

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Graduação em Nutrição

PRICCILA ZUCHINALI

**Consumo de Vitamina K da Dieta e Estabilidade da Anticoagulação
Oral Crônica com Cumarínicos: Evidências Derivadas de Ensaio
Clínico**

Porto Alegre, 2010

PRICCILA ZUCHINALI

**Consumo de Vitamina K da Dieta e Estabilidade da Anticoagulação
Oral Crônica com Cumarínicos: Evidências Derivadas de Ensaio
Clínico**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Nutricionista à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ingrid Dalira Schweigert Perry

Porto Alegre, 2010

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pela educação e estrutura que sempre se esforçaram para nos proporcionar, pelo amor e apoio intermináveis.

À minha família, pela torcida de sempre e pelo reconhecimento à cada conquista.

À nutricionista Gabriela Souza, pela oportunidade de vivenciar uma experiência enriquecedora, por sempre me motivar e sempre me orientar nos trabalhos realizados dentro do grupo de insuficiência cardíaca e por ser um exemplo de profissional.

Ao meu orientador Professor Dr. Luis Eduardo Rohde, pela confiança, excelente orientação e aprendizado ao longo de todo o processo do trabalho de conclusão.

À minha co-orientadora, professora Ingrid Perry, por ter me acolhido e me guiado quando precisei e por estar sempre disposta a ajudar.

Ao grupo de insuficiência cardíaca, pelo espaço e pelas oportunidades dados à nutrição dentro do grupo, por acreditarem e confiarem no nosso trabalho, pela convivência e pelo aprendizado adquirido.

À minha colega e amiga Fernanda Donner Alves, pela parceria nos estudos, no grupo de insuficiência cardíaca, nos estágios, na faculdade e futuramente no mestrado.

Às minhas colegas por compartilharem comigo as experiências da graduação.

À enfermeira Prof. Dra. Eneida Rabelo pela ajuda com as análises e com o artigo.

À enfermeira Michelli Assis, por ter realizado uma pesquisa de qualidade e disponibilizar os dados para realização do meu trabalho de conclusão.

Aos meus amigos pelo apoio e pela compreensão.

RESUMO

Introdução: Terapia com anticoagulantes orais tem sido amplamente utilizada em prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos em diversas condições cardiovasculares. O consumo de vitamina K parece ser um dos fatores centrais que influenciam na estabilidade do tratamento com cumarínicos. Poucos estudos até o momento buscaram estudar a relação entre quantidades específicas de vitamina K na dieta e a estabilidade da anticoagulação oral crônica com cumarínicos.

Objetivos: Este estudo teve por objetivo avaliar a relação entre o consumo de vitamina K da dieta e a estabilidade do RNI (razão normalizada internacional do tempo de protrombina).

Métodos Realizamos subanálise de ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes do ambulatório de anticoagulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com dados de RNI e consumo de vitamina K no momento de entrada no estudo, em 15, 30, 60 e 90 dias após a randomização. Paciente foi considerado estável quando coeficiente de variação (CV) do RNI foi menor ou igual a 10%. Avaliação semiquantitativa do consumo de vitamina K foi derivado de questionário de frequência alimentar, criando-se escore de consumo, onde os alimentos foram pontuados conforme o conteúdo de vitamina K.

Resultados: Estudamos 132 pacientes com 57 ± 13 anos (55% homens) e indicação de anticoagulação por prótese valvular mecânica (58%) ou fibrilação atrial (35%). Foram encontrados 23 (17,4%) pacientes com anticoagulação estável, homogeneamente distribuídos nos 2 grupos (intervenção e controle) do ensaio clínico original. Os pacientes classificados como de anticoagulação estável e não

estável apresentavam características clínicas semelhantes entre si, no diz respeito à idade, sexo, comorbidades clínicas, escolaridade, indicações para anticoagulação, RNI basal e dose basal de anticoagulantes. A média de consumo de vitamina K ao longo de todo tempo de seguimento para os pacientes estáveis foi significativamente menor do que para os pacientes não estáveis. Os pacientes com CV do RNI > 10% apresentaram também escores de consumo de vitamina K mais elevados no momento de 30 dias após a randomização ($P < 0,05$).

Conclusão: Nossos achados sugerem que pacientes com anticoagulação estável têm consumo de vitamina K menor do que pacientes instáveis.

Palavras-chave: vitamina K, varfarina, consumo alimentar, anticoagulantes

ABSTRACT

Introduction: Oral anticoagulation therapy has been extensively used in primary and secondary prevention of thromboembolic events in several cardiovascular conditions. Dietary vitamin K intake has been considered a major factor that influences the stability of oral anticoagulant treatment. Few studies have evaluated the relationship between specific amounts of dietary vitamin K intake and stability of chronic oral anticoagulation.

Objectives: This study was planned to assess the relationship between dietary vitamin K intake and stability of INR (International Normalized Ratio of Prothrombin Time).

Methods: We performed a sub-analysis of a randomized clinical trial involving outpatients from the anticoagulation clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, with data from INR and vitamin K intake at baseline, 15, 30, 60 and 90 days after randomization. Patient was considered stable when the coefficient of variation (CV) of INR was less than 10%. Dietary vitamin K intake was assessed using a semi-quantitative food frequency questionnaire, creating a score of consumption, where foods were rated according to vitamin K content.

Results: We studied 132 patients with 57 ± 13 years (55% male) and in anticoagulation therapy for mechanical prosthetic valve (58%) or atrial fibrillation (35%). Twenty-three patients (17%) were considered with stable anticoagulation. Stable and unstable patients were clinically similar, with no significant differences in age, gender, clinical comorbidities, anticoagulation indication, basal RNI e doses of anticoagulants. The vitamin K dietary score over the entire follow-up for stable

patients was considerably lower than that for unstable patients ($p=0,047$). Patients with CV of INR > 10% had scores of vitamin K intake higher at 15 and 30 days after randomization ($P <0.05$).

Conclusion: Our findings suggest that dietary vitamin K intake is lower in patients with stable anticoagulation than in patients with unstable anticoagulation therapy.

Keywords: vitamin K, warfarin, food consumption, anticoagulants

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	9
1.1 ANTICOAGULAÇÃO.....	10
1.2 MECANISMOS DE AÇÃO E MONITORAMENTO.....	12
1.3 VITAMINA K.....	15
1.3.1 Metabolismo da vitamina K	16
1.3.2 Fontes alimentares de vitamina K e consumo populacional	18
1.3.3 Relação entre consumo de vitamina K e tratamento de anticoagulação	19
CAPÍTULO 2. JUSTIFICATIVA	21
2.1 JUSTIFICATIVA.....	22
2.2 OBJETIVO.....	22
CAPÍTULO 3. ARTIGO	23
CAPÍTULO 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE A – Questionário de Freqüência Alimentar	57
ANEXO A – Normas de submissão da revista “Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease”	60

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 ANTICOAGULAÇÃO

Anticoagulantes orais são muito utilizados na prática clínica para a prevenção e tratamento de pacientes com desordens tromboembólicas arteriais e venosas (HIRSH, 2001). As indicações mais comuns de seu uso são: fibrilação atrial, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, prótese de válvula, cardiomiopatia, infarto do miocárdio e isquemia (GAGE, 2004). O anticoagulante mais comumente utilizado é a varfarina. Apesar de amplamente utilizado, existem algumas contraindicações quanto ao uso de anticoagulantes orais, são elas:

- a) Sangramento ativo
- b) Dificuldade de controlar o RNI por problemas sócio-econômicos
- c) História de sangramento importante
- d) Neoplasias
- e) HAS descontrolada
- f) Gravidez
- g) Úlcera péptica ativa
- h) Trombocitopenia
- i) AVC hemorrágico recente
- j) Demência ou grave déficit cognitivo
- k) Alcoolismo
- l) Quedas freqüentes
- m) Cirurgia ou procedimento invasivo planejado
- n) Uso crônico de anti - inflamatórios não esteróides

O tratamento com anticoagulantes orais trata-se de um recurso muito efetivo na redução desses eventos, porém existe uma preocupação frequente quanto ao risco aumentado para sangramento a que estes pacientes possam estar sujeitos, particularmente pela dificuldade de manutenção do RNI (relação normatizada internacional) dentro de estreita faixa terapêutica (MONAGLE, 2008). Diversos fatores podem estar relacionados à instabilidade no tratamento com anticoagulante oral, como doenças associadas (ANSELL, 2008), interação com fatores da dieta

(ROMBOUTS, 2009) e uso concomitante de outros fármacos (PENNING-VAN BEEST, 2002). Neste sentido, mecanismos que permitam um melhor controle da anticoagulação poderiam beneficiar o paciente, diminuindo o número de complicações relacionadas a essa estratégia terapêutica.

O risco de eventos potencialmente mórbidos e fatais relacionados ao sangramento por uso de anticoagulantes orais já foi bastante documentado. Sabe-se que a terapia com anticoagulantes orais é superior à associação de antiplaquetários, como clopidogrel e aspirina, na prevenção de eventos vasculares, em pacientes com fibrilação atrial que apresentem fatores de risco para a ocorrência de acidente vascular encefálico (CONNOLLY, 2006). Entretanto, a literatura mostra que a incidência de hemorragia é duas vezes maior com o uso de anticoagulantes antagonistas da vitamina K (WHITE, 1999) sendo a taxa de eventos mais elevada durante os primeiros meses de terapia (FIHN, 1993; LANDEFELD, 1993; BEYTH, 2000; DOUKETIS, 2000; LINKINS, 2003; HYLEK, 2007). Com o propósito de um tratamento eficaz e seguro, as doses administradas a cada paciente devem ser ajustadas. Existe uma grande variação interindividual na resposta aos anticoagulantes, uma vez que a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento variam de acordo com o peso, a alimentação, o sexo, o uso de outras medicações e fatores genéticos (GAGE, 2004).

Além destes fatores, o entendimento da condição e do tratamento pelo paciente é fundamental. Em metanálise incluindo 14 ensaios clínicos randomizados, foi constatado que o autocuidado do paciente pode diminuir incidência de morte por todas as causas e melhorar a qualidade da terapia com anticoagulante oral. O paciente deve receber as informações necessárias e ser educado para que possa acompanhar e monitorar o próprio tratamento (HENEGHAN, 2006).

O risco-benefício da terapia com varfarina deve ser constantemente avaliado através da estabilidade da anticoagulação, particularmente para os mais velhos, para quem a qualidade de vida antes do início da anticoagulação e as comorbidades que limitam a expectativa de vida também limitam o benefício potencial da terapia (KHAN, 2004).

1.2 MECANISMOS DE AÇÃO E MONITORAMENTO

A classe de anticoagulantes orais mais utilizada é a dos cumarínicos ou antagonistas da vitamina K, da qual fazem parte a varfarina, a femprocumona e o acenocumarol. Os cumarínicos exercem o seu efeito anticoagulante interferindo na regeneração da vitamina K através da inibição da enzima vitamina K epóxido redutase (VKOR), levando à inibição da γ -carboxilação dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (fatores II, VII, IX e X) e também de inibidores fisiológicos da coagulação (proteína C e proteína S). O sistema de γ -carboxilação modifica as proteínas dependentes de vitamina K pós-tradução, adicionando um grupo carboxil a um carbono γ de um resíduo específico de ácido glutâmico. Essa modificação converte o resíduo de ácido glutâmico a γ -carboxiglutâmico, no qual ocorre a ligação de cálcio (SUTTIE, 1985). A ligação do cálcio é essencial para que as proteínas pró-coagulantes desempenhem sua função fisiológica (Figura 1).

A vitamina K na forma reduzida (hidroquinona) atua como cofator da enzima γ -glutamil carboxilase (GGCX) na reação de carboxilação dos fatores de coagulação. Ao atuar nessa reação, a vitamina K passa de sua forma ativa reduzida (hidroquinona) para sua forma inativa oxidada (vitamina K 2,3-epóxi). A enzima vitamina K epóxido redutase (VKOR), presente no fígado, catalisa a reação de reciclagem da vitamina K 2,3-epóxi para hidroquinona. O efeito do anticoagulante cumarínico não é imediato em decorrência do tempo levado para a degradação dos fatores carboxilados presentes no plasma, sua ação somente é observada dentro de 2 dias após sua administração. O fator VII, com a menor meia-vida (6 horas) é o primeiro a ser afetado, seguido pelos fatores IX, X e II, que possuem meias-vidas de 24, 40 e 60 horas respectivamente.

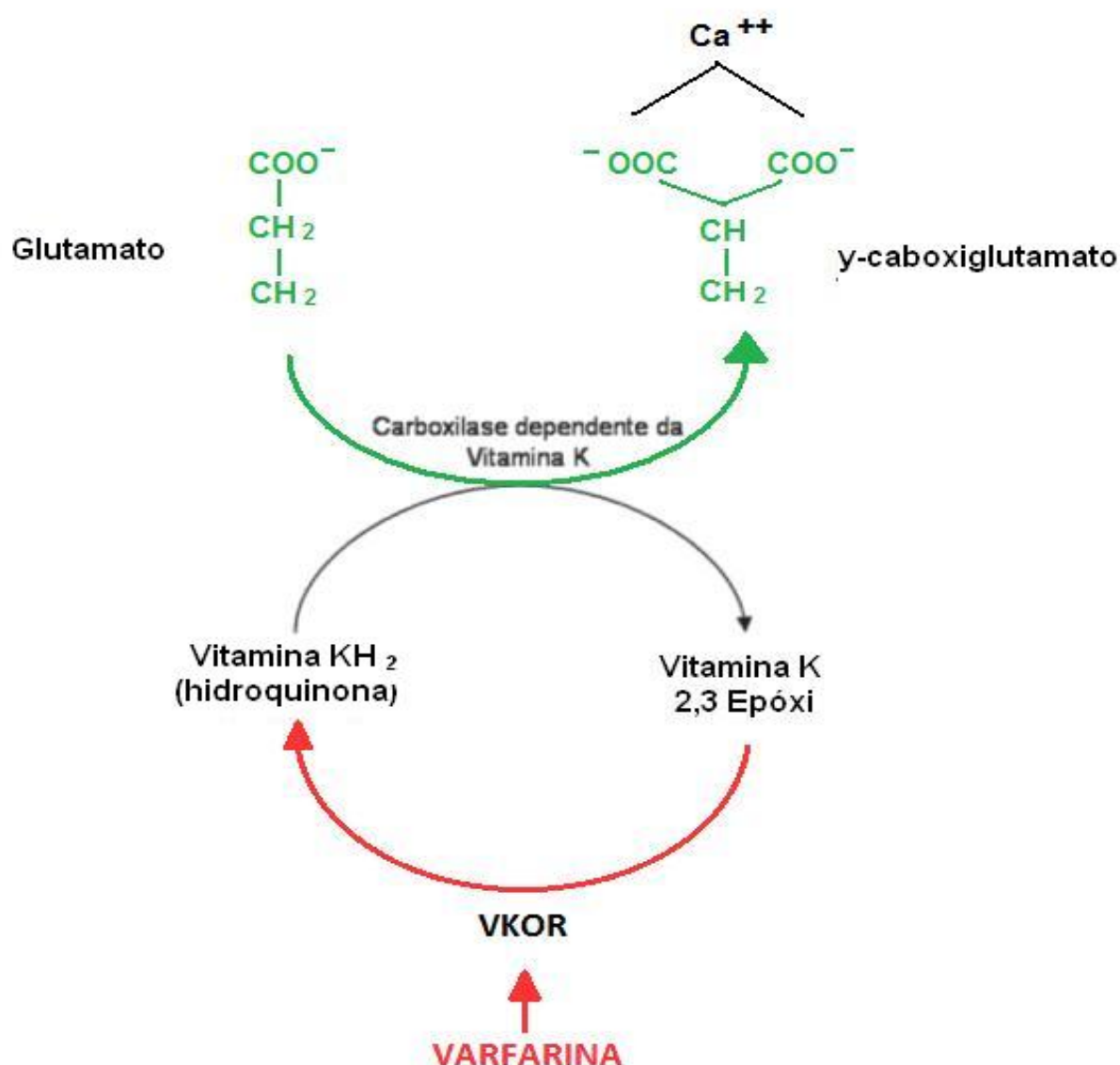


Figura 1. Varfarina e o Ciclo da vitamina K

O monitoramento da anticoagulação é realizado através do tempo de protrombina (TP), sendo o resultado expresso pelo RNI. O RNI de um indivíduo que não faz uso de anticoagulante costuma ser próximo de 1, após o início da anticoagulação o valor tende a subir, sendo assim, quanto maior o RNI mais anticoagulado está o paciente. A recomendação de um RNI entre 2 e 3 é feita para a maioria das indicações (Tabela 1). As exceções são alguns tipos de próteses mecânicas de válvula cardíaca, pós-infarto do miocárdio e certos casos de trombose e síndrome antifosfolípido, para as quais se costuma recomendar um RNI alvo de 2,5-3,5. (HIRSH,2001).

Tabela 1. Alvos de RNI recomendados para a terapia com anticoagulante oral

INDICAÇÃO	RNI ALVO
Profilaxia de trombose venosa	
Tratamento de trombose venosa	
Tratamento de embolia pulmonar	
Prevenção de embolia sistêmica	2,0 – 3,0
Válvula cardíaca de tecido	
Pós infarto do miocárdio (prevenção de embolia sistêmica)*	
Doença cardíaca valvar	
Fibrilação atrial	
Prótese de válvula mecânica (alto risco – mitral)	2,5 – 3,5
Prótese de válvula mecânica (“ <i>bi-leaflet</i> ”) na posição aórtica	2,0 – 3,0

Fonte: Adaptado de HIRSH *et al.*, 2001.

*Se a terapia foi eleita para prevenir infarto do miocárdio recorrente, é recomendado um RNI de 2,5 – 3,5

Em pacientes hospitalizados, o monitoramento do TP é geralmente feito diariamente, até alcançar o valor alvo e mantido por pelo menos 2 dias consecutivos, seguido por acompanhamento de 2 a 3 vezes por semana por 1 ou 2 semanas. Em pacientes ambulatoriais que iniciaram terapia com anticoagulante, o monitoramento inicial deve ser feito quase todos os dias até ser estabelecida uma dose responsiva. Quando o valor de RNI se estabiliza, a frequência de testagem pode ser reduzida para intervalos de 4 semanas. Toda vez que for necessário fazer ajustes na dose o ciclo de monitoramento mais freqüente deve ser retomado até que se alcance uma estabilidade na dose resposta novamente. A melhor frequência de monitoramento do valor de RNI, em longo prazo, é influenciada por fatores individuais, mudança em condições de comorbidade, no uso de outros medicamentos, nos hábitos dietéticos, e estabilidade da dose resposta. O ajuste da dose deve ser feito seguindo protocolo estabelecido na literatura (ANSEL, 2004), conforme resultado do exame de TP (Tabela 2).

Tabela 2. Estratégia de manejo da anticoagulação

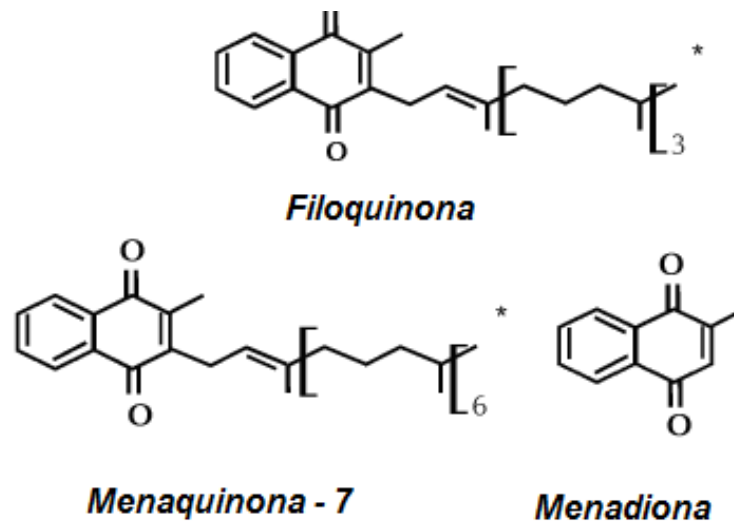
RNI ALVO	RNI OBSERVADO	RECOMENDAÇÃO
2,0 – 3,0	1,5 – 1,99	Aumentar dose semanal de anticoagulante em 10%
	3,01 – 4,0	Diminuir dose semanal de anticoagulante em 10% a 20%
	4,01 – 5,0	Retirar anticoagulante por 1 ou 2 dias e diminuir dose semanal em 20% a 30%
	5,0 – 6,0	Retirar anticoagulante por 3 a 4 dias e diminuir dose semanal em 30%
	>6,0	Procurar serviço de emergência e administrar vitamina K oral
2,5 – 3,5	1,5 – 2,49	Aumentar dose semanal de anticoagulante em 10% a 20%
	3,51 – 4,0	Diminuir dose semanal de anticoagulante 10%
	>4,0	Mesmo que acima

Fonte: Adaptado de ASSIS, 2009

1.3 VITAMINA K

A vitamina K foi descoberta por Henrik Dam em 1929, como um fator anti-hemorrágico (SUTTIE, 1992). Em 1939, Dam na Dinamarca e Doisy em St. Luis isolaram a vitamina K, da alfafa e determinaram sua exata estrutura: 2-metil-3phytyl-1,4 naftoquinona. As formas naturais de vitamina K são a filoquinona e as menaquinonas. A vitamina K₁ (filoquinona) é o único análogo da vitamina K presente em plantas. A forma sintetizada por bactérias (menaquinonas), também chamadas de vitamina K₂, foi caracterizada posteriormente (DOWD, 1995). A família das

menaquinonas é constituída de uma série de vitaminas designadas MK-n, onde o n representa o número de resíduos isoprenóides na cadeia lateral. As menaquinonas naturais variam de MK-4 a MK-13 (VERMEER, 1995). A menadiona (2-metil-1,4 naftoquinona) é um composto sintético utilizado principalmente como fonte desta vitamina para animais (SUTTIE, 1996), (Figura 2)



[] * Número de resíduos isoprenóides das cadeias

Figura 2. Estrutura das formas biologicamente ativas da vitamina K

Fonte: modificado de SUTTIE, 1996

1.3.1 Metabolismo da vitamina K

A vitamina K da dieta é absorvida no intestino delgado, incorporada aos quilomícrons e transportada pelas vias linfáticas. A eficiência da absorção foi mensurada em 2-80% (JONES, 2008), dependendo da forma de administração e da circulação enterohepática. As lipoproteínas ricas em triglicerídeos parecem ser as principais carreadoras da filoquinona, transportando 83% da filoquinona plasmática (LAMON-FAVA, 1998).

Ao alcançar o fígado, a filoquinona é reduzida a hidroquinona (KH₂), que é o cofator utilizado na carboxilação dos fatores de coagulação, conforme descrito

anteriormente. A fração da vitamina excretada não é dependente da dose administrada, cerca de 20% desta quantidade será excretado na urina dentro de 3 dias, e 40% será excretados nas fezes, via sais biliares (HARRINGTON, 2007). Este intenso catabolismo sugere que os estoques desta vitamina sejam constantemente reciclados.

O fígado é considerado o maior órgão de estoque de vitamina K. A forma menaquinona, também chamada de vitamina K₂, apresenta uma contribuição muito pequena sobre as necessidades diárias de vitamina K, a absorção parece ser bastante limitada (SUTTIE, 1995). Pouco se sabe a respeito da contribuição das menaquinonas no total de vitamina K ingerido na dieta, quantidades limitadas podem ser encontradas em produtos de origem animal (SHEARER, 1996).

A biodisponibilidade da vitamina K parece variar de acordo com a forma de administração. Quando ingerida na forma de um concentrado farmacêutico de vitamina K (kanakion), é prontamente absorvida e atinge o pico sanguíneo em 4 horas; a filoquinona proveniente das fontes alimentares tem seu pico atingido mais lentamente, sugerindo um processo mais demorado, influenciado por fatores digestivos (GIJSBERS, 1996). Outros fatores podem influenciar na absorção, como por exemplo, a quantidade de gordura ingerida junto com a fonte de vitamina K (UEMATSU, 1996), já que se trata de uma vitamina lipossolúvel, a estimulação da secreção biliar é fator importante para absorção da mesma (de BUY WENNIGER, 2010). Porém, em um estudo onde se avaliou a relação entre gordura ingerida na dieta e estabilidade da anticoagulação, não foi encontrada correlação significativa (SCONCE, 2005).

A concentração sanguínea de vitamina K, em jejum, de pessoas saudáveis é menos que 1ng/ml (OLSON, 1994). A variação esperada é de 0,2 a 1,0 ng/ml (SADOWSKI, 1989). Essas concentrações são muito mais baixas do que de outras vitaminas lipossolúveis. Alguns fatores não dietéticos parecem também influenciar na concentração de filoquinona, como idade e sexo e menopausa (BOOTH, 1997; BOOTH, 2009). Além disso, existe uma forte influência do polimorfismo genético da apolipoproteína E (apo E), isso se deve ao ritmo de depuração hepática dos quilomícrons remanescentes da circulação (SHEARER, 1995).

Nenhum biomarcador consegue avaliar de maneira completa a ingestão de vitamina K suficiente ou deficiente (BOOTH, 2008). Na prática atual é utilizado biomarcadores múltiplos, sempre que possível, pois cada um reflete um aspecto

diferente de vitamina K, como: ingestão, absorção e transporte ou funções como cofator para a γ -carboxilação dos fatores dependentes de vitamina K (BOOTH, 2009).

A ingestão adequada (IA) de vitamina K foi estabelecida como 90 $\mu\text{g}/\text{dl}$ para mulheres e 120 $\mu\text{g}/\text{d}$ para homens, baseado na média de consumo, conforme estimado no NHANES III (1988-1994) e publicado nas *Dietary Reference Intakes* (DRI) em 2001 (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

1.3.2 Fontes alimentares de vitamina K e consumo populacional

Tabelas de composição de alimentos, geralmente não incluem a quantidade de vitamina K dos alimentos, por este motivo, existe uma dificuldade em estimar o consumo desta vitamina em populações, sendo um obstáculo para a criação de diretrizes de consumo para pacientes em tratamento com anticoagulação.

Alguns bancos de dados de conteúdo de vitamina K estão sendo desenvolvidos nos EUA (BOOTH, 1993; DAMON, 2005) e UK (BOLTON-SMITH, 2000; THANE, 2002) com o objetivo de nortear a investigação a respeito do consumo desta vitamina em pacientes anticoagulados. Maiores concentrações da vitamina são encontradas em vegetais verdes folhosos, que contribuem com 40–50% da ingestão total (BOOTH, 1996; FENTON, 1997), mas concentrações significantes também estão presentes em vegetais verdes não folhosos, óleos vegetais, frutas, grãos e derivados do leite (MARTIN, 2008). Porém, a quantidade exata presente nestes e em outros alimentos ainda é bastante controversa.

Existe uma grande discrepância de ingestão de vitamina K em diferentes regiões e grupos etários (BOOTH, 2008). Alguns subgrupos parecem estar em risco de baixa ingestão de filoquinona, incluindo crianças (PRYNNE, 2005) e idosos, especialmente aqueles com doença de Alzheimer (PRESSE, 2008), e não se sabe quais são as implicações em longo prazo desta baixa ingestão crônica de vitamina K com relação à saúde. Há também especulações de que a IA pode não ser suficiente para atingir a carboxilação completa de todas as proteínas dependentes de vitamina K (BINKLEY, 2002; BOOTH, 2003). No entanto, a compreensão limitada das implicações fisiológicas das alterações de ingestão de vitamina K impede recomendações dietéticas mais precisa neste momento (BOOTH, 2009).

1.3.3 Relação entre consumo de vitamina K e tratamento de anticoagulação

A influência da dieta, principalmente do consumo de alimentos ricos em vitamina K vem sendo alvo de diversos estudos. Este aspecto individual é rotineiramente abordado na orientação de pacientes em terapia com anticoagulação oral. Essa estratégia parece ser particularmente importante em nível ambulatorial, no qual o RNI apresenta-se frequentemente menos estável do que entre pacientes hospitalizados (FRANCO, 2004). A recomendação usual é de que os pacientes que fazem uso da terapia anticoagulante oral sejam orientados a manter a ingestão de vegetais ricos em vitamina K em quantidades diárias relativamente constantes, de modo a evitar oscilações importantes dos níveis de anticoagulação (FRANCO, 2004).

Como descrito anteriormente, sabe-se que o consumo de vitamina k na dieta é um dos diversos fatores que exercem influência sobre a estabilidade do tratamento com anticoagulantes orais. Alcançar a estabilidade da anticoagulação oral a longo do tempo é um desafio porque pequenas alterações e interações farmacológicas podem interferir substancialmente com a cinética e farmacodinâmica dos cumarínicos, em especial em algumas populações, como os idosos. Neste cenário, a ingestão de vitamina K parece ser fator independente para estabilidade do tratamento (ROHDE, 2007). No entanto, a quantidade de alimentos ricos em vitamina K que o paciente deve consumir para obter benefícios e uma maior estabilidade na ação do cumarínico ainda não está bem estabelecida.

Recentemente, ensaio clínico randomizado mostrou que modulação da vitamina K ingerida é uma abordagem viável para alcançar a estabilidade na anticoagulação. Estes dados indicam que alterações no consumo dietético desta vitamina é uma estratégia eficaz para aumentar a probabilidade de atingir e manter RNI na faixa terapêutica (ASSIS, 2009).

Poucos estudos até o momento buscaram avaliar a relação entre quantidades específicas de vitamina K na dieta e a estabilidade da anticoagulação oral crônica com cumarínicos. Alguns investigadores recentemente sugeriram que manter um consumo de vitamina K constantemente elevado poderia propiciar maior estabilidade nos valores de RNI comparados com aqueles que relatam menor consumo (SONCE, 2005; ROMBOUTS, 2010, KIM, 2010). Além disso, pacientes com ingestão menor

de vitamina K parecem ter maior risco de apresentar um valor de RNI subterapêutico (ROMBOUTS, 2010).

CAPÍTULO 2

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO

2.1 JUSTIFICATIVA

O uso de cumarínicos na prática clínica se mostra muito efetivo na prevenção de eventos tromboembólicos em diversos cenários cardiovasculares. Apesar disso, a difícil manutenção da estabilidade do tratamento traz riscos ao paciente. A vitamina K parece ser fator independente que influencia na estabilidade da ação dos fármacos anticoagulantes orais. Diversos estudos prospectivos demonstram que variações no conteúdo dietético de vitamina K podem alterar de forma significativa o tempo de protrombina. Estes estudos, entretanto, não ajudam a definir se o consumo diário de alimentos ricos em vitamina K deve ser alto, moderado ou baixo entre pacientes em uso de anticoagulantes orais. Desta forma, não existe consenso sobre a orientação dietética, em termos de ingestão de alimentos ricos em vitamina K, que traria maiores benefícios ao paciente para manutenção de estabilidade dos valores de RNI.

2.2 OBJETIVO

Realizar análise detalhada da relação da quantidade de vitamina K da dieta e a estabilidade da anticoagulação oral, avaliada pelo coeficiente de variação do RNI em subanálise de ensaio clínico.

CAPÍTULO 3

ARTIGO

**Consumo de Vitamina K da Dieta e Estabilidade da Anticoagulação Oral
Crônica com Cumarínicos: Evidências Derivadas de Ensaio Clínico**

Priccila Zuchinali, Gabriela Souza, Michelli Assis,
Eneida Rejane Rabelo, Ingrid Dalira Schweigert Perry, Luis E. Rohde

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Escola de Nutrição e Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Endereço para correspondência:

Luis E. Rohde

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, Sala 2061

Porto Alegre, RS, Brasil 90035-003

Fone/Fax 55 51 33597804

E-mail: lerohde@terra.com.br

RESUMO

Introdução: O consumo de vitamina K parece ser um dos fatores centrais que influenciam na estabilidade do tratamento anticoagulante com cumarínicos. Este estudo teve por objetivo avaliar a relação entre o consumo de vitamina K da dieta e a estabilidade do RNI (razão normalizada internacional do tempo de protrombina).

Métodos Realizamos subanálise de ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes do ambulatório de anticoagulação de um hospital universitário em Porto Alegre, com dados de RNI e consumo de vitamina K no momento de entrada no estudo, em 15, 30, 60 e 90 dias após a randomização. Paciente foi considerado estável quando coeficiente de variação (CV) do RNI foi menor ou igual a 10%. Avaliação semiquantitativa do consumo de vitamina K foi derivada de questionário de frequência alimentar, criando-se escore de consumo, em que os alimentos foram pontuados conforme o conteúdo de vitamina K. **Resultados:** Estudamos 132 pacientes com 57 ± 13 anos (55% homens) e indicação de anticoagulação por prótese valvular mecânica (58%) ou fibrilação atrial (35%). Foram identificados 23 pacientes considerados com RNI estável. A média de consumo de vitamina K da dieta ao longo de todo tempo de seguimento foi consideravelmente menor nos pacientes considerados estáveis ($P=0,047$). Os pacientes com CV do RNI $> 10\%$ apresentaram escores de consumo de vitamina K mais elevados no momento de 30 dias após a randomização ($P<0,05$).

Conclusão: Nossos achados sugerem que pacientes com anticoagulação estável têm consumo de vitamina K menor do que pacientes instáveis.

Palavras-chave: Vitamina K, varfarina, consumo alimentar, anticoagulantes

INTRODUÇÃO

Terapias com anticoagulantes orais têm sido amplamente utilizada por mais de 50 anos em prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos em diversas condições cardiovasculares ^{1,2}. Os cumarínicos, ou antagonistas da vitamina K, são uma classe de anticoagulantes que produzem seu efeito interferindo no processo de carboxilação dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K ³. Apesar de se tratar de um fármaco muito efetivo na redução destes eventos, efeitos adversos são comuns e freqüentemente associados à instabilidade em sua ação anticoagulante. Fração significativa dos pacientes que fazem uso de cumarínicos não consegue se manter na estreita faixa terapêutica do RNI (relação normatizada internacional) ^{4,5}, parâmetro laboratorial que monitora o nível de anticoagulação. Como consequência, existe risco constante de hemorragia ou de tromboembolismo, resultante de hiper ou subanticoagulação ^{6,7}, respectivamente.

Diversos fatores podem estar relacionados à instabilidade no tratamento com anticoagulante oral, como uso concomitante de outros fármacos ⁸, doenças associadas ⁹ e interação dos cumarínicos com fatores da dieta ¹⁰. Neste contexto, o conteúdo de vitamina K da dieta vem sendo estudado como fator central que pode interferir na estabilidade da anticoagulação oral crônica ^{11,12,13}. A vitamina K, em sua forma K1 (filoquinona), pode ser encontrada em maior concentração em vegetais folhosos verde-escuros, assim como em alguns tipos de óleo vegetal ¹⁴. Em sua forma reduzida (hidroquinona) é um co-fator essencial na reação de carboxilação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, processo que leva a ativação destes fatores. Desta forma, a quantidade de filoquinona da dieta tem efeito direto de antagonizar o efeito dos cumarínicos ¹¹. Evidências de estudos clínicos sugerem que esta relação

pode ser considerada fator fundamental e independente que interfere na estabilidade da anticoagulação ^{11,15}, porém, ainda não se tem um consenso sobre qual quantidade de vitamina K deve ser ingerida por pacientes que fazem uso de terapias anticoagulantes com cumarínicos.

Poucos estudos até o momento buscaram estudar a relação entre quantidades específicas de vitamina K na dieta e a estabilidade da anticoagulação oral crônica com cumarínicos. Alguns investigadores recentemente sugeriram que manter um consumo de vitamina K constantemente elevado poderia propiciar maior estabilidade nos valores de RNI comparados com aqueles que relatam menor consumo ^{12,16}. Além disso, pacientes com ingestão menor de vitamina K parecem ter maior risco de apresentar um valor de RNI subterapêutico ¹⁶. Recentemente nosso grupo publicou ensaio clínico randomizado demonstrando que uma intervenção orientada para modificar o conteúdo de vitamina K da dieta seria alternativa mais adequada para manejar pacientes anticoagulados com cumarínicos e com instabilidade do RNI ¹³. No presente subestudo, realizamos análise detalhada da relação da quantidade de vitamina K da dieta e a estabilidade da anticoagulação oral, avaliada pelo coeficiente de variação do RNI.

MÉTODOS

Pacientes estudados. Os dados utilizados foram derivados de ensaio clínico randomizado, onde foram avaliados 132 pacientes provenientes do ambulatório de anticoagulação de um hospital universitário em Porto Alegre. Os pacientes foram divididos em grupo controle (com tratamento convencional baseado no ajuste da dose do anticoagulante) e grupo intervenção (com orientação dietética para consumo de vitamina K conforme o RNI). Foram coletados dados de valor de RNI e consumo de vitamina K no momento de entrada no estudo, em 15, 30, 60 e 90 dias após a randomização. Dados detalhados do protocolo de pesquisa foram descritos previamente¹³.

O consumo de vitamina K foi avaliado através de Questionário de Frequência Alimentar (QFA) constituído por alimentos com conteúdo variável de vitamina K, com conteúdo variando entre aproximadamente 20 µg a 700 µg por 100g de alimento. O QFA estava dividido em alimentos com alto conteúdo de vitamina K (380µg a 712µg por 100g): chás verdes, nabo e espinafre; alimentos com moderado a alto conteúdo (120µg a 180µg por 100g): brócolis, couve de bruxelas, repolho, alface crespa, óleo de soja ou canola; alimentos com moderado conteúdo (20µg a 95µg por 100g): bife de fígado, aspargo, agrião, alface americana, ervilha, couve, couve-flor, rúcula e pepino cru com casca. Os pacientes foram orientados a responder o questionário conforme seu consumo na semana anterior ao exame de tempo de protrombina (RNI). Este instrumento foi proposto por Hylek et al⁶, em estudo que avaliou fatores clínicos associados com hiper-anticoagulação. Nosso grupo já havia testado e modificado este questionário em protocolo de pesquisa com pacientes de nosso

ambulatório de anticoagulação, com o objetivo de demonstrar a relação entre consumo de vitamina K e nível de anticoagulação ¹¹.

A estabilidade da anticoagulação foi avaliada pelo cálculo do coeficiente de variação (CV) do RNI, avaliado pelo desvio padrão dividido pela média dos RNIs mensurados nos quatro momentos posteriores a avaliação basal (dia 15, dia 30, dia 60, dia 90). Para fins de análise estatística, consideramos pacientes com anticoagulação estável àqueles que tiveram variação inferior ou igual a 10% no CV do RNI; e pacientes com anticoagulação instável aqueles com CV do RNI maior que 10%.

Como o Questionário de Frequência Alimentar realiza análise qualitativa do consumo de vitamina K da dieta, criamos escore de consumo de vitamina K, para fins de análise, onde os alimentos foram pontuados conforme seu conteúdo de vitamina K: aqueles com alto conteúdo receberam pontuação 3, os de moderado a alto conteúdo receberam pontuação 2 e os de moderado conteúdo receberam pontuação 1. Este escore teve o objetivo de realizar avaliação semiquantitativa do conteúdo global de vitamina K, porém não teve a finalidade de quantificação do conteúdo da vitamina K em $\mu\text{g}/\text{dia}$.

Análise Estatística. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil e as variáveis categóricas foram expressas como número absoluto e percentual. Para comparação entre grupos foi utilizado estatística de qui-quadrado para associação entre variáveis categóricas. Para análise de consumo de vitamina K entre os momentos e entre os grupos foi utilizado Teste T de *Student* para variáveis de distribuição normal e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Foi considerado estatisticamente significativo um

valor de P bicaudal $< 0,05$. Os dados foram analisados n Programa PASW®
Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL)

RESULTADOS

População Estudada. No período de Março de 2006 a Setembro de 2007, pacientes potencialmente elegíveis foram recrutados. Dos 801 pacientes recrutados, 132 preencheram os critérios de inclusão e consentiram em participar do protocolo, sendo distribuídos nos grupos controle (n = 66, manejo convencional da anticoagulação por alteração da dose do cumarínico) e intervenção (n = 66, manejo alternativo da anticoagulação por alteração do conteúdo de vitamina K da dieta). Dados detalhados dos pacientes estudados foram descritos previamente¹³. A população em estudo inclui predominantemente pacientes do sexo masculino, com indicação de anticoagulação por prótese valvular mecânica (58%) ou fibrilação atrial (35%). A maioria dos pacientes estava recebendo varfarina como droga anticoagulante, mas 20 (15%) faziam uso de fenprocumona. Todas as características clínicas basais foram semelhantes entre os grupos, incluindo o consumo de vitamina K, tanto na avaliação do escore como na frequência de consumo de alimentos na semana anterior à entrada no estudo. O consumo de alimentos com moderado conteúdo de vitamina K não foi representativo (Tabela 1).

Pacientes com ACO Estável. Para análise de estabilidade de RNI, a amostra total de 132 pacientes foi classificada como estável (CV do RNI \leq 10%) ou não estável (CV do RNI $>$ 10%). Foram encontrados 23 (17,4%) pacientes com anticoagulação estável, homogeneamente distribuídos nos 2 grupos (intervenção e controle) do ensaio clínico original. Os pacientes classificados como de anticoagulação estável e não estável apresentavam características clínicas semelhantes entre si, no diz respeito à idade, sexo, comorbidades clínicas, escolaridade, indicações para

anticoagulação, RNI basal e dose basal de anticoagulantes (Tabela 2). Em ambos os grupos a maioria dos pacientes fazia uso de varfarina como medicamento anticoagulante; porém entre os pacientes estáveis observou-se uso mais freqüente de femprocumona do que entre os classificados como não estáveis (30% versus 12%, $p = 0,04$).

Relação entre Estabilidade e Consumo de Vitamina K. Através do QFA foi analisada a freqüência semanal de consumo de alimentos com diferentes conteúdos de vitamina K entre os grupos de manejo tradicional e intervenção dietética. Em ambos os grupos os alimentos mais representativos no consumo semanal de vitamina K foram aqueles com moderado a alto conteúdo. Ao longo dos 90 dias de seguimento, foi encontrada uma diferença significativa ($P < 0,05$) apenas de consumo de alimentos de moderado a alto conteúdo nos momentos de 15, 30, 60 e 90 dias, tendo o grupo tradicional apresentado maior freqüência de consumo em todos os momentos, os alimentos de moderado conteúdo não tiveram consumo representativo (Tabela 3). Utilizando o cálculo do escore de vitamina K, ao compararmos os pacientes classificados como com anticoagulação estável com os pacientes não estáveis, a mediana de consumo de vitamina K ao longo de todo tempo de seguimento no primeiro grupo foi significativamente menor que entre aqueles que variaram mais que 10% [6(11-3); 9,75(16-4). $P = < 0,05$; Figura 1]. Quando analisado o escore de vitamina K para cada momento do estudo individualmente, este resultado se repete, os pacientes com CV do RNI $\leq 10\%$ apresentaram escores de consumo de vitamina K mais baixos no momento de 30 dias ($P < 0,05$), demonstrando que os pacientes classificados como estáveis apresentaram menor consumo de alimentos ricos em vitamina K. Embora sem

significância estatística, esta mesma tendência foi observada no momento de 60 dias (Figura 2). Em análise restrita apenas ao grupo controle do ensaio clínico original, observamos a mesma tendência de menor consumo de alimentos vitamina K nos tempos 15 ($p = 0,11$) e tempo 30 ($p = 0,045$) nos pacientes classificados como estáveis.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos é crescente o interesse sobre a influência do consumo de alimentos ricos em vitamina K na estabilidade e na eficácia do tratamento com anticoagulantes. A existência de uma interação deste micronutriente com a ação dos anticoagulantes orais já é bem conhecida^{11,13,15}, porém a quantidade de alimentos ricos em vitamina K que deveria ser ingerida na dieta ainda não está definida. Estudos prévios sugeriram que consumo elevado de vitamina K da dieta poderia se associar com estabilidade de anticoagulação^{12,17}. Os dados apresentados no presente estudo questionam esta hipótese, demonstrando que pacientes com CV de RNI pequeno ($\leq 10\%$) tinham, de fato, menor consumo de alimentos ricos em vitamina K.

Recentemente nosso grupo publicou os resultados de um ensaio clínico randomizado para avaliar o papel de modificações do consumo de vitamina K da dieta no manejo da instabilidade da anticoagulação oral crônica (com alterações discretas do RNI). Neste estudo observamos que aqueles pacientes levemente sub ou hiperanticoagulados e que foram manejados apenas com mudanças planejadas no consumo de vitamina K da dieta (redução e incremento do consumo, respectivamente), apresentaram maior probabilidade de alcançarem o RNI alvo desejado, quando comparados ao manejo convencional (aumento e redução da dose do anticoagulante oral). Esta estratégia parece ser uma alternativa simples e factível para pacientes em uso de anticoagulante oral e que não tenham alcançado o RNI alvo. Dados deste estudo confirmam a importante interação entre consumo de vitamina K da dieta e o efeito dos anticoagulantes cumarínicos, entretanto não ajudam a definir qual a quantidade de vitamina K da dieta deve ser mantida em

pacientes com anticoagulação. Durante o estudo, dados detalhados de RNI e dados semiquantitativos de consumo de vitamina K foram prospectivamente coletados, permitindo subanálise com objetivo de responder esta questão.

Estudos anteriores que avaliaram a relação entre hábito de consumo de vitamina K em longo prazo e estabilidade na ação dos anticoagulantes orais são escassos. Sconce et al. demonstrou que pacientes com anticoagulação estável (considerando estável uma variação menor que 0,5 no valor de RNI) apresentavam um consumo significativamente maior de vitamina K quando comparados com pacientes considerados instáveis ¹². Da forma semelhante, recente estudo publicado por Rombouts et al. observou que pacientes com alto consumo de alimentos ricos em vitamina K tinham menor risco de apresentar um valor de RNI subterapêutico, quando comparados com pacientes com consumo médio destes alimentos ¹⁶. Mais recentemente, Kim et al encontrou resultados semelhantes, demonstrando uma correlação inversa entre o CV do RNI e consumo de vitamina K ¹⁷. No entanto, apesar de mostrarem a mesma tendência, os estudos não apresentam entre si concordância metodológica, observando-se diferenças nos critérios utilizados para definição do paciente estável ou não estável, na forma de registro do consumo de vitamina K, e até nos pontos de corte utilizados para classificar o consumo na população estudada.

O presente estudo, contrariando esta tendência, traz como resultado uma potencial associação entre estabilidade de anticoagulação e menor consumo de alimentos ricos em vitamina K. Talvez esse resultado se deva à grande diferença apresentada entre os diversos estudos na classificação dos pacientes estáveis e não estáveis. O valor de 10% estabelecido como ponto de corte a partir do cálculo do CV limita um grupo de pacientes que mantém uma mínima variação do valor de RNI ao

longo do tempo de seguimento, sendo considerados muito estáveis, ao contrário de outros estudos que determinam como estáveis pacientes com uma variação de 0,5 do valor do RNI ¹² ou pacientes que apresentam uma seqüência de valores de RNI dentro do alvo ¹⁶. Além disto, o conhecimento detalhado do conteúdo de vitamina K entre os diferentes alimentos de origem vegetal é de difícil compreensão e assimilação entre médicos ¹⁸ e certamente também entre pacientes anticoagulados. Parece-nos mais adequado, do ponto de vista prático, a manutenção de ingestão estável de alimentos com baixo conteúdo de vitamina K da dieta para a busca de anticoagulação estável, implicando em risco pequeno de grandes variações inadvertidas no consumo desta vitamina, fator que demonstramos previamente ser relacionados com grande variação do RNI ¹¹. Esse padrão de consumo, característico de pacientes extremamente estáveis ainda é pouco conhecido e deve ser mais amplamente estudado.

Alguns aspectos metodológicos do nosso estudo devem ser considerados. O QFA, ferramenta utilizada para avaliar consumo de vitamina K, é um método qualitativo que não consegue fornecer uma medida exata dos parâmetros de vitamina K. Por essa razão foi necessário desenvolver um escore para quantificar o consumo aproximado de vitamina K de cada paciente. Entretanto, esse escore apresenta uma limitação que é a impossibilidade de estimar o conteúdo de vitamina K em mcg/mg. Além disso, no estudo original um dos grupos recebeu intervenção baseada no manejo dietético, determinando mudanças importantes no consumo de alimentos ricos em vitamina K durante o acompanhamento clínico. Porém, como demonstrado anteriormente, a mesma tendência de consumo baixo de vitamina K entre pacientes com anticoagulação estável foi encontrada quando analisado somente o grupo controle do estudo.

A influência do consumo dietético de vitamina K na estabilidade da anticoagulação oral crônica está bem estabelecida em inúmeros estudos clínicos. O padrão de consumo ideal de vitamina K em pacientes anticoagulados (alto *versus* moderado *versus* baixo), contudo, ainda é controverso. Nossos achados sugerem que pacientes com anticoagulação com mínima variação de RNI apresentam consumo mais baixo de alimentos ricos em vitamina K do que aqueles pacientes que apresentam variações maiores do RNI. Estudos prospectivos testando diferentes intervenções dietéticas serão necessários para que se defina a melhor orientação dietética a ser oferecida ao paciente neste cenário.

REFERÊNCIAS

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004;126:204S-233S
2. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2001;103:2994-3018
3. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*, 2001;119:8S-21S
4. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson DR, Poller L et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*, 2001;119:22S-38S
5. Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians qdlwe/..vcwl; /cEvidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133: 887S – 968S.
6. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and Other Risk Factors for Excessive Warfarin Anticoagulation. *JAMA*, 1998; 279:657-662.
7. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briët R. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med*, 1995; 333: 11-17

8. Penning-van Beest FJA, Geleijnse JM, van Meegen E, Vermeer C, Rosendaal FR, Stricker BHC. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *J Clin Epidemiol*, 2002; 55: 411–417
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008;133:160S-198S
10. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJL. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: Frequency and risk factors. *Thromb Haemost*, 2009; 101:552-556.
11. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med*, 2004; 116:651-656.
12. Sconce EA, Khan T, Mason J et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost*, 2005; 93:872-875.
13. Assis MC, Rabelo ER, Ávila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved Oral Anticoagulation After a Dietary Vitamin K-Guided Strategy – A Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 2009;120:1115-1122.
14. Damon M, Zhang NZ, Haytowitz DB, Booth SL. Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. *J Food Compos Anal*, 2005; 18: 751–758.
15. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost*, 2004; 92:1018-24.

16. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*, 2010; 149:598-605.
17. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost*, 2010;104:755-9.
18. 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 Nutr*. 2000;439-445.

LEGENDA DAS FIGURAS

Figura 1. Escore de consumo de vitamina K de acordo com o coeficiente de variação do RNI. Box plots representam mediana e intervalo interquartil.

Figura 2. Consumo de vitamina K nos 4 momentos do estudo de acordo com coeficiente de variação do RNI.

Tabela 1. Características clínicas da amostra em estudo

Variáveis Clínicas	Todos N= 132	Intervenção N= 66	Controle N= 66	P
Idade, anos	57,2 ± 13	58,4 ± 14	56 ± 13	0,32*
Sexo (masculino)	73(55)	36(54,5)	37(56)	0,86 [†]
Indicação da terapia de anticoagulação oral				0,7 [†]
FA crônica	46(35)	23(35)	23(35)	
Válvula mitral mecânica	37(28)	16(24)	21(32)	
Válvula aórtica mecânica	39(29)	21(32)	18(27)	
Outros	10(8)	6(9)	4(6)	
Duração da anticoagulação (meses)	25,5 (12-54,7)	27 (8,25-60)	25 (15,5-48)	0,57 [‡]
Drogas anticoagulantes				1,0 [†]
Varfarina	112(85)	56(85)	56(85)	
Fenprocumona	20(15)	10(15)	10(15)	
Consumo de vitamina K				
Escore de Consumo de vitamina K	17,4 ± 11,2	17,6 ± 11	17,3 ± 11	0,8*
Questionário de Frequência Alimentar				
Alto conteúdo (vezes/semana)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,8 [‡]
Moderado-alto conteúdo (vezes/semana)	7 (3-9)	7 (3-9)	7 (3-11)	0,3 [‡]

* Test T de Student. Valores apresentados como média ± desvio padrão. [†] Teste qui-quadrado. Valores apresentados como número e percentual. [‡] Teste Man-Whitney. Valores apresentados como mediana e intervalo interquartil.

Tabela 2. Comparação de variáveis clínicas entre pacientes estáveis e não estáveis

Variáveis Clínicas	Estáveis	Não Estáveis	P
	N=23	N= 109	
Idade, anos	59 ± 13	56 ± 7	0,4*
Sexo Masculino	12(52)	47(43)	0,4 [†]
Grupo			0,5 [†]
Intervenção	13 (56)	56 (51)	
Controle	10 (43)	53 (48)	
Índice de Massa Corporal	26,9 ± 4,6	26,7 ± 4,0	0,8*
Escolaridade			0,6 [†]
1° grau completo	6 (26)	13 (12)	
2° grau completo	2 (9)	9 (8)	
Comorbidades			
Insuficiência Cardíaca	21 (91)	85 (78)	0,2 [†]
Diabete Melito	20 (87)	91 (83)	0,7 [†]
Cardiopatia Isquêmica	21 (91)	91 (85)	0,3 [†]
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0(0)	2 (1,8)	0,5 [†]
Indicação da terapia de anticoagulação oral			0,7 [†]
Fibrilação Atrial crônica	11 (48)	35 (32)	
Válvula Mitral mecânica	5 (22)	32 (29)	
Válvula Aórtica mecânica	6 (26)	33 (30)	
Outros	1 (4)	9 (17)	
Drogas anticoagulantes			0,04 [†]
Varfarina	16(69)	96(88)	
Fenprocumona	7(30)	13(12)	
Dose de anticoagulação basal			
Varfarina	35 (18,75-40)	30 (22,5-42,5)	0,5 [‡]
Fenprocumona	9 (7,5-19,5)	13,5 (11,25-15)	0,4 [‡]
RNI Basal	2,26 (1,88-3,42)	2,07 (1,77-3,20)	0,5 [‡]
Coeficiente de Variação do RNI (%)	6,47 (3,76-8,78)	19,90 (14,91-28,14)	<0,001 [‡]

* Test T de Student. Valores apresentados como média ± desvio padrão. [†] Teste qui-quadrado. Valores apresentados como número e percentual. [‡] Teste Man-Whitney. Valores apresentados como mediana e intervalo interquartil.

Tabela 3. Freqüência de consumo de alimentos fonte de vitamina K

Consumo de alimentos fonte de vitamina K	Basal		15 Dias		30 dias		60 Dias		90 Dias	
	Grupo Tradicional	Grupo Intervenção	Grupo Tradicional	Grupo Intervenção	Grupo Tradicional	Grupo Intervenção	Grupo Tradicional	Grupo Intervenção	Grupo Tradicional	Grupo Intervenção
Alto conteúdo (dias/semana)	0 (0-2)	0 (0-1)	0(0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Moderado a alto conteúdo (dias/semana)	7 (3-9)	7 (3-11)	5,5 (1-9)*	1 (0-4)*	4,5 (1-9)*	1 (0-4)*	4 (2-9)*	1 (0-4)*	4 (2-9)*	1,5 (0-3)*

Grupo Tradicional: manejo convencional da anticoagulação por alteração da dose do cumarínico (n =66)

Grupo Intervenção: manejo alternativo da anticoagulação por alteração do conteúdo de vitamina K da dieta (n =66)

* P<0,05

Figura 1.

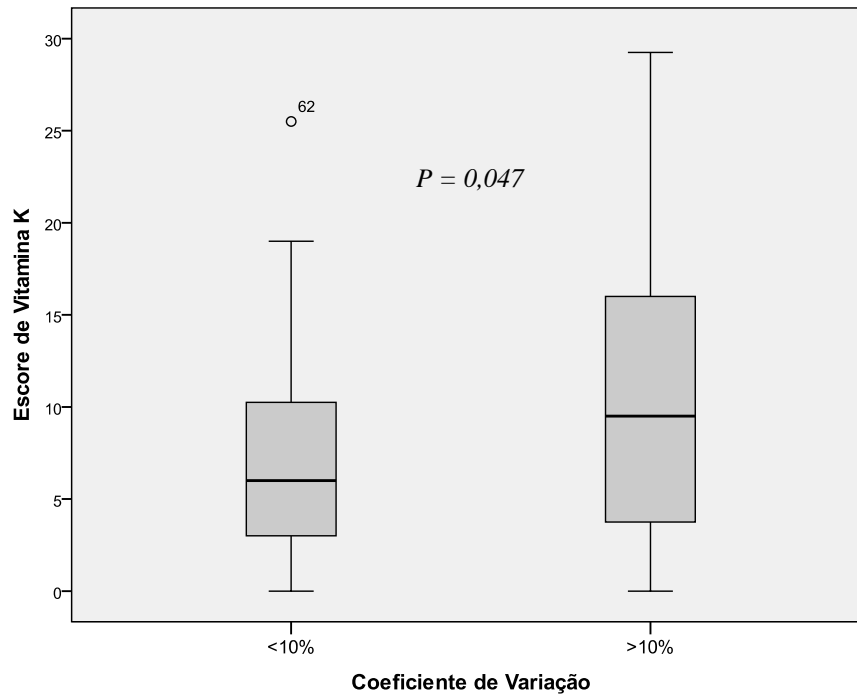
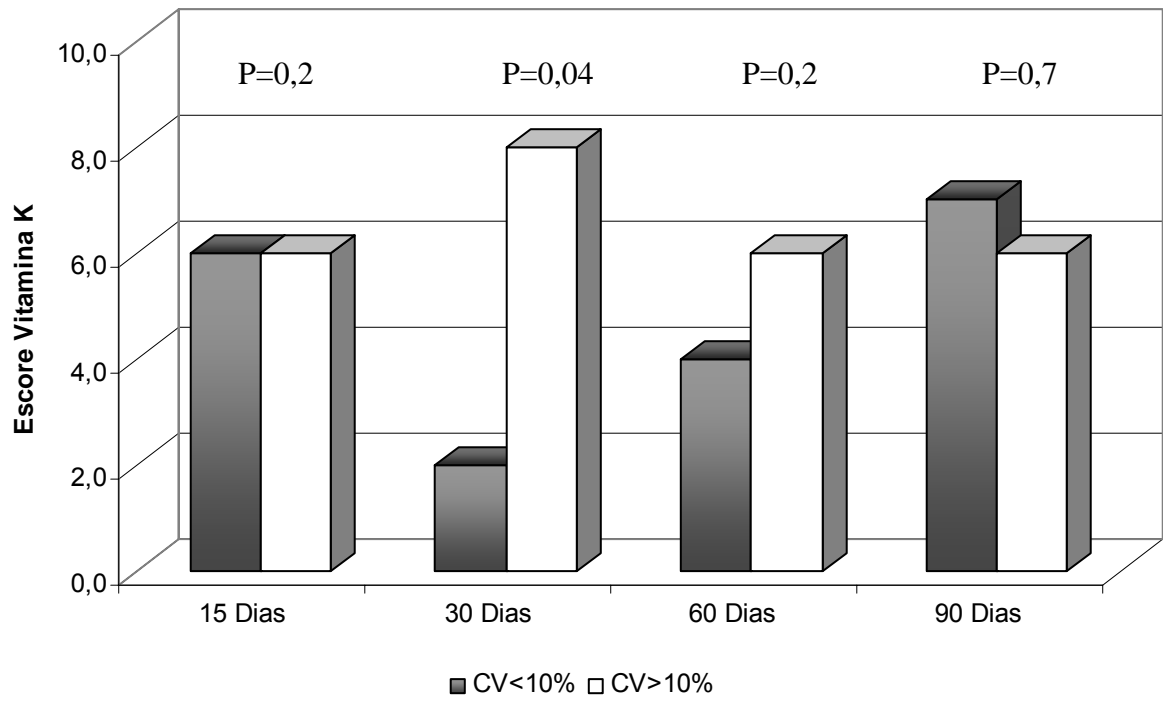


Figura 2.



CAPÍTULO 4

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo de vitamina K entre pacientes anticoagulados têm sido alvo de muitos estudos. Já se sabe que existe uma relação direta e inversa entre vitamina K ingerida e ação do anticoagulante utilizado. Porém, poucos estudos têm avaliado esta relação em longo prazo. O padrão de consumo ideal de vitamina K em pacientes anticoagulados (alto *versus* moderado *versus* baixo), entretanto, ainda é controverso. As evidências disponíveis demonstram que pacientes com maior consumo de vitamina K apresentam maior estabilidade do valor de RNI, porém apesar de mostrarem a mesma tendência, os estudos não apresentam entre si concordância metodológica, observando-se diferenças nos critérios utilizados para definição do paciente estável ou não estável, na forma de registro do consumo de vitamina K, e até nos pontos de corte utilizados para classificar o consumo na população estudada. Nossos achados, contrariando esta tendência, sugerem que pacientes com anticoagulação com mínima variação de RNI apresentam consumo mais baixo de alimentos ricos em vitamina K do que aqueles pacientes que apresentam variações maiores do RNI. Estudos prospectivos testando diferentes intervenções dietéticas serão necessários para que se defina a melhor orientação dietética a ser oferecida ao paciente neste cenário.

REFERÊNCIAS

ANSELL, J. et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**,133:160S-198S. 2008

ANSELL, J. et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest**,126:204S-233S. 2004

ASSIS, M.C. et al. Improved Oral Anticoagulation After a Dietary Vitamin K-Guided Strategy – A Randomized Controlled Trial. **Circulation**, 120:1115-1122. 2009

BEYTH, R.J.; QUINN, L.; LANDEFELD, C.S. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, 133:687–695. 2000

BINKLEY, N.C. et al. A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. **Am. J. Clin. Nutr.**, 76:1055–60. 2002

BOLTON-SMITH, C. et al. Compilation of a provisional UK database for the phylloquinone (vitamin K1) content of foods. **Br. J. Nutr.**, 83: 389–399. 2000

BOOTH SL, A,L.; RAJABI, A. Determinants of vitamin K status in humans. **Vitam. Horm.**,78:1–22. 2008

BOOTH, S. L.; PENNINGTON, J.A.T; SADOWSKI, J. A. Food sources and dietary intakes of vitamin K1 (phylloquinone) in the American diet: data from the FDA Total Diet Study. **J. Am. Diet. Assoc.**, 96: 149–154. 1996

BOOTH, S.L. et al. Dietary phylloquinone depletion and repletion in older women. **J. Nutr.**,133:2565–69. 2003

BOOTH, S.L. et al. Relationships between Dietary Intakes and Fasting Plasma Concentrations of Fat-Soluble Vitamins in Humans. **J. Nutr.**, 127(4): 587-592. 1997

BOOTH, S.L. Roles for Vitamin K Beyond Coagulation. **Annu. Rev. Nutr.**, 29: 89-110. 2009

BOOTH, S.L.; SUTTIE, J.W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. **J. Nutr.**,128: 785–788. 1998

CONNOLLY, S. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. **Lancet**, 367:9526:1903-1912. 2009

DAMON, M. et al. Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. **J. Food. Compos. Anal.**, 18: 751–758. 2005

DE BUY WENNIGER, L. M.; BEUERS U. Bile salts and cholestasis. **Dig. Liver. Dis.**, 42(6):409-18. 2010

DOUKETIS, J.D. et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. **Arch. Intern. Med.**, 160:3431–3436. 2000

DOWD, P. et al. The mechanism of action of vitamin K. **Annu. Rev. Nutr.**,15:419- 440. 1995

FENTON, S. T. et al. Nutrient sources of phylloquinone (vitamin K1) in Scottish men and women. **Proc. Nutr. Soc.**, 56: 301. 1997

FIHN, S.D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. **Ann. Intern. Med.**, 118:511–520. 1993

FRANCO, V., et al. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. **Am. J. Med.**, 116:651– 656. 2004

GAGE, B.F. et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. **Thromb. Haemost.**, 91,1,:87-94. 2004

GIJSBERS, B.L.; JIE, K.S.; VERMEER, C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. **Br. J. Nutr.**, 76,2:223-229. 1996

HARRINGTON, D.J. et al. Excretion of the urinary 5C- and 7C-aglycone metabolites of vitamin K by young adults responds to changes in dietary phylloquinone and dihydrophyloquinone intakes. **J. Nutr.**, 137:1763–68. 2007

HIRSH, J. et al. Guide to Anticoagulant Therapy. Heparin: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. **Circulation**, 103:2994-3018. 2001

HYLEK, E.M. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. **Circulation**, 115:2689–2696. 2007

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. **Natl. Acad. Press**, Washington, DC, 2001

JONES, K.S., BLUCK, L.J., WANG, L.Y., et al. A stable isotope method for the simultaneous measurement of vitamin K1 (phylloquinone) kinetics and absorption. **Eur. J. Clin. Nutr.**, 62, 1273–1281. 2008

KHAN, T. et al, Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. **Br. J. Haematol.**, 124, 348–354. 2004

KIM KH et al. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. **Thromb. Haemost.**, 104:755-9. 2010

LAMON-FAVA, S. Plasma lipoproteins as carriers of phylloquinone (vitamin K1) in humans. **Am. J. Clin. Nutr.**, 67(6):1226-1231. 1998

LANDEFELD, S.C. et al. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. **Am. J. Med.**, 95:315-328. 1993

LINKINS, L.A.; CHOI, P.T.; DOUKETIS, J.D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. **Ann. Intern. Med.**, 139:893-900. 2003

MONAGLE, P. et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, 133: 887S – 968S. 2008

OLSON, R.E. Vitamin K. In: SHILS, M.E., A. OLSON, J.A., SHIKE, M. **Modern nutrition in health and disease**. [s.l.] : Lea & Febiger. p.342-358. 1994

PENNING-VAN BEEST, F.J.A. et al. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. **J. Clin. Epidemiol.**, 55: 411–417. 2002

PRESSE N. et al. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. **J. Am. Diet. Assoc.**, 108:2095–99. 2008

PRYNNE, C.J. et al. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K(1)) in 4-year-old British children: comparison between 1950 and the 1990s. **Public. Health. Nutr.**, 8:171–80. 2005

ROHDE, L.E.; DE ASSIS, M.C.; RABELO, E.R. Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.**,10,1:1-5. 2007

ROMBOUTS, E.K.; ROSENDAAL, F.R.; VAN DER MEER, F.J. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. **Br. J. Haematol.**, 149(4):598-605. 2010

ROMBOUTS, E.K.; ROSENDAAL, F.R.; VAN DER MEER, F.J.L. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: Frequency and risk factors. **Thromb. Haemost.**, 101:552-556. 2009

SADOWSKI, J.A. et al. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. **Am. J. Clin. Nutr.**, 50,1: 100-108. 1989

SCONCE E. et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. **Thromb. Haemost.**, 93:872– 875. 2005

SHEARER, M.J. Vitamin K. **Lancet**, 345: 229-234. 1995

SHEARER, M.J.; BACH, A.; KOHLMEIER, M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. **J. Nutr.**, 126(4): 1181S- 1186S. 1996

SUTTIE, J.W. The importance of menaquinones in human nutrition. **Annu. Rev. Nutr.**, , 15: 399-417. 1995

SUTTIE, J.W. Vitamin K and human nutrition. **J. Am. Diet. Assoc.**, 92 (5): 585-590. 1992

SUTTIE, J.W. Vitamin K. In: ZIEGLER, E.E.; FILER Jr. L.J. **Present Knowledge in nutrition**. Washington : ILSI Press, 1996. p.137-145.

SUTTIE, J.W. Vitamin K-dependent carboxylase. **Annu. Ver. Biochem.**, 54:459–477. 1985

THANE, C.W. et al. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. **Br. J. Nutr.**, 87: 605–613. 2002

UEMATSU, T. et al. The effect of dietary fat content on oral bioavailability of vitamin k. **J. Pharm. Sci.**, 85: 1012-6. 1996

VERMEER, C.; JIE, K.S.; KNAPEN, M.H. Role of vitamin K in bone metabolism. **Annu. Ver. Nutr.**, 15:1-22. 1995

WHITE, R.H. et al. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. **Am. J. Méd.**, 107:414–424. 1999

APÊNDICE A - Questionário de Frequência Alimentar

Questionário alimentar

Nome: _____

Data: _____

Alimento	“Quantas vezes você comeu este alimento na última semana?”	Recomendação
GRUPO I – Alto Conteúdo		
Chás verdes (712 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	
Nabo Verde (650 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	
Espinafre (380 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	
GRUPO II – Moderado a Alto Conteúdo		
Brócolis (180 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	
Couve de Bruxelas (177 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	
Repolho (145 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	
Alface crespa (122 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	

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

GRUPO IV – Baixo Conteúdo

GRUPO IV – Baixo Conteúdo		
Cenoura (10 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	
Tomate (6 µg/100 gr)	<input type="checkbox"/> todos as refeições <input type="checkbox"/> todos dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> NÃO	

ANEXO A - Normas de submissão da revista “Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease”



Fator de Impacto: 3.517



COVER LETTER, ARTICLE TYPES

COVER LETTER

Cover letters must state that all authors have seen and approved the study submitted. Provide a statement that no part of the submitted work has been published or is under consideration for publication elsewhere (except in the form of abstract). Provide a statement of financial or other relationships that might lead to a conflict of interest.

In case of clinical trials, starting July 1st 2009, provide registration number and date.

TYPES OF MANUSCRIPT

Original Articles should report original clinical studies or research not previously published or being considered for publication elsewhere. The text should not exceed 3000 words, with a list of ideally no more than 30 references, and 5 figures/tables (see below for more details on the layout).



Before You Begin

Ethics in Publishing

For information on Ethics in Publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/ethicalguidelines>.

Conflict of interest

All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>.

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright

see <http://www.elsevier.com/copyright>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations, please consult:

<http://www.elsevier.com/permissions>

If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

Retained author rights

As an author you (or your employer or institution) retain certain rights; for details you are referred to: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated. Please see <http://www.elsevier.com/funding>.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit:

⇒ <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Language and language services

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission please visit <http://webshop.elsevier.com/languageediting> or our customer support site at <http://support.elsevier.com> for more information.

Submission

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts source files to a single PDF file of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF files at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail removing the need for a paper trail.

Referees

Please submit, with the manuscript, the names, addresses and e-mail addresses of 3 potential referees. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.



Preparation

Language

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Use decimal points (not decimal commas); use a space for thousands (10 000 and above).

Use of wordprocessing software

It is important that the file be saved in the native format of the wordprocessor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the wordprocessor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic illustrations. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the "spell-check" and "grammar-check" functions of your wordprocessor.

FORMAT

Essential Title page Information

Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

Author names and affiliations. Provide last name followed by the initial(s) of the first name. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name, and, if available, the e-mail address of each author.

Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that telephone and fax numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address.

Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a "Present address" (or "Permanent address") may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Clinical Trials. In case of clinical trials, starting July 1st 2009, registration number and date.

Word counts for abstract and text, and number of references, figures and tables.

Abstract

An abstract (maximum 250 words) is typed double spaced on a separate page. The abstract for original articles should be structured under the headings (1) Background and Aims, (2) Methods and Results (3) Conclusion. The abstract of review and viewpoint articles should be structured under the headings (1) Aims, (2) Data Synthesis, (3) Conclusion, (4) registration number for clinical trials (starting July 1st, 2009)

Text

The following subheads should be included in all research articles: Introduction,

Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Appendices, Tables, Figure Legends.

The Methods section should include a statement that the experimental protocols and the process for obtaining informed consent (in human studies) were approved by the appropriate institutional review committee.

For studies on animals, the Methods section should include the species, strain, and supplier/source.

For studies on humans, the Methods section should include a Study Population subheading, under which demographics of study population are defined. Acronyms should be spelled out in full (in the abstract or text) the first time they are cited. If more than 5 acronyms are used, they should be listed on the title page after the keywords. Avoid jargon.

Measurement units should be reported as standard SI units with traditional units in brackets.

Suppliers of specific instruments or drugs should be given, including the company name and city. All drugs should be referred to by their generic names.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Save text in illustrations as "graphics" or enclose the font.
- Only use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times, Symbol.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Produce images near to the desired size of the printed version.
- Submit each figure as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

⇒ <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalised, please "save as" or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS: Vector drawings. Embed the font or save the text as "graphics".

TIFF: color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF: Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF: Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 500 dpi is required.

DOC, XLS or PPT: If your electronic artwork is created in any of these Microsoft Office applications please supply "as is".

Please do not:

- Supply files that are optimised for screen use (like GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF, EPS or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for color in print or on

the Web only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Please note: Because of technical complications which can arise by converting color figures to "gray scale" (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either "Unpublished results" or "Personal communication" Citation of a reference as "in press" implies that the item has been accepted for publication.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

References are identified in the text by arabic numerals and numbered in the order cited. The Vancouver style should be adopted, e.g. Birnbaum Y, Sclarovsky S, Mager A, Strasberg B, Rechavia E, ST segment depression in aVL: a sensitive marker for acute inferior myocardial infarction. Eur Heart J 1993; 14: 4-7

Personal communications, manuscripts in preparation and other unpublished data are not cited in the reference list but are mentioned in the text in parentheses. Titles of journals should be abbreviated in accordance with Index Medicus (see list printed annually in the January issue of Index Medicus. Complete information should be given for each reference, including title of article, abbreviated journal title and inclusive pagination. List all authors for up to six authors. For more than six authors, the first six should be listed followed by et al.

When citing an Elsevier journal, include the digital object identifier (DOI), if noted, from the article's title page. Please note the following examples.

Roelandt JRTC. Seeing the invisible: a short history of cardiac ultrasound. Eur J Echocardiography 2000; 1: 8-11, doi:10.1053/euje.2000.0006 D'hooge J, Bijnens B, Jamal F, Pislaru C, Pislaru S, Thoen J, Suetens P, Van de Werf F, Angermann C, Rademakers FE, Herregods M-C, Sutherland GR. High frame rate myocardial integrated backscatter. Does this change our understanding of this acoustic parameter – Eur J Echocardiography, doi:10.1053/euje.2000.0004

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to:

Index Medicus journal abbreviations: ➞ <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>;

List of serial title word abbreviations: ➞ <http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>;

CAS (Chemical Abstracts Service): ➞ <http://www.cas.org/sent.html>.