

RELAÇÃO DO CONSUMO DE VITAMINA K E ANTICOAGULANTES ORAIS EM HUMANOS¹

RELATIONSHIP OF THE VITAMIN K AND ORAL ANTICOAGULANTS INTAKE IN HUMANS

**Flaviana Freitas Pedron², Cleoni Pedron³,
Maria do Carmo dos Santos Araújo⁴ e Elisângela Colpo⁵**

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo verificar o consumo de vitamina K em pacientes que utilizam terapia medicamentosa que altera a eficácia dos anticoagulantes orais (ACOs). Trata-se de um estudo exploratório, descritivo, realizado com vinte e oito indivíduos adultos, de ambos os gêneros, com diagnóstico prévio de trombose venosa, os quais realizavam o tratamento medicamentoso há mais de 45 dias. Quinzenalmente, foi aplicado um recordatório alimentar de 24 horas e analisado o INR em cada período. Os dados apresentados demonstraram que os pacientes tiveram um consumo adequado de vitamina K, mantendo-se dentro das recomendações diárias. O valor do INR não foi alterado, encontrando-se dentro da faixa terapêutica (entre 2,0 e 3,0). Isto demonstrou que uma estratégia baseada em mudanças na ingestão de vitamina K é possível e segura. Observou-se que com o aumento de vitamina K o INR também se elevou nos participantes do gênero masculino. Conclui-se que o consumo adequado de vitamina K na dieta é importante para manter a estabilidade da anticoagulação.

Palavras-chave: vafarina, consumo alimentar, anticoagulantes.

ABSTRACT

This study aims to verify the consumption of vitamin K in patients that use drug therapies that may change the efficacy of oral anticoagulants in order to prevent blood clot complications. This is an exploratory, descriptive study with 28 adult individuals from both genders who were previously diagnosed with thrombosis, and who did a drug treatment for more than 45 days. A 24-hour food recall was applied every fortnight and the INR was analyzed in each period. The data shows that the patients had a suitable intake of vitamin K, keeping under the daily recommendation and not changing the INR. The patients were under the therapeutic rate (between 2.0 and 3.0) and showed that a strategy based on changes in the intake of vitamin K is possible and safe. We observed that when the intake of vitamin K increased, INR also increased. We conclude that an adequate intake of vitamin K in one's diet is important to maintain stability in anticoagulation.

Keywords: warfarin, food consumption, anticoagulation.

¹ Trabalho Final de Graduação - TFG.

² Acadêmica do curso de Nutrição - Centro Universitário Franciscano. E-mail: fpedron@uol.com.br

³ Coorientador. Médico responsável pelas clínicas particulares. E-mail: cpedron@uol.com.br

⁴ Colaboradora. Docente do curso de Farmácia e do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida - Centro Universitário Franciscano. E-mail: mcgabb@gmail.com

⁵ Orientadora. Docente do curso de Nutrição e do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida - Centro Universitário Franciscano. E-mail: elicolpo@unifra.br

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde divulgou que 16,7 milhões ou 29,2% do total mundial de mortes são decorrentes de doenças cardiovasculares (DCV) a cada ano, sendo que os países em desenvolvimento responderam por 80% de todas essas mortes no mundo (WHO, 2009). No município de Ribeirão Preto, interior do estado de São Paulo, foram registrados 1.050 óbitos por doenças cardiovasculares, representando uma taxa de mortalidade de 13,81% no ano de 2007 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). As doenças cardiovasculares são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no país em um ano. Isso significa que mais de 308 mil pessoas faleceram, principalmente, de infarto e acidente vascular cerebral (AVC). Estudos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo) mostram que 60% dessas vítimas são homens com média de idade de 56 anos. A alta frequência do problema coloca o Brasil entre os 10 países com maior índice de mortes por doenças cardiovasculares. Dessa forma, os anticoagulantes orais (ACOs) são frequentemente indicados para doenças cardiovasculares (acidente vascular cerebral, arritmias cardíacas, isquemias e angina) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A varfarina é um anticoagulante oral também designado antagonista da vitamina K, na medida em que impede a ação desta na síntese hepática de vários fatores de coagulação (II, VII, IX e X) (DORES; PAIVA; CAMPANA, 2001). Tal droga é indicada no tratamento de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, fibrilação auricular com embolia, cardiopatias embolígenas valvulares, embolia associada à prótese valvular cardíaca, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (GODOY et al., 2003). Seu efeito antitrombogênico só ocorre quando as concentrações funcionais dos fatores II, IX e X estão suficientemente diminuídas, o que só acontece dois a sete dias após o início da terapêutica oral (TURPIE; CHIN; LIP, 2003). A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel e sua função mais conhecida é no processo de coagulação sanguínea, sendo necessária para a síntese de várias proteínas no fígado, além de desempenhar papel na formação óssea e na regulação dos sistemas de múltiplas enzimas.

Dessa forma, existe uma grande variabilidade individual na resposta à terapia por ACOs, o que pode desencadear efeitos não desejados, tais como sangramentos e trombos. Essa variabilidade da resposta ao anticoagulante oral relaciona-se a múltiplos fatores como: aos farmacocinéticos (relacionados aos mecanismos de absorção e excreção), aos farmacodinâmicos (diferenças nas concentrações plasmáticas da droga e seu efeito), bem como ao não cumprimento terapêutico, às variações dietéticas, às interações farmacológicas, além de casos de resistência hereditária adquirida (LIMA, 2008).

Os indivíduos que usam os ACOs terão que controlar os níveis de coagulação sanguínea específicos para cada indicação do ACO por meio da medida do tempo de protrombina (TP), expresso pela *International Normalized Ratio* (INR). Para indivíduos com TVP, fibrilação atrial isolada ou associada às doenças valvares reumática ainda não operados ou com prótese biológica, preconizam-se valores de INR entre 2,0 e 3,0 e valores de INR entre 2,5 e 3,5 quando em uso de prótese valvar cardíaca mecânica (LIMA, 2008).

Estudos discutem que o intervalo terapêutico único para o uso de ACO pode não ser ideal para todas as indicações, entretanto, uma anticoagulação de moderada intensidade (INR = 2,0-3,0) é efetiva para a maioria das indicações, minimizando o risco de eventos hemorrágicos e tromboembólico (ANSELL et al., 2008). Se os valores do INR estiverem alterados, podemos encontrar focos hemorrágicos, o INR diminuído e o risco de formação de trombos, estando com INR fora da faixa terapêutica (INR < 2,0 ou >3,0).

Os compostos com atividade de vitamina K se apresentam sob as formas de filoquinona (K_1 - predominante) que são sintetizados pelos vegetais verdes; dihidrofiloquinona (dk) e menaquinona (K_2) são sintetizados pelas bactérias, e menadiona (K_3), que não possui cadeia lateral, mas pode ser agregado no fígado para produzir menaquinonas (DESINOVA; BOOTH, 2005). Essas proteínas no plasma são: protrombina (fator II de coagulação) e pró-coagulantes (fatores VII, IX e X). As principais fontes de vitamina K (origem vegetal e animal) são espinafre, chá verde, nabo, brócolis, couve de Bruxelas, repolho, alface, óleo vegetal (soja e canola), fígado, agrião, ervilha, aspargos, couve-flor, pepino e rúcula, sendo esses os responsáveis pelo aumento da absorção da filoquinona (FRANCO, 2005).

Após a observação de vários estudos (ASSIS et al., 2009; ROMBOUTS et al., 2010), verificou-se que os alimentos fontes de vitamina K podem potencializar ou reduzir o efeito terapêutico de fármacos por alterarem suas propriedades farmacodinâmicas. Por exemplo, a atividade do anticoagulante varfarina é parcialmente dependente da presença ou ausência da vitamina K e a sua efetividade pode ser reduzida quando quantidades excessivas dessa vitamina são consumidas. Isso acontece pela ingestão de alimentos contendo quantidade elevada de vitamina K ou pelo uso de suplemento alimentar contendo elevado teor desse micronutriente, além do uso de medicamentos.

Desse modo, o estudo tem como objetivo verificar se o consumo de vitamina K altera a eficácia dos ACOs em pacientes que utilizam a terapia medicamentosa no intuito de prevenir complicações de coagulação sanguínea, segundo os valores do INR (2,0-3,0) indicados para TVP.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório, descritivo e com abordagem quantitativa. Indivíduos adultos de ambos os gêneros e com diagnóstico prévio de TVP, em tratamento medicamentoso com ACOs há mais de quinze dias para que fosse observada a interferência alimentar de vitamina K, participaram do estudo. O estudo foi realizado em três clínicas particulares de Santa Maria, no período de novembro de 2010 a abril de 2011. Pacientes obstétricos menores de 18 anos foram excluídos.

A amostra foi por conveniência. Os pacientes foram convidados a participar do estudo enquanto aguardavam a consulta médica. A abordagem foi individualizada em uma sala anexa ao consultório por meio de entrevista semiestruturada e consultas aos prontuários dos pacientes junto ao serviço de arquivo médico da clínica. Foram investigadas características sociodemográficas e clínicas

como: sexo, idade, tipo e dosagem do ACO, tempo de terapia com ACO, valor do INR e recordatório alimentar de 24 horas, referentes ao período da coleta de dados do estudo.

Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Franciscano, sob registro n.319.2010.2, e foram entrevistados em três momentos quinzenalmente (15, 30 e 45 dias). Em cada momento, foi aplicado um recordatório de 24 horas para verificar o consumo diário de vitamina K e a coleta do resultado do INR, previamente agendado pelo médico durante o período do estudo.

O recordatório foi aplicado no dia anterior ao teste de INR e constitui-se um importante instrumento para verificar o consumo de alimentos diariamente. A aplicação do primeiro recordatório foi na clínica médica. Os dois contatos subsequentes foram realizados por ligação telefônica, ou seja, de acordo com a disponibilidade do paciente durante o período de aplicação da pesquisa.

Para se obter um resultado fidedigno foram aferidas, minuciosamente, as medidas caseiras e quantidades em microgramas de vitamina K dos três recordatórios coletados de cada paciente. Os dados obtidos foram tabulados no programa *Dietwin*®, 2008, e a média e o desvio-padrão no programa *Microsoft Software Excel*, 2007.

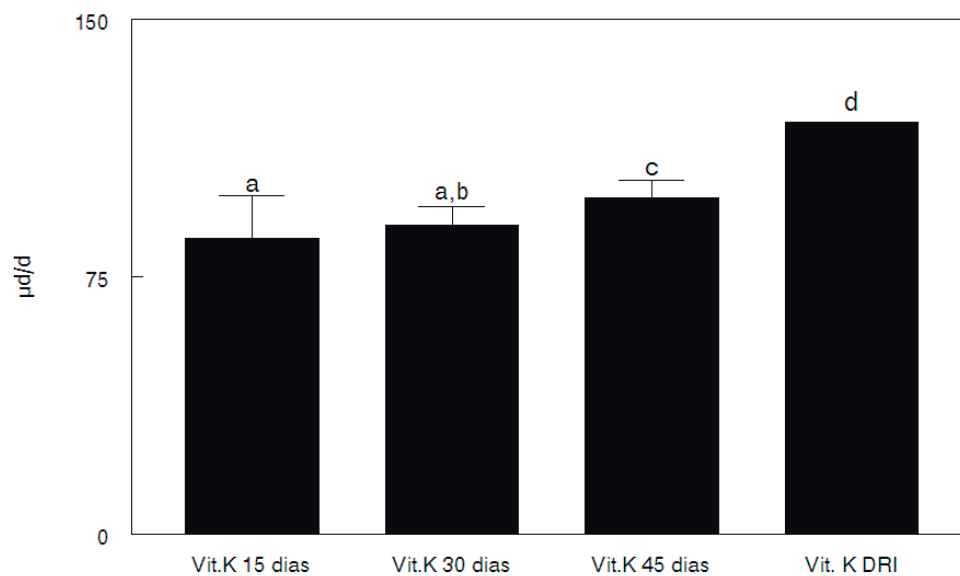
Para a análise dos resultados, o programa *Statistica 6.0* foi utilizado. Ao investigar o consumo de vitamina K diário e o INR nos três momentos, utilizou-se análise não paramétrica seguida de *sign test*. Quanto à correlação do consumo de vitamina K dietético com o INR, utilizou-se análise não paramétrica com coeficiente de *Sperman Rank*. Os dados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$ e foram expressos em média \pm desvios padrão.

RESULTADOS

A amostra estudada foi composta por vinte e oito indivíduos adultos ($n=28$) com diagnóstico prévio de TVP, fazendo uso de anticoagulante oral (varfarina) há 15 dias, sendo 57,2% ($n=16$) do gênero feminino e 42,8% ($n=12$) do gênero masculino, com idade média de $55 \pm 18,5$ anos. Todos os pacientes apresentavam histórico de doenças cardiovasculares como AVC, arritmias cardíacas, isquemia e angina.

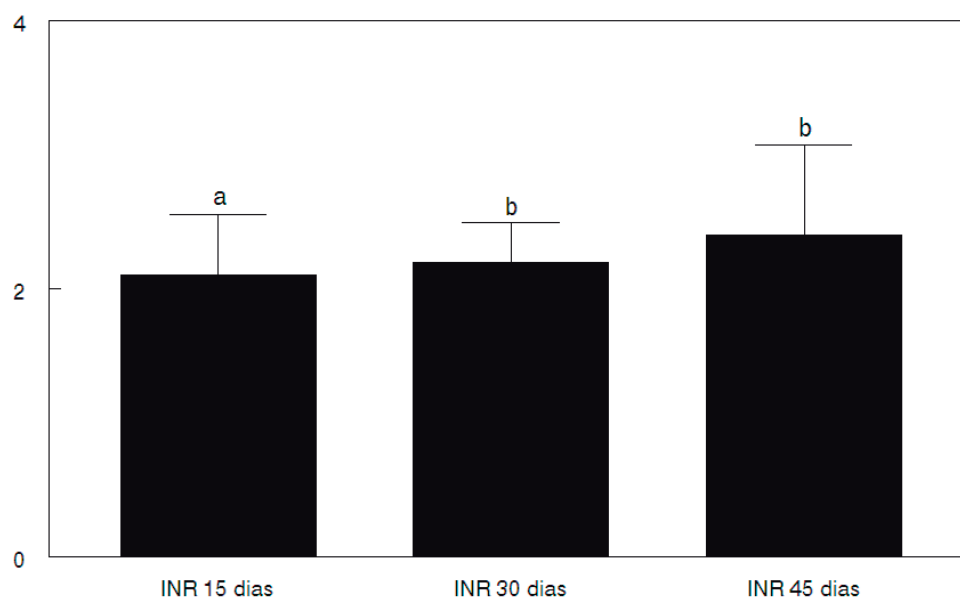
Em ambos os gêneros, observou-se que os participantes do estudo já tinham um conhecimento prévio sobre o cuidado com o consumo de vitamina K, sendo orientados pelos médicos que ajustavam a dose da medicação conforme o valor do INR. Em relação à ingestão de vitamina K dos pacientes do gênero masculino, houve um consumo significativamente maior de vitamina K na terceira quinzena (45 dias após a primeira avaliação) em relação à primeira ($p=0,015$) e à segunda quinzena ($p=0,009$), conforme a figura 1. Quanto às recomendações diárias do consumo de vitamina K, segundo as DRIs, cuja recomendação é $120 \mu\text{g vit. K/dia}$ para o gênero masculino, todos os pacientes apresentaram ingestão de vitamina K significativamente menores em relação as DRIs em todos os períodos analisados.

Figura 1 - Consumo diário de vitamina K em pacientes do gênero masculino. Letras diferentes indicam $p < 0,05$. Análise não paramétrica *Sign test* ($n=12$).



Conforme a figura 2, o valor do INR dos pacientes do sexo masculino aumentou significativamente no período de 30 dias ($p=0,043$) e 45 dias ($p=0,009$) em relação à primeira quinzena (INR1). No entanto, permaneceu dentro da faixa terapêutica (entre 2,0 e 3,0).

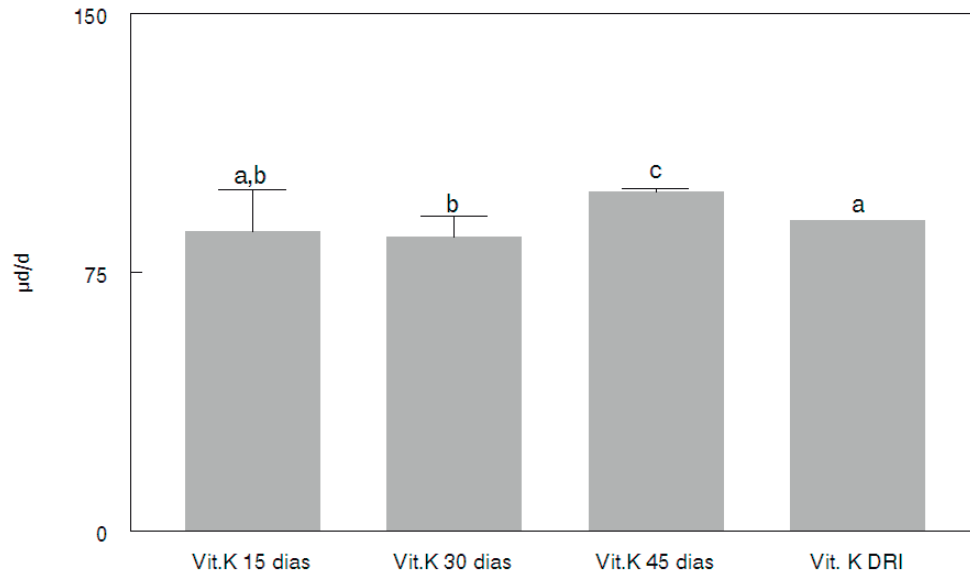
Figura 2 - Níveis sanguíneos de INR em pacientes do gênero masculino. Letras diferentes indicam $p < 0,05$. Análise não paramétrica *Sign test* ($n=12$).



Em relação ao gênero feminino, o consumo de vitamina K foi significativo na terceira quinzena (45 dias) em relação à primeira ($p=0,005$) e à segunda avaliação ($p=0,0001$), conforme figura 3. Em comparação com as recomendações de vitamina K, segundo as DRI's, o consumo foi menor nos

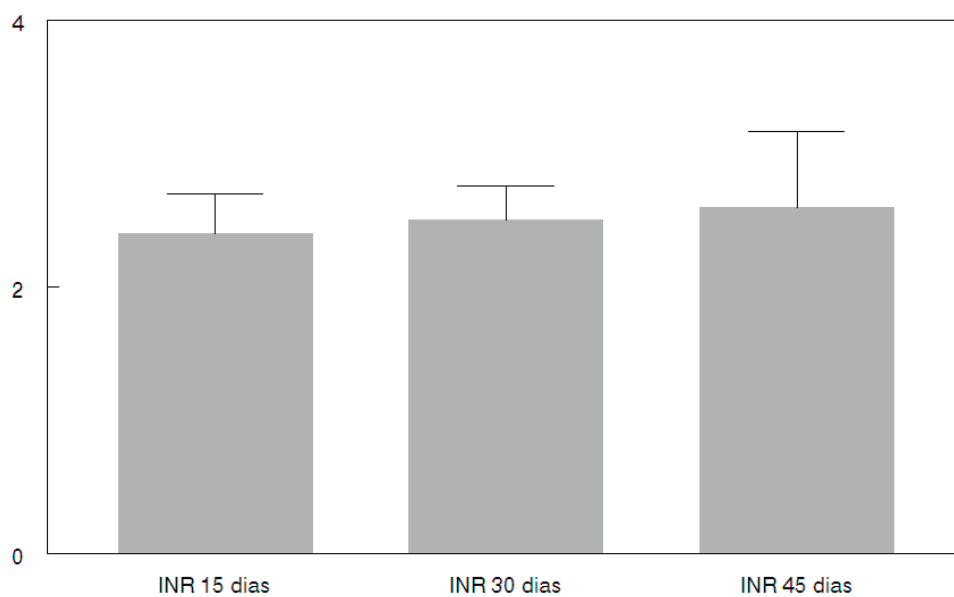
primeiros trinta dias de avaliação. No entanto, na terceira quinzena, o consumo de vitamina K dos pacientes foi maior de acordo com as DRI's (Mulheres: 90 µg/dia).

Figura 3 - Consumo diário de vitamina K em pacientes do gênero feminino. Letras diferentes indicam $p < 0,05$. Análise não paramétrica *Sign test* (n=16).



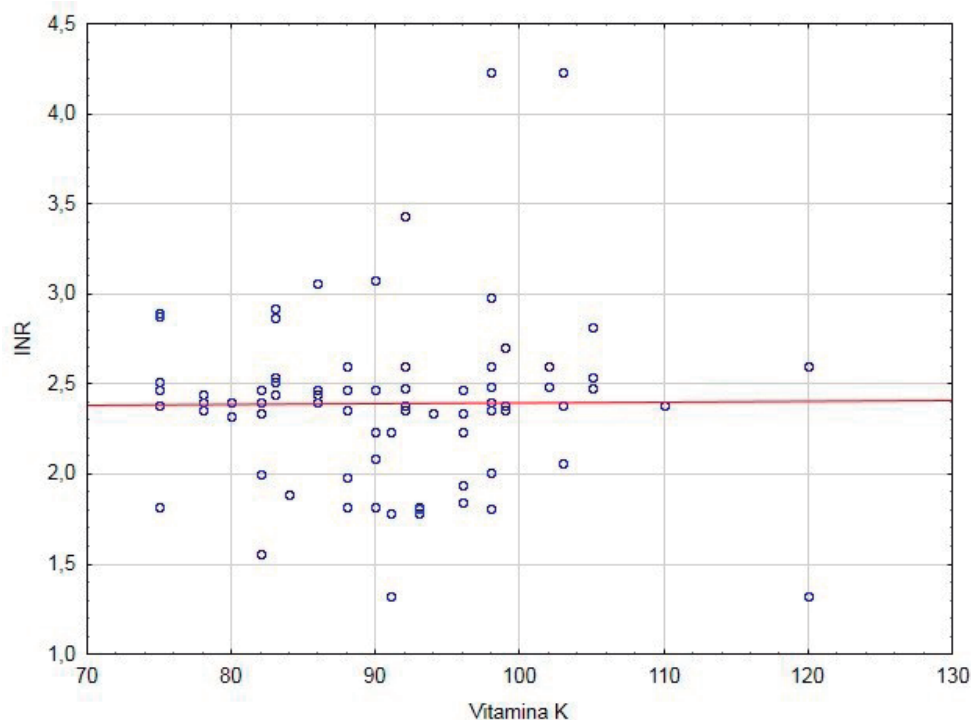
No entanto, quando avaliado o valor do INR dos pacientes do gênero feminino, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os períodos de avaliação. Além disso, os valores sanguíneos de INR permaneceram dentro da faixa terapêutica (entre 2,0 e 3,0) durante o período de estudo, conforme figura 4.

Figura 4 - Níveis sanguíneos de INR em pacientes do gênero feminino. Letras diferentes indicam $p < 0,05$. Análise não paramétrica *Sign test* (n=16).



Quando associado o consumo de vitamina K com os valores sanguíneos de INR, de (acordo com a Figura 5), não houve correlação significativa ($p=0,36$; $p=0,24$; $p=0,21$) entre a média do INR dos três exames sanguíneos durante o período de 45 dias e da média vitamina K durante o mesmo período.

Figura 5 - Correlação entre INR x Vitamina K dos pacientes durante o período do estudo. Análise não paramétrica - *Sperman Rank* (n=28).



DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, é crescente o estudo sobre a influência do consumo de alimentos ricos em vitamina K na estabilidade e na eficácia do tratamento com anticoagulantes orais. A existência de uma interação desse micronutriente com a ação dos anticoagulantes orais já é conhecida (FRANCO et al., 2004), porém, a quantidade de alimentos ricos em vitamina K que deveria ser ingerida na dieta ainda não está bem definida. Segundo Sconce et al. (2005), o consumo elevado de vitamina K na dieta poderia se associar com a estabilidade de anticoagulação.

Os dados apresentados no presente estudo demonstraram que os pacientes tiveram um consumo adequado de vitamina K, mantendo-se dentro das DRIs, conforme o gênero, não alterando o valor do INR, encontrando-se dentro da faixa terapêutica e demonstrando, assim, que uma estratégia baseada em mudanças na ingestão de vitamina K é possível e segura.

Um estudo demonstrou que pacientes com anticoagulação estável (considerando-se estável uma variação menor que 0,5 no valor de INR) apresentavam um consumo significativamente maior de vitamina K quando comparados com pacientes considerados instáveis (KIM et al., 2010). De for-

ma semelhante, outro estudo enfatiza que pacientes tinham menor risco de apresentar um valor de INR subterapêutico quando comparados com pacientes com consumo médio de alimentos fontes de vitamina K (FRANCO et al., 2004).

Foram encontrados resultados semelhantes com os estudos citados acima, o que demonstra uma correlação inversa entre o valor do INR e consumo de vitamina K (COURIS et al., 2000). No entanto, apesar de mostrarem a mesma tendência, os estudos não apresentam concordância metodológica entre si, observando-se diferenças de critérios utilizados para definição do paciente estável ou não estável na forma do consumo de vitamina K e até na população estudada.

A maioria dos estudos pesquisados (ANVISA, 2017; BAUERSACHS, 2012; SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013; TIDEMAN et al., 2015) foi consistente com o conceito de que a vitamina K, particularmente proveniente de fontes dietéticas, pode alterar os parâmetros da coagulação e implica riscos de hipo ou hipercoagulação. Em um estudo cruzado, mostra que em curtos períodos de aumento ou diminuição da ingestão de vitamina K, modificam-se significativamente o tempo de protrombina (TP) e o valor do INR. A magnitude dessa variação foi substancial de tal forma que pacientes alocados para diminuição da ingestão de vitamina K, durante quatro dias, aumentaram os valores de INR em quase 30% sete dias após a intervenção (COURIS et al., 2000).

O presente estudo não encontrou correlação significativa entre a ingestão de vitamina K e o INR. Observou-se que o INR aumentou quando a ingestão de vitamina K diminuiu. Talvez nesse resultado não tenha ocorrido correlação positiva, pois o consumo de vitamina K não ultrapassou as DRIs e nem o INR ultrapassou os limites terapêuticos. Além disso, a amostra do estudo é pequena, um fator limitante deste trabalho.

O conhecimento detalhado do conteúdo de vitamina K entre os diferentes alimentos de origem vegetal é de difícil compreensão e assimilação entre os médicos (COURIS et al., 2000) e, certamente, também entre os pacientes anticoagulados. Torna-se mais adequada a manutenção de ingestão estável de alimentos com moderado conteúdo de vitamina K na dieta para a busca da faixa terapêutica da anticoagulação, implicando em pequenos riscos de variações no consumo de vitamina K, fator que pode ser relacionado com grande variação do INR.

No trabalho em questão, verificou-se que pacientes que tinham um consumo moderado de vitamina K (de acordo com as DRIs) e eram orientados por seus médicos encontravam-se dentro da faixa terapêutica (entre 2,0 e 3,0). A singularidade do estudo proposto se relaciona com a educação contínua dos pacientes sobre a importância do conteúdo de vitamina K na dieta, tentando, ao mesmo tempo, modular individualmente a ingestão com base no próprio padrão alimentar do paciente. Neste estudo, é importante reconhecer que a ingestão de vitamina K na dieta é variável em diferentes populações e estratos etários e pode ser dependente da disponibilidade sazonal de diferentes itens alimentares.

Com a possibilidade de uma orientação nutricional, o paciente adquire informações quanto a uma maior variabilidade alimentar de fontes de vitamina K, além do acompanhamento individualizado

para tratamento e prevenção de comorbidades. A segurança do tratamento com anticoagulante depende do controle cuidadoso e frequente dos pacientes quanto aos medicamentos e ao consumo dietético.

De um modo geral, os pacientes no início do tratamento devem ser vistos semanalmente, até que o INR esteja adequado, e os pacientes estáveis devem ser avaliados a intervalos não superiores a cinco ou seis semanas, permitindo que sejam beneficiados com o tratamento anticoagulante e com as orientações dietéticas.

CONCLUSÃO

Pode-se observar, por meio desse estudo, que os pacientes acompanhados tiveram um consumo adequado de vitamina K, mantendo-se dentro das DRIs, conforme o gênero (90- 120 µg vit./kg/dia), não alterando o valor do INR, encontrando-se dentro da faixa terapêutica (entre 2,0 e 3,0), e demonstrando que uma estratégia baseada em mudanças na ingestão de vitamina K é possível e segura.

Contudo, há evidências clínicas de que a modulação da vitamina K na dieta é uma abordagem adequada para alcançar a estabilidade da anticoagulação. Os dados do trabalho indicam que um consumo adequado de vitamina K (de acordo com as DRIs) na dieta é uma estratégia eficaz para atingir a faixa terapêutica do INR. É importante salientar que a orientação com nutricionista para adequação de vitamina K é autoeducativa e baseada no controle da anticoagulação e depende de uma avaliação qualitativa e quantitativa relativamente simples dos hábitos alimentares dos pacientes.

Declaro a inexistência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

ANSELL, J. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines** (8th Edition), v. 6, n. 133, p. 160-198, 2008.

ASSIS, M. C. et al. Improved Oral Anticoagulation After a Dietary Vitamin K-Guided Strategy. **A Randomized Controlled Trial. Circulation**, v. 2, n. 120, p. 1115-1122, 2009.

ANVISA. **Bula do “marcoumar”**. Bulário eletrônico. 2017. Disponível em: <<https://goo.gl/C4Mvnf>>. Acesso em: 20 maio 2017.

BAUERSACHS, R. M. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thrombosis Research. New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 129, n. 2, p. 107-115, 2012.

COURIS, R. R.; TATARONIS, G. C.; DALLAL, G. E. et al. Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin vitamin K drug-nutrient interactions. **Jornal Americano de Nutrição**, v. 1, n. 45, p. 439-445, 2000.

DESINOVA, N.; BOOTH, S. L. Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. **Revista de Nutrição**, v. 63, n. 111, p. 86-93, 2005.

DORES, S. M. C.; PAIVA, S. A. R.; CAMPANA, A. O. Vitamina K Metabolismo e Nutrição. **Revista de nutrição**, v. 14, n. 3, p. 207-18, 2001.

FRANCO et al. Role dietary vitamin K intake in chronic et al., oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. **Jornal Americano de Medicina**, v. 1, n. 116, p. 651-656, 2004.

FRANCO, G. **Tabela de composição química dos alimentos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.

GODOY, J. M. P. et al. Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 4, p. 219-22, 2003.

KIM, K. H. et al. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. **Jornal Brasileiro de Hematologia**, v. 1, n. 104, p. 755-759, 2010.

LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 24, p. 475-483, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)**. Brasília (DF), 2009 [citado 2009 jan 14]. Disponível em: <<http://datasus.gov.br/>>. Acesso em: 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. **Portal Brasil**. Publicado: 06/09/2011, última modificação: 28/07/2014.

ROMBOUTS et al. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. **Jornal Brasileiro de Hematologia**, v. 1, n. 149, p. 598-605, 2010.

SANTOS, L. dos S.; TORRIANI, M. S.; BARROS, E. **Medicamentos na Prática da Farmácia Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SCONCE et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. **Jornal Brasileiro de Hematologia**, v. 3, n. 93, p. 872-875, 2005.

TIDEMAN, P. A. et al. How to manage warfarin therapy? **Australium Prescriber Journal**, v. 38, n. 2, p. 44-48, abr. 2015.

TURPIE, A. G. G.; CHIN, B. S. P.; LIP, G. Y. H. Tromboembolismo venoso: estratégias de tratamento. **Revista ABC da Terapia Antitrombótica**, v. 1, p. 14-16, 2003.

WHO - World Health Organization. **Cardiovascular diseases**. Geneva, 2009 [cited 2010 Dec 03]. Disponível em: <<https://goo.gl/bZ9tJx>>. Acesso em: 2011.

