}/\text{day}$ ). The absolute difference in vitamin K content after the enriched diet represented an increment of  $473 \pm 206$   $\mu\text{g}/\text{day}$ , while the absolute difference in vitamin K content after the depleted diet was a decrease of  $102 \pm 34$   $\mu\text{g}/\text{day}$ .

Figures 2 and 3 illustrates the effect of a depleted and an enriched vitamin K diet for 4 consecutive days on INR values after different time intervals. After the depleted diet we observed a progressive increase in INRs that reached statistical significance after day 7 (from  $2.6 \pm 0.5$  to  $3.3 \pm 0.9$ ,  $p = 0.03$ ; from baseline to day 7), while after the enriched diet we identified a significant and earlier decrease in INRs (from  $3.1 \pm 0.8$  to  $2.8 \pm 0.6$ ,  $p = 0.03$ ; from baseline to day 4). The effect of vitamin K intake on INR fluctuation was particularly influenced by the average baseline consumption. Notably, patients that were allocated to the depleted vitamin K diet and were taking less than 100  $\mu\text{g}/\text{day}$  of vitamin K were less predisposed to changes in INR than patients taking greater amounts of the vitamin (Figure 4 and 5).

## DISCUSSION

Chronic oral anticoagulation is the standard therapeutic strategy to prevent thromboembolism in several clinical conditions (1,2). However, as demonstrated in this and in many other reports (3-5), achieving anticoagulation stability is a time-consuming process and a rather frustrating clinical goal. In our cohort, as much as 38% of patients were outside a broad therapeutic range even when managed in a specialized clinic in a tertiary university hospital. Therefore, identifying amenable factors that predict over- or undercoagulation could help decrease the risks of bleeding or thrombosis in clinical practice. In our observational protocol, we demonstrated that changes in vitamin K-rich food intake were the most important factor related to INR fluctuation, independently from several other clinical and comorbid conditions. In addition, we also demonstrated in a crossover randomized protocol that an enriched or a depleted vitamin K diet significantly altered the prothrombin time in a group of patients with heterogeneous baseline intake.

The theoretical bases for drug-nutrient interactions with coumarin derivatives are convincingly established, particularly with respect to vitamin K (8,18). Six vitamin K dependent proteins (prothrombin, factors VII, IX, X protein C and S) have well-defined roles in the regulation of blood coagulation (19). Vitamin K functions as an essential cofactor for the conversion of specific glutamic acid residues to  $\gamma$ -carboxyglutamic acid in these proteins. Oral coumarin drugs exert their anticoagulant effect antagonizing the metabolism of vitamin K, which results in failure to synthesize carboxyglutamic acid. The major sources of dietary vitamin K in commonly consumed foods comes from dark-green or deep-yellow leafy vegetables (20-24), although small but significant amounts are also present in other food items. In addition to diet, another potential source of vitamin K is the



bacterial flora in the jejunum and ileum, although the relative contribution of bacterial synthesis to vitamin K nutriture is still debatable and controversial (25).

Udall's study in 1965 was pioneer to evaluate the interference of dietary vitamin K in coagulation parameters. He demonstrated a minimal but statistically significant increase in prothrombin time from 14.8 to 16 seconds in 10 healthy subjects that were fed a diet essentially free of vitamin K. In his report, one anticoagulated patient showed sharp increases in prothrombin time in response to the same vitamin K-free diet that were antagonized by a rich vitamin K diet or a small intravenous dose of phytonadione (9). Afterwards, several case reports also illustrated the potential association between vitamin K intake and coagulation instability, based on a putative dietary vitamin K-coumarin interaction. Although these reports (6,10-16) clearly point out for the influence of dietary vitamin K on coagulation patterns, they are intrinsically limited by small sample sizes and design flaws. Most of these findings are based on case reports describing extreme variations on nutrients intake usually associated with weight-loss diets, or involving patients with severe systemic diseases that were not actually taking oral anticoagulant medications. Our results extend previous findings, as we prospectively demonstrated that changes in vitamin K intake are independently and directly associated with INR instability. Furthermore, estimating average daily intake may be clinically relevant to appraise the impact of individual responses to changes in dietary vitamin K. Fortuitous drops in ingestion can be much more harmful if the patients' average intake is high (notably greater than 100 µg/day), potentially leading to changes in coagulation time to values outside the therapeutic range. The earlier effect of the enriched diet on INR, already observed at day 4 during this protocol, can be attributed to the fact that a 5-fold increase in vitamin K translate in a much greater absolute variation in mcg/day than a 5-fold decrease.

Although estimates of daily vitamin K intake in the US population varies substantially between studies (23), recent reports indicate that in specific age groups phylloquinone intake may be below the current RDA, particularly among young adults (26). Booth *et al* point out that recommendations for dietary intake of vitamin K1 in current guides for chronic oral anticoagulant therapy have often been misinterpreted as dietary restrictions of vitamin K-rich foods, which is commonly advocated by many physicians in clinical practice (27). The role of constant dietary vitamin K1 content was explored by Sorano *et al* who evaluated 20 poorly controlled anticoagulated patients that were randomized to a diet with a controlled vitamin K1 content or no dietary restriction (28). Subjects allocated to the specific diet had a much higher percentage of prothrombin times within the therapeutic range. A recent report also indicates that there is great variation in the overall knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions among healthcare providers (29). All these findings reinforce the concept that the vitamin K1-coumarin interaction is in fact operative and clinically relevant in medical practice, and must be acknowledged as a major and independent factor that interferes with anticoagulation stability.

**Limitations.** Assessment of dietary phylloquinone in our protocols lacked the precision to estimate intake in the  $\mu\text{g}/\text{day}$  range. In our observational protocol, a semi-quantitative approach was intentionally used in order to simplify the clinical applicability of our findings. Estimates of dietary vitamin K have been performed using 24-hour recall, 2-day diet records (16) as well as 14-day food diaries (27). For the randomized protocol, the rationale to evaluate vitamin K intake using a 3-day diary was that this time interval could reveal more precisely early influences of dietary factors on the baseline prothrombin test. Although we allowed a one- to two- week washout period between the protocols (enriched

and depleted) to minimize carryover influences, we cannot assure that such interference has not occurred. Even so, we believe that minimal carryover influences would not demise the findings described in this analysis, as the protocols were randomized and we observed consistent opposite responses after each intervention.

**Conclusions and clinical implications.** Achieving chronic oral anticoagulation stability over time is a challenging goal, because minor clinical changes may substantially interfere with coumarins' pharmacokinetics and pharmacodynamics. Our findings indicate that changes in dietary vitamin K intake plays a major and independent role in INR fluctuation in clinical practice. Estimation of average vitamin K intake and maintaining stability in levels just above the RDA (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) may be one of the key aspects for a successful long-term anticoagulation.

## REFERENCES

- 1- Consensus Guideline for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. *Ann Pharmac* 1997;31:604-15.
- 2- Ansell JE. Anticoagulation management clinics for the outpatient control of oral anticoagulants. *Curr Opin Pulm Med* 2008;4:215-9.
- 3- Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Andenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
- 4- Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-62.
- 5- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Int Med* 1994;120:897-902.

- 6- Chow WH, Chow TC, Tse TM, Tai YT, Lee WT. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad Med J* 1990;66:855-57.
- 7- O'Reilly RA. Lack of effect of mealtime wine on the hypoprothrombinemia of oral anticoagulants. *Am J Med Sci* 1979;277:189-94.
- 8- Wells PS, Holbrook AM, Crowther RN, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.
- 9- Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965;194:127-29.
- 10- Colvin BT, Lloyd MJ. Severe coagulation defect due to a dietary deficiency of vitamin K. *J Clin Pathol* 1977;30:1147-48.
- 11- Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch Intern Med* 1981;141:507-09.
- 12- Hogan RP. Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. *JAMA* 1983;249:2679-80.
- 13- Kenpin SJ. Warfarin resistance caused by broccoli. *N Engl J Med* 1983;308:1229-30.
- 14- Walker FB. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1984;144:2089-90.
- 15- Kalra PA, Cooklin M, Wood G, O'Shea GM, Holmes AM. Dietary modification as cause of anticoagulation instability. *Lancet* 1988;2:803.
- 16- Blickstein D, Shaklai M, Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. *Lancet* 1991;337:914-15.
- 17- Booth SL, Pennington JAT, Sadowski JA. Food sources and dietary intakes of vitamin-K-1 (phylloquinone) in the American diet: data from the FDA Total Diet Study. *J Am Diet Assoc* 1996;96:149-54.

- 18- Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:580-84.
- 19- Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-34.
- 20- Parish DB. Determination of vitamin K in foods: a review. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr* 1980;13:337-52.
- 21- 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.
- 22- Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-88.
- 23- Booth SL, Sadowski JA, Pennington JAT. The phylloquinone (vitamin K1) content of foods in the United States-Food Drug Administration's Total Diet Study. *J Agric Food Chem* 1995;43:1574-79.
- 24- Fletcher DC. Do clotting factors in vitamin K-rich vegetables hinder anticoagulant therapy? *JAMA* 1977;237:1871.
- 25- Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Ann Rev Nutr* 1995;15:399-417.
- 26- 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;99:1072-76.
- 27- 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;77:504-09.
- 28- 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.

29-Couris RR, Tataronis GC, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nut* 2000;19:439-45.

Table 1. Clinical characteristics of outpatients on chronic oral anticoagulation

Variable	
Visits, n	230
Age, mean±sd	58 ± 14
INR, mean±sd	2.7 ± 1.0
INR < 2.0, n (%)	63 (28)
2.0 < INR < 4.0, n (%)	143 (62)
INR > 4.0, n (%)	24 (10)
Indication for anticoagulation	
Metallic valvular prosthesis, n (%)	105 (46)
Isolated chronic atrial fibrillation, n (%)	55 (24)
Chronic atrial fibrillation and metallic prosthesis, n (%)	38 (16)
Cerebrovascular disease, n (%)	9 (4)
Other*, n (%)	23 (10)
Smoking	
No smoking	72 (31)
Past smoking	147 (64)
Current smoking	11 (5)
Length of chronic oral anticoagulation	
1 – 3 months	6 (3)
3 – 6 months	12 (5)
6 – 12 months	39 (17)
> 12 months	173 (75)
Anticoagulation drug	
Warfarin, n (%)	125 (54)
Phenprocoumon, n (%)	105 (46)

INR – international normalized ratio, \* pulmonary embolism, deep vein thrombosis, congestive heart failure

Table 2. Clinical characteristics of patients according to different INR levels \*

Clinical characteristics	INR groups			
	INR<2 N = 63	INR>2 N = 167	INR<4 N = 206	INR>4 N = 24
<b>Education level</b>				
Illiterate or elementary school education	46 (73)	122 (73)	150 (73)	18 (75)
Educated	17 (27)	45 (27)	56 (27)	6 (25)
<b>Income</b>				
At least two minimum wages	53 (87)	144 (87)	177 (87)	20 (83)
Greater than two minimum wages	8 (13)	22 (13)	26 (13)	4 (17)
<b>Length of chronic oral anticoagulation</b>				
1 – 3 months	1 (2)	5 (3)	4 (2)	2 (8)
3 – 6 months	4 (6)	8 (5)	11(5)	1 (4)
6 – 12 months	13 (21)	26 (15)	34 (17)	5 (21)
> 12 months	45 (71)	128 (77)	157 (76)	16 (67)
<b>Concomitant Medication</b>				
Number of prescription medication ‡	3.3 ± 1.5	3.1 ± 1.5	3.3 ± 1.5	3.3 ± 1.6
Analgesic/antipyretic use	4 (6)	28 (17) †	28 (14)	4 (17)
Any new drug	10 (16)	50 (30) †	53 (26)	7 (29)
<b>Concurrent illness</b>				
Acute diarrhea	4 (6)	10 (6)	13 (6)	1 (4)
Fever	5 (8)	10 (6)	14 (7)	1 (4)
Recent hospitalization	6 (4)	4 (6)	9 (4)	1 (4)
Any of the above	10 (16)	22 (13)	30 (15)	2 (8)
Charlson Comorbidity Index ‡	0.57± 0.7	0.8± 0.8 †	0.6 ± 0.7	0.7 ± 1.1
Charlson Comorbidity Index ≥ 2	14 (8)	11 (18) †	20 (10)	5 (21)
<b>Compliance with anticoagulation</b>				
Received dose less than prescribed	4 (6)	10 (6)	12 (6)	2 (8)
<b>Anticoagulation drug</b>				
Warfarin, n (%)	37 (57)	88 (53)	12 (50)	113 (55)
Phenprocumon, n (%)	26 (43)	79 (47)	12 (50)	93 (45)

\* unless noted data expressed as number (percentage) and p values > 0.10; † p ≤ 0.05;

‡ expressed as mean ± standard deviation; INR – international normalized ratio.













## FIGURE LEGENDS

**Figure 1.** Vitamin K intake score according to different levels of anticoagulation. A score of 0 (zero) indicates stability in intake, a positive score indicates greater vitamin K intake and a negative score indicates lower vitamin K intake. Scores were based on queries contrasting usual consumption of eleven specific vitamin K-rich food with the intake of the same items during the week preceding the prothrombin time test. Area inside the dotted lines delineates anticoagulation therapeutic range. Observe the inverse and progressive association between the vitamin K intake score and different levels of anticoagulation.

**Figure 2.** Effect of 5-fold depleted vitamin K diet for 4 consecutive days on INRs at different time intervals.

**Figure 3.** Effect of 5-fold enriched vitamin K diet for 4 consecutive days on INRs at different time intervals.

**Figure 4.** Percentage variation of INR after a 5-fold depleted vitamin K diet, stratified according to the average baseline vitamin K intake.

**Figure 5.** Percentage variation of INR after a 5-fold enriched vitamin K diet, stratified according to the average baseline vitamin K intake

## ANEXO 1

### 8.1. TERMO DE CONSENTIMENTO

*Projeto: Efeito da vitamina K da dieta em parâmetros da anticoagulação oral*

Nós gostaríamos de convidá-lo para participar de um estudo. Este estudo coletará e analisará informações médicas e nutricionais de pacientes em acompanhamento no Hospital de Clínicas e fazendo uso de remédios que afinam o sangue (anticoagulantes). Como o(a) Sr.(a) tem um problema de saúde que requer o uso desses remédios, o(a) Sr(a) está sendo convidado para participar deste estudo. O Hospital tem experiência com o atendimento deste tipo de paciente, mas o Serviço de Cardiologia está desenvolvendo este estudo por que existem poucas informações sobre o efeito da quantidade de vitamina K ingerida e sua interferência com o tempo de protrombina (TP) no sangue, em pacientes que usam remédios anticoagulantes.

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. Num próximo momento, o Sr(a) receberá deste hospital, durante 4 dias, refeições de almoço, jantar e café da manhã. As refeições deverão ser realizadas no refeitório deste hospital. Todas as refeições serão fornecidas pelo Serviço de Nutrição deste Hospital. Nesses dias serão efetuadas 3 coletas de sangue para a avaliação do tempo de protrombina (TP). Este protocolo será repetido após 1 semana de intervalo.

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.

Dada a dificuldade de comparecer várias vezes neste hospital, estaremos fornecendo vales transporte para cada participante. O risco deste estudo é muito pequeno. Se a dieta tiver um efeito na anticoagulação, seu sangue pode ficar um pouco mais fino (risco de sangramentos) ou um pouco mais grosso (risco de trombozes), alterando os níveis de anticoagulação. É improvável que isto ocorra, mas os exames coletados serão avaliados diariamente por um médico e, caso seja necessário, o estudo será interrompido. O (a) Sr(a) tem direito de recusar em participar e sua decisão não influenciará em nada o seu atendimento aqui no Hospital de Clínicas. O seu cuidado aqui no Hospital 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 das refeições que farei no Hospital. Também me foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a privacidade dos dados obtidos na pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

## 8.2. FICHA DE ANTICOAGULAÇÃO II

Nome : N° do Paciente:  
Registro: Data de nascimento:  
Endereço completo:  
Telefone para contato: Tel.2:  
Atividade profissional:  
Escolaridade:  
( ) analfabeto 1º grau ( ) completo 2º grau ( ) completo 3º grau ( ) completo  
( ) incompleto ( ) incompleto ( ) incompleto

Renda mensal do paciente	Renda Mensal da família
( ) menos de 1 salário mínimo	( ) menos de 1 salário mínimo
( ) 1 salário mínimo	( ) 1 salário mínimo
( ) 1-3 salários mínimos	( ) 1-3 salários mínimos
( ) 3-6 salários mínimos	( ) 3-6 salários mínimos
( ) 6-10 salários mínimos	( ) 6-10 salários mínimos
( ) mais de 10 salários mínimos	( ) mais de 10 salários mínimos

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)			
( ) DPOC	( ) Neo metastático	( ) D.tecido conjuntivo	( ) Demência
( ) Doença renal	( ) D. hepática leve	( ) D. hepática mod./severa	( ) SIDA
( ) Hemiplegia	( ) Doença péptica	( ) Linfoma/Leucemia	
( ) DM com lesão em órgão alvo			
Outras: _____			

Tempo de anticoagulação aproximado:

- ( ) 1-3 meses ( ) 3-6 meses ( ) 6-12 meses ( ) mais de 1 ano

Data de início do uso do anticoagulante: \_\_\_\_/\_\_\_\_



Drogas que potencializam o efeito do warfarin:	
<b>ANTIBIÓTICOS</b> Cotrimoxale Eritromicina Isoniazida Fluconazone Miconazole Metronidazole  Ciprofloxacina Itraconazole Tetraciclina <b>CARDIOLÓGICOS</b> Amiodarona Clofibrato Propafenona Propranolol Quinidina Simvastatina Dextropropoxifeno	<b>ANALGÉSICOS/ANTI-INFLAMATÓRIOS</b> Ácido acetilsalisílico Sulfinpirazona Fenilbutazona Piroxicano Acetaminofeno <b>OUTROS</b> Cimetidina Omeprazole Álcool (com hepatopatia presente) Hidrato de cloral  Disulfiram Feniltoína Tamoxifeno Esteróides anabólicos Vacinas para o vírus influenza
Drogas que inibem o efeito do Warfarin	
Nafcilina Dicloxacilina Rifampicina Griseofulvina Colestiramina	Barbituratos Carbamazepina Clordiazepóxido Sucralfato

**Outras drogas de uso associado:**

Uso crônico:

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ :

---

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ :

---

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ :

---

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ :

---

Uso novo (nas últimas 2 semanas)\*:

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ :

---

( ) antibióticos:

( ) analgésicos/ anti-inflamatórios:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_:

( ) antibióticos:

( ) analgésicos /anti-inflamatórios:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_:

( ) antibióticos:

( ) analgésicos/ anti-inflamatórios:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_:

( ) antibióticos:

( ) analgésicos/ anti inflamatórios:

**\*registrar doses e duração de administração inclusive.**

Hospitalização recente:

Sim Quando? \_\_\_\_\_

Não

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

Febre nas últimas duas semanas:

Sim Causa ? \_\_\_\_\_

Não

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

Quadro de diarreia nas últimas duas semanas:

Sim Causa ? \_\_\_\_\_

Não

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

### **Conhecimento e aderência do paciente**

Você esqueceu de tomar o anticoagulante oral (remédio para afinar o sangue) alguma vez na última semana?

Sim Quantas vezes?

Não

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
( )  
( )

No último mês ?

Sim Quantas vezes?

Não

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

Desde que começou a usar esse tipo de remédio?

Sim Quantas vezes?

Não

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

Por dificuldade financeira para comprar esse tipo de remédio?

Sim Quantas vezes por mês?

Não

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

Você já tomou o anticoagulante oral em quantidade maior que a recomendada?

Sim Quantas vezes?

Não

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

( )  
( )

Outras observações:

---

Dieta – hábitos

Você mudou sua dieta na última semana:

	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>
Comeu em maior quantidade	( )	( )	( )	( )
Comeu em menor quantidade	( )	( )	( )	( )
Não modificou a quantidade	( )	( )	( )	( )

Em relação a sua alimentação habitual , na última semana você:

Comeu mais: > ( ) Comeu menos: < ( ) manteve: = ( )

	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>
Alface	( )	( )	( )	( )
Agrião	( )	( )	( )	( )
Brócoli	( )	( )	( )	( )
Couve	( )	( )	( )	( )
Couve-flor	( )	( )	( )	( )
Ervilhas	( )	( )	( )	( )
Espinafre	( )	( )	( )	( )
Repolho	( )	( )	( )	( )
Chás verdes	( )	( )	( )	( )
Fígado	( )	( )	( )	( )
Outros vegetais	( )	( )	( )	( )

Você ingere bebidas alcoólicas (uma medida/dose) em que quantidade:

	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>
Nunca ( )	( )	( )	( )	( )
1 dose por semana ( )	( )	( )	( )	( )
2 doses por semana ( )	( )	( )	( )	( )
3 doses por semana ( )	( )	( )	( )	( )
4 doses por semana ( )	( )	( )	( )	( )
2 doses por dia ( )	( )	( )	( )	( )
Mais de 2 doses por dia ( )	( )	( )	( )	( )

\*uma medida/dose: uma cerveja, um copo de cachaça, 2 cálices de vinho, uma dose de uísque

Tabagismo:

	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>	<u>    /    </u>
Nunca ( )	( )	( )	( )	( )
Passado ( )	( )	( )	( )	( )
Presente Quantas carteiras/dia?( )	( )	( )	( )	( )

INR:

DATA:

DOSE PRESCRITA ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ): \_\_\_\_\_

DOSE UTILIZADA: \_\_\_\_\_

ANTICOAGULANTE: \_\_\_\_\_

INR:

DATA:

DOSE PRESCRITA ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ): \_\_\_\_\_

DOSE UTILIZADA: \_\_\_\_\_

ANTICOAGULANTE: \_\_\_\_\_

INR: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_  
DOSE PRESCRITA ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ): \_\_\_\_\_  
DOSE UTILIZADA: \_\_\_\_\_  
ANTICOAGULANTE: \_\_\_\_\_

INR: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_  
DOSE PRESCRITA ( \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ ): \_\_\_\_\_  
DOSE UTILIZADA: \_\_\_\_\_  
ANTICOAGULANTE: \_\_\_\_\_