

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

**A Importância das Interações
Medicamento-Alimento no Controlo da
Terapêutica com Varfarina**

Dissertação realizada sob a orientação da Dr^a Maria Madalena Pereira

Sara Margarida Alexandre Ferreira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Lisboa, Novembro de 2012

Índice Geral

Resumo.....	1
Capítulo I.....	2
1.1 – Introdução	2
1.1.1 – Fisiologia da coagulação sanguínea – Hemóstase	2
1.1.1.1 – Resposta vascular e hemóstase primária	2
1.1.1.2 – Hemóstase secundária	3
1.1.1.3 – Regulação da coagulação sanguínea	4
1.2 – Terapêutica anticoagulante	6
1.2.1 – Anticoagulantes orais	6
1.2.1.1 – Antagonistas da vitamina K – varfarina.....	7
1.2.1.1.1 – Mecanismo de acção.....	8
1.2.1.1.2 – Farmacocinética	9
1.2.1.1.3 – Resistência e sensibilidade.....	10
1.2.1.1.4 – Interações	11
1.2.1.2 – Inibidores directos da trombina.....	11
1.2.1.3 – Inibidores do factor X activado.....	12
1.2.2 – Monitorização da terapia anticoagulante com varfarina	13
1.3 – Interações medicamento-alimento	16
1.3.1 – Interações entre alimentos com vitamina K e a varfarina	18
1.3.1.1 – Vitamina K.....	18
1.3.1.1.1 – Generalidades	18
1.3.1.1.2 – Metabolismo	18
1.3.1.1.3 – Mecanismo de interacção	19
1.3.1.2 – Teor de vitamina K dos alimentos.....	20
1.3.1.3 – Alterações no INR	22
1.3.2 – Interações entre alimentos com vitamina E e a varfarina	23
1.3.2.1 – Vitamina E	23
1.3.2.1.1 – Generalidades	23
1.3.2.1.2 – Metabolismo	24
1.3.2.1.3 – Mecanismo de interacção	24
1.3.2.2 – Teor de vitamina E dos alimentos.....	25
1.3.2.3 – Alterações no INR	25
1.3.3 – Interações entre alimentos alcalinizantes/acidificantes e a varfarina.....	25
1.3.3.1 – Alimentos alcalinizantes/acidificantes	25
1.3.3.1.1 – Generalidades	25
1.3.3.1.2 – Metabolismo	26

1.3.3.1.3 – Mecanismo de Interação.....	27
1.3.3.2 – Capacidade alcalinizante e acidificante dos alimentos.....	28
1.3.3.3 – Alterações no INR	28
1.3.4 – Interações entre alimentos hipoproteicos/hiperproteicos e a varfarina	28
1.3.4.1 – Alimentos hipoproteicos e hiperproteicos.....	28
1.3.4.1.1 – Generalidades	28
1.3.4.1.2 – Metabolismo	29
1.3.4.1.3 – Mecanismo de interação.....	30
1.3.4.2 – Teor proteico dos alimentos.....	31
1.3.4.3 – Alterações no INR	32
1.3.5 – Interações entre Álcool e a varfarina.....	33
1.3.5.1 – Álcool	33
1.3.5.1.1 – Generalidades	33
1.3.5.1.2 – Metabolismo	33
1.3.5.1.3 – Mecanismo de interação.....	34
1.3.5.2 – Teor alcoólico das bebidas	35
1.3.5.3 – Alterações no INR	35
1.3.6 – Interações entre alimentos específicos e a varfarina.....	36
1.3.6.1 – Leite de Soja.....	36
1.3.6.2 – Sumo de Mirtilo.....	36
1.3.6.3 – Óleo de Peixe	37
1.3.6.4 – Sumo de Toranja	37
1.3.6.5 – Alho	37
1.3.6.6 – Hiperico	38
1.3.6.7 – Papaia	38
1.3.6.8 – Manga	38
1.3.6.9 – Sumo de uva	38
1.4 – Objectivos.....	39
Capítulo II.....	40
2.1 – Material e métodos	40
2.2 – População em estudo.....	40
2.3 – Metodologia.....	40
2.4 – Tratamento e análise de dados	41
2.5 – Resultados e discussão de resultados.....	41
2.6 – Conclusão	49
Bibliografia	52

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Factores de coagulação-----	3
Tabela 2 – Antagonistas da vitamina K -----	7
Tabela 3 – Diferenças entre a varfarina e o acenocumarol-----	8
Tabela 4 – Intervalos de INR para cada indicação terapêutica-----	14
Tabela 5 – Protocolos a instituir perante valores elevados de INR -----	14
Tabela 6 – Dose diária de vitamina K recomendada -----	20
Tabela 7 – Teor de vitamina K dos alimentos -----	21
Tabela 8 – Teor de vitamina E dos alimentos -----	25
Tabela 9 – Capacidade alcalinizante e acidificante dos alimentos -----	28
Tabela 10 – Teor proteico dos alimentos -----	32
Tabela 11 – Teor alcoólico das bebidas -----	35
Tabela 12 – Caracterização geral da amostra -----	40
Tabela 13 – Conhecimento de interacções alimentares com a varfarina -----	42
Tabela 14 – Valores de INR fora do intervalo terapêutico -----	42
Tabela 15 – Nível de consumo de vitamina K -----	43
Tabela 16 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de vitamina K -----	44
Tabela 17 – Nível de consumo de vitamina E -----	45
Tabela 18 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de vitamina E -----	45
Tabela 19 – Nível de consumo de alimentos alcalinizantes e acidificantes -----	46
Tabela 20 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de alimentos alcalinizantes e acidificantes -----	46
Tabela 21 – Nível de consumo de alimentos hipoproteicos e hiperproteicos -----	47
Tabela 22 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de alimentos hipoproteicos e hiperproteicos -----	47
Tabela 23 – Nível de consumo de bebidas alcoólicas -----	48
Tabela 24 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de bebidas alcoólicas -----	48

Índice de Figuras

Figura 1 – Cascata de coagulação-----	4
Figura 2 - Comparação das diferentes intervenções dos anticoagulantes orais na cascata de coagulação -----	7
Figura 3 – Mecanismo de acção da varfarina -----	9
Figura 4 – Mecanismos de resistência e sensibilidade à varfarina -----	10
Figura 5 – Mecanismo de acção dos inibidores directos da trombina-----	12
Figura 6 – Mecanismo de acção dos inibidores do factor X activado-----	13
Figura 7 – Ciclo da vitamina K -----	19
Figura 8 – Metabolismos das proteínas-----	29
Figura 9 – Metabolismo do álcool -----	34

Abreviaturas

AT – Antitrombina

FT – Factor tecidual

FvW – Factor de vonWillebrand

HDLs – Lipoproteínas de elevada densidade

INR – Razão normalizada internacional

ISI – Índice de Sensibilidade Internacional

NAD – Nicotinamida adenina dinucleotídeo

OMS – Organização Mundial de Saúde

PC – Proteína C

PIVKAs – Protein induced by vitamin K absence or antagonists

PS – Proteína S

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TBP – Tocopherol-Binding-Protein

TFPI – Tissue factor pathway inhibitor

TP – Tempo de protrombina

VLDLs – Lipoproteínas de muito baixa densidade

VKOR – Vitamina K Epóxido Redutase

WARF – Wisconsin Alumni Research Foundation

Resumo

Os anticoagulantes orais, nomeadamente a varfarina, inibem a acção da vitamina K, essencial para a síntese hepática de vários factores de coagulação (II, VII, IX e X), assim como das proteínas anticoagulantes C e S. O tratamento oral com varfarina necessita de procedimentos standardizados para o controlo e seguimento. Esta necessidade de monitorização é justificada por várias razões, entre as quais: grande variabilidade individual no que diz respeito à resposta terapêutica; medicamento com margem terapêutica estreita; elevada frequência de interações com medicamentos e com alimentos.

Os alimentos são indispensáveis à sobrevivência humana, permitindo a integridade estrutural e funcional do organismo. Quando essa integridade é alterada torna-se necessário o recurso a terapia medicamentosa, com o intuito de repor essa mesma integridade. As interações alimento-medicamento, nutriente-medicamento e medicamento-álcool são muitas vezes desprezadas, contudo deveriam ser consideradas aquando da avaliação da eficácia dos fármacos. Embora as consequências destas interações sejam raramente graves e fatais, não são raras as vezes em que surgem reacções adversas e respostas farmacológicas diferentes das teoricamente esperadas.

Com este trabalho pretendeu-se rever as possíveis interações existentes entre os alimentos e a varfarina, avaliando o possível impacto clínico dos alimentos na eficácia terapêutica da varfarina.

Para cumprir os objectivos supra citados, este trabalho foi dividido em duas partes. A primeira parte resulta de uma revisão bibliográfica, na qual são abordadas as interações entre a varfarina e diferentes tipos de alimentos, classificados de acordo com a sua composição (alimentos com alto, moderado e baixo teor de vitamina K; com alto teor de vitamina E; hiperproteicos; hipoproteicos; alcalinizantes; acidificantes). Foram ainda abordadas as interações entre a varfarina e alimentos específicos como o leite de soja, óleo de peixe, manga, alho, sumo de mirtilo, sumo de uva, papaia, hipericão e sumo de toranja e as bebidas alcoólicas. A segunda parte do presente trabalho compreende um estudo que pretendeu analisar a influência da alimentação no controlo do INR, em doentes a fazer terapêutica oral com varfarina, através de um questionário efectuado a 22 indivíduos.

O tratamento estatístico dos dados recolhidos efectuou-se com recurso a estatística descritiva, e as hipóteses foram testadas com recurso a estatística correlacional, nomeadamente a Correlação de Spearman. Com o presente trabalho concluiu-se que consumos mais altos de alimentos ricos em vitamina K davam origem a mais valores de INR subterapêuticos. Um consumo baixo a moderado de alimentos alcalinizantes e acidificantes foi aquele que permitiu manter um maior número de valores de INR dentro do intervalo terapêutico. Concluiu-se também que ao aumentarmos o consumo de álcool contribuimos para mais valores de INR subterapêuticos.

Palavras-chave: varfarina; INR; interações; alimentos; vitamina K

Capítulo I

1.1 – Introdução

1.1.1 – Fisiologia da coagulação sanguínea – Hemóstase

1.1.1.1 – Resposta vascular e hemóstase primária

O sangue circula no organismo em contacto com o endotélio vascular. A fluidez do sangue depende de vários factores, entre os quais: integridade do endotélio, velocidade do fluxo sanguíneo, quantidade de células sanguíneas em circulação e presença de heparina como anticoagulante natural.^[1,2]

Quando, devido a lesões, o sangue extravasa para além dos vasos sanguíneos, perde fluidez formando um coágulo, que posteriormente se retrai, organiza ou dissolve. O sistema hemostático permite a manutenção do sistema vascular, dado que em caso de lesão, permite a reparação dos tecidos e em consequência o restabelecimento das suas funções, permitindo também a manutenção da volémia. O sistema hemostático é constituído por diversos componentes, sendo eles: plaquetas, vasos sanguíneos, proteínas envolvidas na coagulação, anticoagulantes naturais e sistema de fibrinólise. Todos eles contribuem para o controlo da hemorragia, organizando-se numa sequência de reacções: resposta vascular, com a constrição do vaso lesado; hemóstase primária, com a formação do trombo plaquetário; hemóstase secundária, com a formação do coágulo de fibrina.^[1-3]

Imediatamente após a lesão de um vaso ocorre a constrição do mesmo, sendo este espasmo vascular produzido por reflexos do sistema nervoso e agentes químicos. A endotelina é um potente vasoconstritor libertado pelo endotélio. A bradicinina contribui para ao aumento da permeabilidade vascular e contracção da musculatura lisa. A serotonina induz localmente uma vasoconstrição, mas quando libertada em grandes quantidades apresenta um efeito vasodilatador ao nível da circulação sistémica, promovendo uma diminuição da pressão arterial. Nesta fase é ainda libertado o fibrinopeptídeo B, um segmento de fibrinogénio libertado devido à acção da trombina. A resposta vascular é temporária e tem como principal objectivo reduzir o fluxo sanguíneo na área afectada e manter as superfícies endoteliais justapostas.^[2,3]

Quando ocorre uma lesão num vaso sanguíneo o endotélio é rasgado e o tecido conjuntivo fica exposto, permitindo a adesão das plaquetas. Poucos segundos após a lesão tem início a formação do trombo plaquetário, que se anuncia de inequívoca importância na restrição da perda de sangue através dos capilares, pequenas arteríolas e vénulas lesadas. Desta forma a hemóstase primária compreende três reacções: adesão plaquetária, activação e agregação plaquetária.^[4]

A adesão plaquetária ocorre devido ao acumulo de plaquetas, no local da lesão, que aderem ao colagénio, fibronectina, laminina, vitronectina e trombospondina do subendotélio vascular. Adesão esta, que é efectuada através de receptores plaquetários específicos. A ligação principal ocorre entre as fibrilas de colagénio e a glicoproteína Ib/IX, sendo estabilizada

pelo factor de vonWillebrand (FvW). A ligação da glicoproteína IIb/IIIa ao fibrinogénio e ao FvW também tem um papel de relevante importância na agregação e adesão plaquetárias.^[2,3]

A activação plaquetária é regulada pelos níveis de nucleótidos cíclicos, influxo de cálcio, hidrólise dos fosfolípidos da membrana e fosforilação de proteínas intracelulares. Após a sua activação, as plaquetas são agregadas entre si formando o trombo hemostático. A formação deste é da responsabilidade da ligação da glicoproteína IIb/IIIa ao fibrinogénio. A capacidade de contracção das plaquetas, devida à presença de cálcio e interacção da actina com outras proteínas, também contribui para a eficácia do trombo plaquetário.^[1,2]

1.1.1.2 – Hemóstase secundária

É a formação do coágulo de fibrina no local da lesão endotelial que permite a manutenção da integridade vascular. A formação deste mesmo coágulo envolve interacções complexas entre os factores de coagulação e os seus cofactores. Factores esses que se encontram descritos na tabela seguinte (Tabela 1).

Tabela 1 – Factores de coagulação (Adaptado de referência 3)

Factor	Principais Funções
Fibrinogénio (I)	Precursor da fibrina.
Protrombina (II)	Precursor da trombina; activa os factores V, VIII e XIII e a Proteína C; é dependente da vitamina K.
Factor tecidual, Tromboplasmina (III)	Presente em várias células, epiteliais e gliais; pode ser expresso por monócitos e macrófagos; liga-se ao FVII, dando início à coagulação.
Ião Cálcio (IV)	Cofactor de algumas reacções.
Proacelerina (V)	Cofactor da reacção que transforma a protrombina em trombina.
Proconvertina (VII)	Liga-se ao factor tecidual formando o complexo VIIa/FT/Ca ²⁺ ; é dependente da vitamina K.
Factor anti-hemofílico (VIII)	Cofactor da formação do complexo IXa/VIIIa/fosfolípidos/Ca ²⁺ .
Factor Christmas (IX)	Enzima do complexo IXa/VIIIa/fosfolípidos/Ca ²⁺ ; é dependente da vitamina K.
Factor Stuart-Prower (X)	Enzima do complexo protrombinase que activa a protrombina; é dependente da vitamina K.
Precursor da trombina (XI)	Activa o factor IX; circula complexado com o HMWK.
Factor de Hageman (XII)	Activa a precalicreína e o factor IX.
Factor estabilizador da Fibrina (XIII)	Catalisa a formação de ligações peptídicas entre as moléculas de fibrina, transformando-a em fibrina insolúvel.
Factor Fletcher (precalicreína)	Participa na reacção de activação por contacto, via intrínseca.
Factor Fitzgerald, Flaujaec ou Williams (HMWK)	Cofactor.

Tendo em conta a sua estrutura bioquímica os factores IIa, VIIa, IXa e X são proteases da serina dependentes da vitamina K. Apresentam na sua constituição dois grupos carboxilo que estão ligados ao carbono γ do ácido glutâmico, ligação esta que só ocorre na presença de vitamina K. Os resíduos de ácido γ -carboxiglutâmico permitem a ligação aos fosfolípidos, sem a presença desta ligação é gerada uma molécula de fibrina ineficaz.^[3,4]

As reacções de coagulação ocorrem em cascata, sendo esta dividida em duas vias: via intrínseca, cuja reacção inicial ocorre como o contacto com superfícies carregadas com carga negativa; via extrínseca, cuja activação ocorre na sequência de uma lesão tecidual. As duas vias acabam por convergir para uma via comum, que culmina com a formação do coágulo de fibrina. Em cada uma das etapas da coagulação estão envolvidas a serina protease da etapa

anterior, uma pró-enzima, um cofactor proteico não enzimático, íões de cálcio e os fosfolípidos.^[1]

Na via intrínseca todos os elementos necessários ao processo de coagulação estão presentes no sangue, a cascata tem início quando o sangue entra em contacto com o colagénio, em consequência de uma lesão no endotélio. O factor XII, até então inactivo, passa a activo, activando este, por sua vez o factor XI. As reacções seguem em cascata, como esquematizado na figura seguinte (Figura 1), até a activação do factor X, dando-se início à via comum. O início da via extrínseca ocorre na sequência de uma lesão tecidular, que promove a libertação do factor tecidular (FT). O factor VII, em presença de Ca^{2+} e fosfolípidos, liga-se ao factor tecidular, ficando activo e adquirindo a capacidade de activar o factor X. O factor X, quando activado, converte a protrombina em trombina, que por sua vez degrada o fibrinogénio. Da degradação do fibrinogénio surgem dois fibrinopeptídeos A e dois fibrinopeptídeos B, que dão origem à fibrina solúvel. A fibrina torna-se insolúvel pela formação de ligações covalentes entre os monómeros, sendo a formação destas ligações mediada pelo factor XIII.^[2-4]

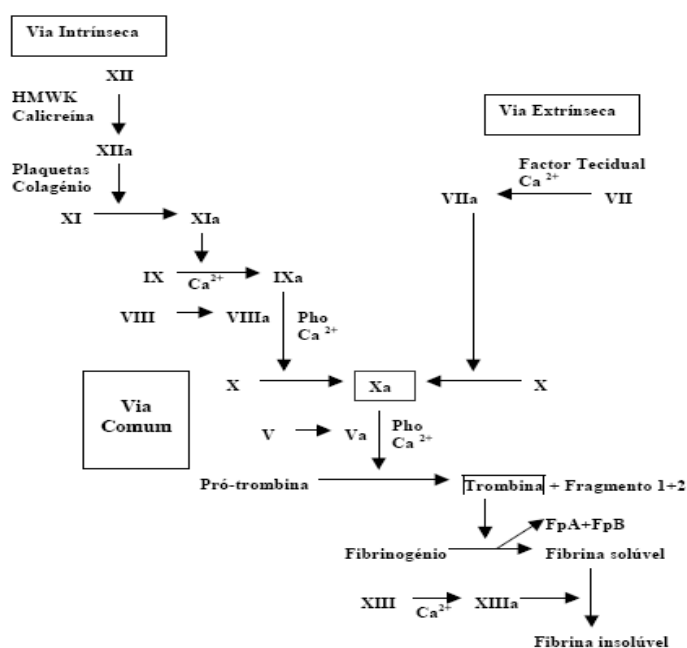


Figura 1 – Cascata de coagulação (Adaptado de referência 2)

1.1.1.3 – Regulação da coagulação sanguínea

As reacções bioquímicas de coagulação sofrem um processo bem coordenado de regulação, caso contrário ocorreria uma activação excessiva do sistema de coagulação, tendo como consequência a oclusão vascular. O sangue mantém a sua fluidez pelo próprio fluxo, pela adsorção dos factores de coagulação às superfícies celulares activadas e pela presença de proteínas inibitórias, que funcionam como anticoagulantes naturais. Os inibidores

fisiológicos da coagulação mais relevantes são: antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS) e o TFPI (tissue factor pathway inhibitor) (inibidor da via extrínseca).^[1,3,4]

A AT é considerada o principal factor anticoagulante, em circulação, sendo sintetizada nas células endoteliais e fígado. Inactiva a trombina e os factores IXa, Xa, XIa e XIIa. Acelera a dissociação do complexo VIIa/FT. A presença de heparina ou glicosaminoglicanos sulfatados potenciam a formação do complexo trombina-AT.^[3,4]

A PC cliva e inactiva os factores Va e VIIIa, processo activado pela PS, que actua como cofactor não enzimático. Desta forma é importante reter que a PC actua como procoagulante quando produzida em excesso, e com anticoagulante quando produzida em pequenas quantidades. A PC, tal como a PS, é uma proteína cuja sua actividade depende da vitamina K.

O TFPI inibe, por feedback, a formação do complexo VIIa/FT, originando a diminuição da activação dos factores IX e X. A presença de heparina potencia a actividade do TFPI.^[2-4]

Na ausência de lesão vascular os mecanismos anticoagulantes predominam sobre os procoagulantes, permitindo assim a fluidez do sangue.^[1,2]

1.2 – Terapêutica anticoagulante

Os estados de hipercoagulação, decorrentes de várias situações patológicas que culminam com o predomínio dos mecanismos procoagulantes sobre os anticoagulantes, propiciam a formação de trombos que, por sua vez, podem causar obstrução parcial ou total da circulação sanguínea. Como consequência, o fornecimento de sangue aos órgãos e tecidos fica comprometido.^[5]

Em Portugal, o número de doentes com indicação para terapêutica anticoagulante tem vindo a aumentar significativamente. Com o aumento da esperança média de vida e o aumento das doenças cardiovasculares, é de esperar que se mantenha a tendência de aumento das prescrições de anticoagulantes. São as seguintes as indicações para o uso de terapêutica anticoagulante: profilaxia primária e tratamento da trombose venosa profunda e do tromboembolismo profundo; prevenção secundária da cardiopatia isquémica; patologia valvular mitral; patologia valvular aórtica; próteses biológicas; próteses mecânicas; cardiomiopatia dilatada; síndrome coronária aguda; fibrilhação auricular sem valvulopatia; cardioversão; doença arterial periférica aguda após bypass infrainguinal.^[6,7]

O anticoagulante ideal é aquele que demonstra as seguintes características: efectividade na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos; segurança quando utilizado concomitantemente com terapêutica fibrinolítica ou com antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, em doentes com doenças coronárias agudas; administrações repartidas por uma ou duas tomas diárias, em regime de dosagem padronizado; administrações por via oral ou parentérica; inexistência da obrigação da monitorização rotineira da coagulação.^[6]

Actualmente na prática clínica os anticoagulantes utilizados pertencem a quatro grandes grupos, sendo eles: heparinas, anticoagulantes orais, heparinóides ou glicosaminoglicanos e hirudinas. Todos eles apresentam como objectivo principal o bloqueio da sequência da coagulação, reduzindo desta forma a deposição da fibrina.^[8]

1.2.1 – Anticoagulantes orais

A terapêutica anticoagulante oral encontra-se em mudança, centralizada nos antagonistas da vitamina K, assiste aos recentes desenvolvimentos farmacológicos, que se concentram em novos anticoagulantes orais. Dentro destes últimos encontramos a heparina oral e os novos inibidores directos da trombina e do factor X activado. Estes estudos ganham especial ênfase face às limitações dos antagonistas da vitamina K, sendo elas: lento início de acção; estreita margem terapêutica; metabolismo variável dependente do citocromo P450; interações medicamento-alimento e medicamento-medicamento; potencial de hemorragias.^[6,7]

A figura seguinte (Figura 2) pretende comparar os diferentes níveis de intervenção dos anticoagulantes orais. Estando a intervenção dos antagonistas da vitamina K representada por asteriscos vermelhos.

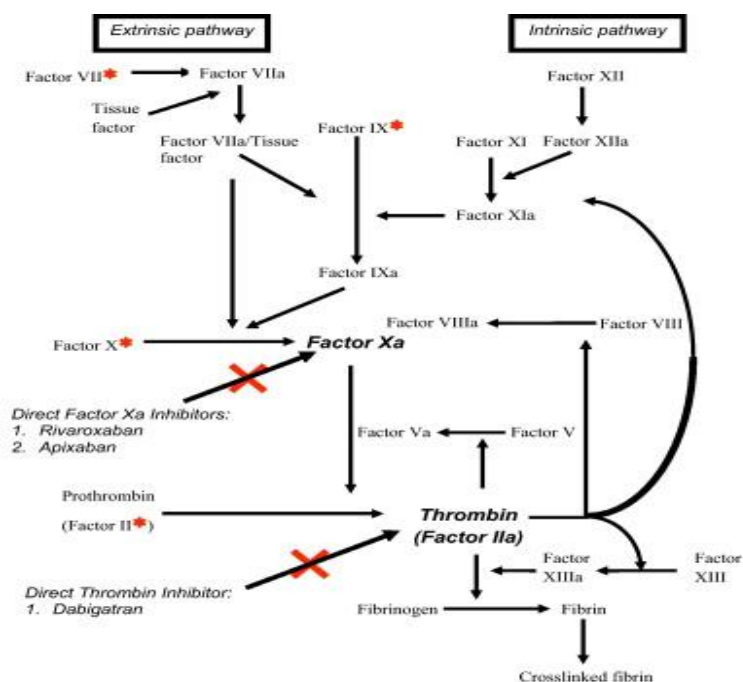


Figura 2 - Comparação das diferentes intervenções dos anticoagulantes orais na cascata de coagulação (Adaptado de referência 53)

1.2.1.1 – Antagonistas da vitamina K – varfarina

Os anticoagulantes orais que apresentam uma analogia estrutural com a vitamina K são designados por antagonistas da vitamina K. Assim, e segundo a sua estrutura, podem ser divididos em dois grupos como esquematiza a tabela seguinte (Tabela 2).^[8,10]

Tabela 2 – Antagonistas da vitamina K (Adaptado de referência 13)

Estrutura	Fármacos
Derivados da 4-hidroxycumarina	Dicumarol, Acenocumarol, Varfarina, Femprocumom, Biscumacetato de etilo
Derivados da indano-1,3-diona	Fenindiona, Difenadiona, Anisindiona

Dos compostos apresentados no quadro anterior apenas os derivados da cumarina são amplamente utilizados. A exigência estrutural mínima para que ocorra actividade anticoagulante consiste no resíduo de 4-hidroxycumarina com um substituinte de carbono não polar na posição 3.^[9,10]

O primeiro agente hemorrágico a ser identificado foi o dicumarol. A descoberta deste surge após relatos de distúrbios hemorrágicos em animais que se alimentavam de trevo doce estragado, corria o ano de 1939. Envolvidos nesta descoberta estiveram dois investigadores Campbell e Link. A planta fresca continha cumarina, que não era patogénica, porém quando a

cumarina é oxidada a 4-hidroxicumarina, através da reacção com formaldeído, forma-se dicumarol, um anticoagulante.^[9]

Em 1948 a Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) introduz um análogo sintético do dicumarol, o 3-(2-acetil-1-feniletil)4-hidroxicumarina, posteriormente designado por varfarina (WARF + cumarina). Esta veio a revelar-se um anticoagulante mais potente.^[9]

Em Portugal os anticoagulantes mais utilizados são os antagonistas da vitamina K e dentro destes a varfarina e o acenocumarol, existindo algumas diferenças entre eles, como demonstra a tabela 3. Contudo, nos últimos anos vários são os estudos em torno de uma nova molécula, a tecarfarina, um inibidor selectivo da vitamina K epóxido redutase (VKOR), administrado também por via oral, mas com a possibilidade de menos interações, uma vez que não é metabolizado pelo citocromo P450. Apresenta uma farmacocinética semelhante à varfarina, mas uma farmacodinâmica diferente, ostentando também a necessidade de monitorização da terapêutica. Presentemente encontra-se em estudos de fase II.^[5,6]

A varfarina é derivada da 4-hidroxicumarina, possuindo grande semelhança estrutural com a vitamina K, é composta de uma mistura racémica com dois estereoisómeros a S-varfarina e a R-varfarina, sendo a primeira quatro vezes mais potente que a segunda.^[9]

Tabela 3 – Diferenças entre a varfarina e o acenocumarol (Adaptado de referência 10)

Características	Varfarina	Acenocumarol
Início de acção	36 a 48h	36 a 48h
Mecanismo de acção	Inibe: factores II, VII, IX e X; Proteína C e S	Inibe: factores II, VII, IX e X; Proteína C e S
Semi-vida	36 a 42 horas	24 horas
Absorção	Intestinal	Intestinal
Ligação às proteínas plasmáticas	95 a 99%	98,7%
Metabolização	Hepática citocromo P450	Hepática citocromo P450
Eliminação	Renal	Renal
Tempo até INR terapêutico	4 a 5 dias	1 a 5 dias

1.2.1.1.1 – Mecanismo de acção

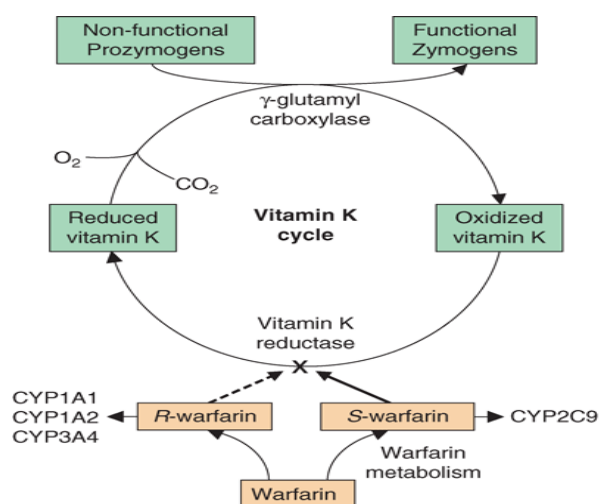
O fígado é o responsável por grande parte da síntese de factores de coagulação II, VII, IX e X, e proteínas anticoagulantes C e S. No final da sua síntese estes mesmos factores e proteínas são biologicamente inactivos. Para que ocorra a sua activação, e possam ter acção biológica na cascata de coagulação, é necessário que 9 a 13 dos resíduos glutamato específicos da região N-terminal sejam carboxilados, formando γ -carboxiglutamato (Gla). A reacção, catalisada pela γ -glutamato carboxilase, requer a presença de dióxido de carbono, oxigénio molecular e vitamina K reduzida, ocorrendo no reticulo endoplasmático rugoso. Desta forma a carboxilação está directamente dependente da oxidação da vitamina K, uma vez que necessita da forma hidroquinona ou vitamina KH_2 . Na reacção forma-se resíduos de γ -

carboxiglutamato e um epóxido de vitamina K. Este mesmo epóxido é convertido novamente a vitamina K por intermédio de uma redutase. [9,10,12]

Os antagonistas da vitamina K inibem a redutase do epóxido da vitamina K e impedem a regeneração da mesma até à sua forma activa, a hidroquinona, como esquematiza a figura 3. Desta forma ocorre um aumento da concentração do epóxido no fígado e no plasma, bem como a depleção da hidroquinona. Em consequência, são produzidas proteínas coagulantes que se mantêm na sua forma inactiva. Ao conjunto de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas dá-se a designação colectiva de PIVKAs (protein induced by vitamin K absence or antagonists). [9,11]

A vitamina K reduzida é regenerada a partir do epóxido, sendo essa reacção catalisada pela vitamina K epóxido redutase, que por sua vez é inibida por doses terapêuticas de varfarina. A vitamina K também pode ser transformada na hidroquinona correspondente, através de uma reacção catalisada pela DT-diaforase. Esta exige elevadas concentrações de vitamina K e apresenta menor sensibilidade aos antagonistas da vitamina K. Este facto pode explicar o porquê da administração de vitamina K em quantidades suficientes poder neutralizar até mesmo elevadas doses de anticoagulantes orais. [10,11]

De um modo geral a acção da varfarina pode ser detectada a dois níveis: diminuição em 30 a 50% da quantidade total de cada um dos factores intervenientes na coagulação dependentes da vitamina K sintetizados pelo fígado; diminuição em 10 a 40% da actividade biológica normal das moléculas devido à subcarboxilação. [9,11]



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figura 3 – Mecanismo de acção da varfarina (Adaptado de referência 54)

1.2.1.1.2 – Farmacocinética

Os anticoagulantes não exercem qualquer efeito sobre a actividade das moléculas carboxiladas que já se encontram em circulação. Desta forma o tempo que leva entre o início

mais de 20mg/dia de varfarina para atingir a dose terapêutica, entre elas: aporte elevado de vitamina K na dieta, não adesão do doente à terapêutica e mutações no gene da vitamina k epóxido redutase, tornando-a mais resistente à inactivação. A resistência à varfarina também tende a aumentar com o tempo da terapêutica.^[7,10,15]

Aproximadamente 10% dos doentes submetidos a terapêutica oral com varfarina necessitam de menos de 1,5mg/dia de varfarina para atingir a dose terapêutica. Estes apresentam um ou dois alelos variantes da CYP2C9, que inactivam a S-varfarina com menos eficiência. O efeito dos anticoagulantes também se encontra potenciado nos estados de má absorção, alterações hepáticas e febre. Alguns tipos de cancro, insuficiência cardíaca, hipertiroidismo e hipotiroidismo podem ter impacto nos resultados terapêuticos esperados para a varfarina. A congestão hepática contribui para a redução do metabolismo da varfarina, resultando em níveis mais elevados de varfarina livre, activa. Por sua vez, o hipertiroidismo promove o aumento do metabolismo dos factores de coagulação, aumentando assim os efeitos da varfarina.^[7,9,10,15]

1.2.1.1.4 – Interações

São muitas as interações, já descritas, entre a varfarina e outros fármacos, outras substâncias e alimentos.

As interações podem ser causadas por vários mecanismos, entre os quais: alteração da captação ou metabolismo do anticoagulante ou da vitamina K; alteração na síntese, função ou eliminação de qualquer factor envolvido na hemostasia ou fibrinólise.^[7,9]

De um modo geral as interações resultam em: redução do efeito terapêutico o que pode levar ao aumento do risco de formação de coágulos; potenciação do efeito terapêutico que pode levar ao aumento do risco de hemorragia.^[10,13]

A redução do efeito terapêutico pode ser provocada por: diminuição da absorção da varfarina, devido a ligação à colestiramina e ou presença de alimentos no trato gastrointestinal; aumento do volume de distribuição e diminuição do tempo de semi-vida devido a uma hipoproteinemia; aumento da metabolização devido à indução do CYP2C9 por outros fármacos (barbitúricos); ingestão de elevadas quantidades de alimentos ricos em vitamina K.^[7,9,10]

O aumento do efeito da varfarina pode ser devido a: diminuição do metabolismo do fármaco, devido à inibição do CYP2C9 por outros fármacos (amiodarona, fluoxetina, clopidogrel...); deslocamento dos locais de ligação das proteínas, provocado por diuréticos da ança e valproato de sódio; deficiência do aporte de vitamina K.^[10,11]

1.2.1.2 – Inibidores directos da trombina

A heparina oral é um inibidor directo da trombina, inibindo as serina-protéases endógenas (trombina, factor Xa, factores XIIa, XIa e IXa). A elevada carga negativa da molécula, assim como a elevada carga negativa do tecido epitelial, comprometem a biodisponibilidade oral da

heparina. Desta forma encontra-se em estudo um sistema de libertação sódico, no qual um aminoácido sintético facilita a absorção da heparina, dissociando-se posteriormente em circulação.^[6,7]

O dabigatrano, inibidor peptidomimético da trombina por ligação ao seu centro activo, impede a conversão do fibrinogénio em fibrina. Desta forma o

dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina, apresentando uma constante de inibição de 4,5nmol/L. Molécula muito polar, fortemente básica, permanentemente ionizada, hidrofílica e sem biodisponibilidade oral. Assim é formulado sob a forma de pró-fármaco (dabigatrano etexilato), que após a administração é convertido em dabigatrano, via hidrólise pelas esterases nos enterócitos, na veia porta e no fígado. Apresenta uma semi-vida que pode ir até 14 horas, circulando no plasma com uma baixa ligação às proteínas plasmáticas. Não é metabolizado pelo citocromo P450, mas é substrato do transportador de efluxo glicoproteína P, o que explica algumas interações medicamentosas. É eliminado preferencialmente por via renal, mais de 80% sob a forma inalterada. Desta forma surge a necessidade de fazer uma avaliação da função renal pelo menos uma vez por ano, especialmente em doentes com mais de 75 anos. Estando todas estas características esquematizadas na figura 5.^[5,6]

Em estudos de fase III, os efeitos secundários mais demarcados são: hemorragias, dispepsia, náuseas, dores abdominais e diarreia. Não tem um antídoto específico, nem obrigatoriedade de testes de monitorização da terapêutica.^[5,6]

1.2.1.3 – Inibidores do factor X activado

O rivaroxabano liga-se directamente ao centro activo do factor Xa, bloqueando a interacção com o seu substrato. Assim é atenuada a formação de trombina nova, mas mantém-se funcional a já existente, o que permite a manutenção da hemóstase primária. O rivaroxabano tem a capacidade de inactivar o factor Xa livre, quer o ligado ao complexo de protrombinase ou associado a um trombo. É rapidamente absorvido por via oral, apresentando uma biodisponibilidade entre 80 e 100%, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas, como esquematiza a figura seguinte (Figura 6). Metabolizado no fígado, por mecanismos dependentes e independentes do citocromo P450. Sofre eliminação quer por via renal, quer por

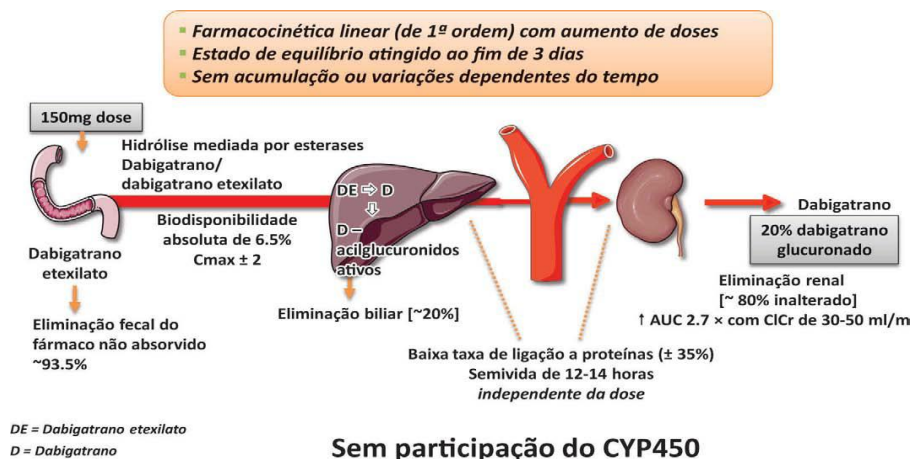


Figura 5 – Mecanismo de acção dos inibidores directos da trombina (Adaptado de referência 6)

via fecal. Apresenta um baixo risco de interação com outros fármacos e um risco nulo de interações medicamento-alimento. As variações do pH gástrico não interferem com a absorção do fármaco, o que significa que este pode ser tomado com ou sem alimentos. Não existe necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante a terapêutica medicamentosa.^[5,6]

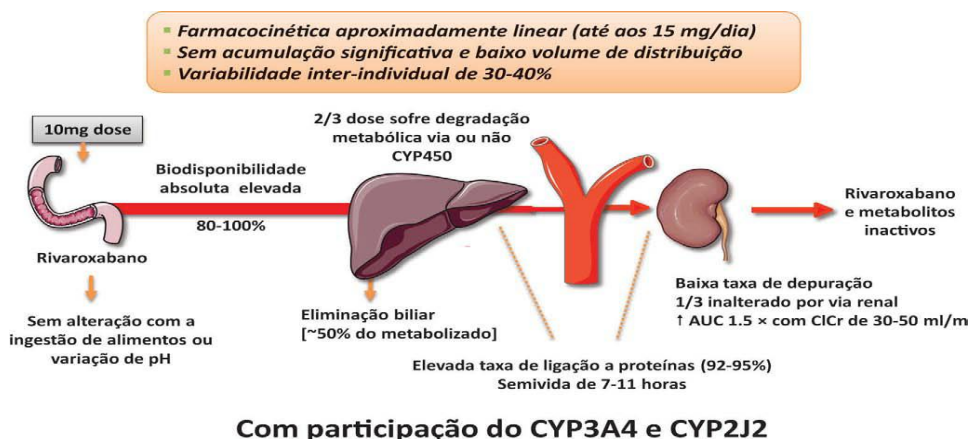


Figura 6 – Mecanismo de acção dos inibidores do factor X activado (Adaptado de referência 6)

1.2.2 – Monitorização da terapia anticoagulante com varfarina

A par do início da terapia com anticoagulantes são efectuados exames laboratoriais, que conjuntamente com a história clínica do paciente, têm como objectivo identificar alterações hemostáticas que poderão aumentar o risco associado ao uso de anticoagulantes orais.^[10,16,17]

A adesão à terapêutica por parte do doente e a eficácia da mesma é controlada recorrendo a monitorização através da determinação do tempo de protrombina (TP) e da razão normalizada internacional (INR), com a obtenção de sangue por punção venosa ou capilar. Esta mesma monitorização é feita também com o objectivo de prevenir algumas complicações relacionadas com o uso de anticoagulantes, nomeadamente as hemorragias e trombozes.^[16-18]

Inicialmente a monitorização da terapêutica era feita com base na relação de dois valores de TP, relação essa que era facilmente alterada por outros factores. Actualmente os valores de TP são convertidos em INR através da seguinte equação:^[10,18]

$$INR = \left(\frac{PT_{real}}{PT_{ref}} \right)^{ISI}$$

Em que:

INR = Razão Normalizada Internacional
 PT_{real} = Tempo de Protrombina medido
 PT_{ref} = Tempo de Protrombina de referência
 ISI = Índice de Sensibilidade Internacional

O ISI é fornecido pelo fabricante e indica a sensibilidade relativa do TP, obtido com uma preparação da tromboplastina de referência, da Organização Mundial de Saúde (OMS). Idealmente o valor de ISI, de cada lote de tromboplastina, deve ser confirmado em cada laboratório clínico. O Colégio Americano de Patologistas recomenda a utilização de um ISI

entre 0,9 e 1,7. O TP deve ser expresso em segundos e avalia a função de factores de coagulação da via extrínseca e da via comum. Desta forma o INR avalia a função de três factores dependentes da vitamina K (II, VII e X), do factor V e do fibrinogénio.^[16-18]

No indivíduo que não está a fazer terapêutica anticoagulante o valor de INR é igual a 1. Quando o doente inicia uma terapêutica com anticoagulante oral, a monitorização do INR deve ser realizada diariamente, até o INR se encontrar dentro do intervalo terapêutico até pelo menos dois dias consecutivos. Atingido o valor pretendido, a monitorização passa para duas vezes por semana durante duas semanas, posteriormente uma vez por semana durante um ou dois meses. Se o INR permanecer estável o controlo deve ser efectuado uma ou duas vezes por mês.^[17,18]

Dependendo da indicação para a qual foi prescrito o anticoagulante, foram estabelecidos valores de referência para o INR, como demonstra a tabela seguinte (Tabela 4).^[16]

Tabela 4 – Intervalos de INR para cada indicação terapêutica (Adaptado de referência 16)

Indicação	INR
Tratamento da trombose venosa	2.0 – 3.0
Tratamento do embolismo pulmonar	2.0 – 3.0
Profilaxia da trombose venosa	2.0 – 3.0
Prevenção do embolismo sistémico	2.0 – 3.0
Prótese valvular mecânica	2.5 – 3.5
Embolia sistémica recorrente	2.5 – 3.5

O risco de hemorragia aumenta quando o INR é superior a 5, neste caso e dependendo da sintomatologia apresentada pelo paciente e do valor de INR, devem ser adoptados vários procedimentos, entre os quais: suspender temporariamente a terapêutica com o anticoagulante; administrar vitamina K ou um concentrado de factores II, VII, IX e X. A tabela seguinte (Tabela 5) resume os procedimentos a adoptar perante um INR superior a 5.^[16]

É necessário ter muito cuidado com a administração da vitamina K, pois esta está associada a fenómenos de resistência à varfarina.^[16,17]

Tabela 5 – Protocolos a instituir perante valores elevados de INR. (Adaptado de referência 16)

INR	Procedimento
3.1 – 5.0	Suspender a próxima dose de varfarina e/ou reduzir a dose de manutenção. Monitorização frequente.
5.0 – 9.0	Omitir as próximas doses de varfarina e monitorizar frequentemente. Administrar uma pequena dose de vitamina K (<5mg) por via oral.
≥9.0 (sem hemorragia)	Suspender a varfarina e administrar vitamina K por via oral. Monitorizar e repetir vitamina K se necessário. Reintroduzir varfarina em doses menores após atingir INR terapêutico.

Uma vez que as modificações nas doses não se reflectem nos valores de INR até pelo menos 36 horas, o ajuste na dose deve ser feito com base na dose total semanal, e não deve ser realizado controlo analítico até pelo menos quatro dias após a alteração da dose.^[17]

Flutuações inesperadas no INR em pacientes que já alcançaram um valor estável podem ser devidas: alterações na dieta; má adesão à terapêutica; consumo de álcool; auto-medicação; erros de laboratório. A monitorização deve ser efectuada sempre que um medicamento é acrescentado ou retirado do esquema terapêutico.^[17,18]

Existem várias variáveis, relacionadas com procedimentos laboratoriais, que podem influenciar os valores de INR, para minimizar a interferência dessas variáveis foram estabelecidos protocolos de procedimento pela OMS. Desta forma recomenda-se o uso de tampão citrato a 3,2%, o tubo de colheita deve ser cheio até 90%, devem ser evitadas punções venosas traumáticas, a mostra de sangue deve ser centrifugada durante tempo suficiente (10 minutos), a amostra pode ser conservada à temperatura ambiente até um máximo de 24 horas.^[17]

Actualmente existem várias formas de monitorizar a terapêutica anticoagulante, sendo elas: monitorização em clínicas de anticoagulação – realizada por médicos especialistas, hematologistas; monitorização em cuidados médicos de rotina – efectuada por médicos de clínica geral e familiar; monitorização a nível de laboratórios de análises privados – realizada por médicos patologistas com experiência na área; monitorização efectuada pelo próprio doente – realizada com aparelhos de point-of-care, existe duas modalidades: o doente faz o teste e contacta o seu centro para ajuste de dose – self-monitoring; o doente faz o teste e ajusta ele próprio a dose caso seja necessário – self-management.^[19]

Em Portugal a forma mais utilizada é a monitorização a nível hospitalar, em serviços especializados, embora a monitorização em cuidados médicos de rotina tenha vindo a aumentar.^[19]

Uma regular monitorização do INR é a melhor forma de proteger o utente das consequências das interações do tipo farmacocinético e farmacodinâmico entre a varfarina e outros fármacos e ou alimentos.^[20]

1.3 – Interações medicamento-alimento

A alimentação, embora influenciada pela cultura e pela época do ano, é uma condição indispensável à manutenção de um estado saudável. É a partir dela que o organismo retira nutrientes necessários para a sua sustentação.^[21]

Segundo a Direcção Geral de Saúde uma alimentação saudável é aquela que é: completa – engloba alimentos de cada grupo e inclui a água; equilibrada – reúne maiores quantidades de alimentos pertencentes aos grupos de maior dimensão da roda dos alimentos, e menores quantidades de alimentos pertencentes aos grupos de menor dimensão; variada – congrega alimentos diferentes dentro de cada grupo. Diariamente devem ingerir-se porções de todos os grupos de alimentos, sendo que o número de porções recomendadas depende das necessidades energéticas individuais.^[22]

Só uma alimentação equilibrada em quantidade e qualidade permite manter as funções energética, reguladora e plástica num estado de equilíbrio. A integridade estrutural e funcional pode ser abalada pela falta de um ou mais nutrientes.^[22]

A absorção dos fármacos e dos nutrientes é semelhante, contudo os processos metabólicos são diferentes. Os nutrientes participam nos processos metabólicos das células, servindo também de substrato para as reacções bioenergéticas, ou cofactor para reacções anabólicas e catabólicas. Por sua vez, os fármacos participam em reacções que visam a alteração da sua estrutura química, com o objectivo de promover a sua actividade farmacológica ou a sua excreção.^[21,23,24]

A interacção entre fármacos e alimentos é muitas vezes esquecida, contudo deveria ser alvo de consideração, pois pode interferir na eficácia e segurança da terapêutica. As interacções entre fármacos e nutrientes devem-se à alteração da relação risco/benefício.^[21,23]

As interacções medicamento-alimento tornam-se mais prenunciadas para os medicamentos administrados por via oral, visto que é no tracto gastrointestinal que ocorre a sua maioria.^[24,25]

O facto de um alimento atrasar ou diminuir a absorção de um fármaco, e ou acelerar ou bloquear o seu metabolismo, pode promover a ineficácia terapêutica do mesmo.^[24]

São vários os mecanismos de interacção entre fármacos e alimentos: criação de uma barreira mecânica provocando a não absorção do fármaco; formação de quelatos entre fármaco e nutriente; alteração da velocidade de dissolução do fármaco; alteração da velocidade de esvaziamento gástrico; aumento da motilidade intestinal; aumento do fluxo sanguíneo hepático; aumento da secreção de biliar, ácido e outras enzimas envolvidas no metabolismo; inibição ou indução do metabolismo do fármaco; competição com os mesmos sistemas de transporte.^[23-25]

É na fase farmacocinética que ocorrem a maioria das interacções entre medicamentos e alimentos. A absorção dos fármacos pode ser condicionada pelos alimentos, quer a nível da velocidade quer a nível da quantidade. Podendo essa interferência ter carácter fisiológico e ou

físico-químico. A nível fisiológico pode ocorrer um aumento da motilidade intestinal, a nível físico-químico podem surgir fenómenos de complexação ou adsorção.^[24,25]

No que diz respeito ao metabolismo sabemos que um dos principais sistemas enzimáticos do organismo, que actua sobre xenobióticos, é o citocromo P450. Estando este estreitamente ligado a outro sistema, o NADPH citocromo P450 redutase. Desta forma a indução ou inibição destas enzimas pode levar a fenómenos de toxicidade aumentada ou eficácia terapêutica diminuída. De uma forma geral é alterada a biodisponibilidade do fármaco.^[21,23]

É na fase farmacodinâmica que se dá a interacção entre o fármaco e o receptor. Assim, as interacções farmacodinâmicas ocorrem quando o efeito do fármaco no seu local de acção é alterado pela presença de alimentos, ou mais especificamente por alguns dos seus constituintes. Existem dois tipos de interacções a este nível: aditivo – quando há aumento do efeito terapêutico; antagónico – quando o fármaco e o constituinte do alimento têm efeito contrário, sendo exemplo a varfarina e o alimentos com alto teor em vitamina K.^[21,24]

Estão descritos vários tipos de interacções entre fármacos e alimentos, entre os quais: físico-químicos; os que afectam a absorção do fármaco; os que afectam a biodisponibilidade após a absorção; os que afectam a eliminação dos fármacos.^[23]

As interacções do tipo físico-químicas podem ocorrer por vários mecanismos: formação de complexos entre fármacos e alimentos; reacções de hidrólise, neutralização e oxidação. Para evitar a formação de complexos recomenda-se administrar os fármacos em questão uma hora antes ou duas horas depois da refeição. As reacções de hidrólise, neutralização e oxidação, ocorrem maioritariamente, devido ao contacto entre fármacos e alimentos acidificantes ou alcalinizantes.^[21,23,24]

As interacções que afectam a absorção dos fármacos alteram directamente a biodisponibilidade dos mesmos. Nestas, o alimento pode modificar a função de enzimas ou o mecanismo de transporte activo encarregado da biotransformação ou da absorção. As causas mais frequentes são: alteração do pH gástrico, alteração da motilidade gastrointestinal e alteração das secreções biliares. A interacção pode ainda ocorrer por competição entre o fármaco e os nutrientes pelos mesmos mecanismos de transporte. Outra interacção a este nível ocorre entre fármacos e nutrientes para a função da glicoproteína P.^[21,23]

A biodisponibilidade de um fármaco pode ser afectada após a absorção por alterações ao nível da distribuição celular e tecidual, metabolismo e transporte sistémico.^[21,23,24]

As interacções que afectam a eliminação de fármacos podem compreender mecanismos de antagonismo, alterações na função entero-hepática e na função renal. Desta forma, alimentos passíveis de provocar alterações no pH da urina podem aumentar o tempo de eliminação de alguns fármacos, o que pode levar a efeitos tóxicos, no caso de estreitas janelas terapêuticas.^[21,24,25]

1.3.1 – Interações entre alimentos com vitamina K e a varfarina

1.3.1.1 – Vitamina K

1.3.1.1.1 – Generalidades

A vitamina K foi descoberta em 1929 por Henrik Dam, este observou a ocorrência de hemorragias em galinhas que tinham uma dieta completamente isenta de gorduras. Seis anos mais tarde, o mesmo autor concluiu que era possível diminuir as hemorragias quando se administrava uma substância lipossolúvel, que veio a designar por vitamina K ou vitamina da coagulação.^[26,27]

Em 1974 foi estabelecido o papel bioquímico da vitamina K na síntese de factores de coagulação, a quando da descoberta da sua actuação como cofactor na conversão pós-translacional de resíduos de glutamato a γ -carboxiglutamato.^[12]

As vitaminas do grupo K são vitaminas lipossolúveis, surgindo na natureza como uma série de formas moleculares que apresentam em comum um anel 2-metil-1,4-naftoquinona. Diferindo em comprimento e grau de saturação da cadeia lateral isoprenóide na posição 3. A vitamina K₁, também designada por fitomenadiona ou filoquinona, tem origem nas plantas, especialmente nos vegetais de folhas verdes. A menaquinona, vitamina K₂, é sintetizada pelas bactérias que compõem a flora intestinal. Existindo ainda uma forma de síntese, a vitamina K₃ (menadiona), pró-vitamina que após a sua administração é convertida no fígado em vitamina K₂.^[26,27]

1.3.1.1.2 – Metabolismo

A vitamina K proveniente da dieta é absorvida, quimicamente inalterada, no intestino delgado após solubilização em micelas mistas, compostas por sais biliares e produtos do suco pancreático. Dentro da mucosa intestinal é incorporada em quilomícrons, sendo posteriormente transportada pelas vias linfáticas. As maiores lipoproteínas transportadoras de vitamina K são os triglicéridos.^[26,27]

A deficiência em vitamina K pode surgir por varias razões, entre as quais: alterações na flora intestinal (recém-nascidos, tratamentos prolongados com antibióticos); ausência de bílis no intestino; síndrome de má absorção; dieta pobre em gorduras.^[26]

Quando a filoquinona chega ao fígado é reduzida a hidroquinona (KH₂), o cofactor activo para a carboxilase.^[27]

Aproximadamente 20% da quantidade consumida é excretada pela urina num espaço de três dias e 40% pelas fezes. Desta forma verificamos que ocorre uma rápida depleção das reservas hepáticas em indivíduos com dietas pobres em vitamina K. Estudos revelam que aproximadamente 60 a 70% da quantidade de filoquinona absorvida a quando da refeição é excretada, o que nos indica que as reservas corporais são constantemente reabastecidas. As reservas hepáticas de vitamina K pertencem, aproximadamente 90% à menaquinona e 10% à filoquinona.^[27]

Verificam-se maiores concentrações plasmáticas de vitamina K em indivíduos com mais de 60 anos, o que pode ser explicado por um aumento do consumo da mesma. Outra hipótese é o facto dos ossos agirem como repositores de filoquinona e menaquinona em pessoas idosas.^[26,27]

A vitamina K tem um papel muito importante na síntese de proteínas envolvidas na coagulação. Para que as proteínas dependentes da vitamina K se tornem biologicamente activas, resíduos glutamato específicos da região N-terminal dos precursores proteicos necessitam de ser carboxilados, formando-se resíduos γ -carboxiglutamato. Esta reacção de carboxilação ocorre no fígado a nível pós-translacional por uma enzima microsossomática, também ela dependente da vitamina K, a γ -glutamato carboxilase. O sistema consiste numa γ -carboxilase dependente da vitamina K que tem como cofactor a forma reduzida da vitamina K (hidroquinona) e a vitamina K epóxido redutase, que produz o cofactor. Ao mesmo tempo ocorre uma interconversão dos metabolitos da vitamina K, como demonstra a figura anterior (Figura 7).^[12,26,27]

Uma menor eficácia da vitamina K é verificada em estados de insuficiência hepática, o que se traduz num aumento do TP. Estudos revelam que situações de deficiência de vitamina K podem ser rapidamente revertidas perante a administração da mesma, se estivermos perante uma função hepática normal.^[27]

Uma menor eficácia da vitamina K é verificada em estados de insuficiência hepática, o que se traduz num aumento do TP. Estudos revelam que situações de deficiência de vitamina K podem ser rapidamente revertidas perante a administração da mesma, se estivermos perante uma função hepática normal.^[27]

1.3.1.1.3 – Mecanismo de interacção

As proteínas da coagulação vitamina K dependentes são sintetizadas no fígado e compreendem os factores II, VII, IX e X, designados por procoagulantes, e as proteínas C e S que têm uma função anticoagulante. Apesar desta dualidade, estudos demonstram que uma deficiência nutricional de vitamina K pode levar a episódios de hemorragia, devida à inactividade das proteínas procoagulantes^[12,27,28]

A vitamina K actua como um cofactor para a carboxilação de resíduos específicos de glutamato para formar γ -carboxiglutamato (Gla). Desta forma a gama carboxilação do ácido glutâmico torna os factores II, VII, IX, X, proteínas C e S activos, possibilitando a adesão destas proteínas aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação.^[12,28]

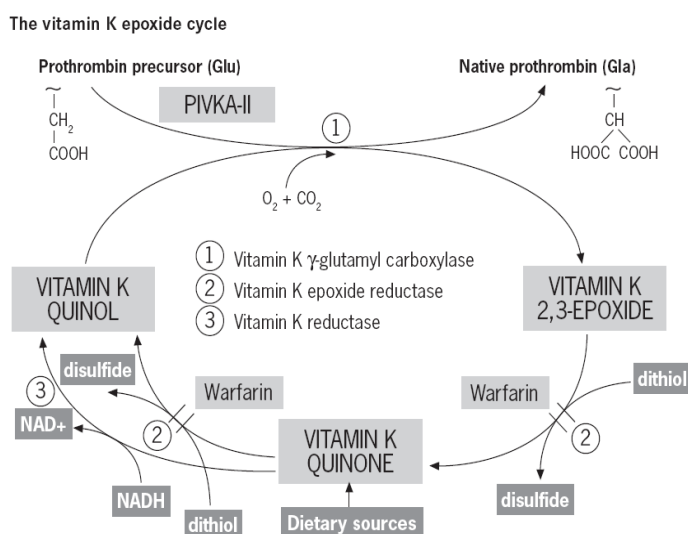


Figura 7 – Ciclo da vitamina K (Adaptado de referência 26)

A vitamina K, na sua forma reduzida KH_2 , actua como cofactor essencial para o processo de gama carboxilação dos factores de coagulação. No decorrer do processo a KH_2 é oxidada a epóxi-vitamina K, retomando em seguida a forma de KH_2 pela acção das redutases. A varfarina, por sua vez, inibe a acção das duas redutases reduzindo a quantidade de vitamina KH_2 disponível, limitando o processo de gama carboxilação dos factores de coagulação. A vitamina K exógena, por exemplo a que provem da dieta, pode contornar o antagonismo da varfarina, produzindo o cofactor, vitamina KH_2 , necessário à carboxilação, através duma via menos sensível à varfarina.^[28]

A interacção entre a vitamina K e a varfarina já se encontra bem estabelecida, sendo classificada como clinicamente relevante.^[27]

Alguns autores afirmam que as concentrações plasmáticas de filoquinona são exclusivamente derivadas da alimentação e não da conversão metabólica de outras formas de vitamina K.^[20,27]

1.3.1.2 – Teor de vitamina K dos alimentos

Segundo a Food and Nutrition Board do Instituto de Medicina a dose diária recomendada de ingestão de vitamina K depende da idade e do sexo, como demonstra a tabela seguinte (Tabela 6).^[27]

Tabela 6 – Dose diária de vitamina K recomendada (Adaptado de referência 27)

Faixa etária	Dose diária de vitamina K recomendada
0 a 6 meses	2 µg
7 a 12 meses	2,5 µg
1 a 3 anos	30 µg
4 a 8 anos	55 µg
9 a 13 anos	60 µg
14 a 18 anos	75 µg
Mais de 19 anos	90 µg

No tratamento com anticoagulantes orais, os indivíduos devem ter uma ingestão equilibrada e constante de vitamina K. A maioria dos estudos realizados até agora consideraram a ingestão de 1µg/kg de peso por dia, a quantidade mais segura e adequada.^[28-30]

Aproximadamente 30% do teor total de vitamina K nos alimentos apresenta-se sob a forma de dihidrofiloquinona (dK), formada durante a hidrogenação comercial de óleos vegetais. Contudo esta é menos activa biologicamente que a filoquinona.^[27,28]

De uma forma geral a casca dos frutos e dos vegetais parecem conter maior concentração de vitamina que a sua polpa. Outra nota, não menos importante, é o facto das preparações secas e congeladas não diferirem significativamente no conteúdo de vitamina K em relação às frescas.^[12,27,28]

Estudos revelam que a vitamina K presente nos óleos vegetais é estável ao calor, mas é destruída pela exposição à luz.^[27]

O conteúdo de filoquinona nos alimentos é condicionada por vários factores, entre os quais: fertilização e condições do solo; condições climáticas; área geográfica. Estudos demonstram que as variações sazonais também influenciam os níveis de vitamina K nos alimentos, isto é, as quantidades de filoquinona são mais elevadas nos meses de Verão em relação aos meses de Inverno.^[26,27]

A tabela seguinte (Tabela 7) resume de uma forma não exaustiva a composição de alguns alimentos no que diz respeito ao seu teor em vitamina K.

Tabela 7 – Teor de vitamina K dos alimentos (Adaptado de referência 27)

Teor de vitamina K	Grupo	Alimentos	Quantidade de vitamina K (µg/100g)	
Elevado	Cereais e derivados, tubérculos	Beterraba	226	
		Espinafre	541	
	Hortícolas	Nabiça	321	
		Couve	440	
		Brócolos	141	
		Repolho	145	
		Couve de Bruxelas	177	
		Alface	103	
	Fruta	Kiwi	41	
		Amoras	19,3	
		Ameixas	28,8	
	Carne, pescado e ovos	Fígado de bovino	104	
		Fígado de frango	80	
	Gorduras e óleos	Óleo de Soja	193	
Moderado	Cereais e derivados, tubérculos	Barra de Cereais	5	
		Batas Cozidas	2,9	
		Pão Integral	3,4	
		Pão de Centeio	3	
	Hortícolas	Ervilhas	24	
		Cenoura	10,7	
		Tomate	2,7	
	Fruta	Maçã com casca	5,6	
		Pêra	3,8	
	Carne, pescado e ovos	Carne de bovino grelhada	1,2	
	Gorduras e óleos	Azeite	55	
		Margarina	42	
	Baixo	Cereais e derivados, tubérculos	Bata Doce	1
			Milho Cozido	0,3
Feijão Verde			2,7	
Hortícolas		Cogumelos	0,06	
		Cebola	0,3	
Fruta		Banana	0,7	
		Maçã sem casca	0,3	
Carne, pescado e ovos		Peito de frango	0,01	
Gorduras e óleos		Manteiga	10	

De um modo geral os leites e os queijos não são considerados fontes de vitamina K. Os peixes os cereais e grão são considerados fontes moderadas. As frutas cítricas apresentam baixo teor de vitamina K, sendo o kiwi, o abacate, ameixa seca, o figo, a amora silvestre, blueberries e as uvas, aqueles que apresentam um teor mais elevado. Os sumos de frutas apresentam menor quantidade de vitamina K que a fruta que lhes deu origem. Algumas oleaginosas, como as nozes e o caju, têm teores significativos de vitamina K. Outro exemplo de detentores de quantidades elevadas de vitamina K são os grãos de café e as folhas de chá,

contudo a bebida pronta não é considerada fonte de vitamina K. As maiores fontes de vitamina K encontram-se no grupo dos vegetais folhosos, sendo exemplo os espinafres, os brócolos e algumas alfaces. Sendo a segunda maior fonte os óleos e as gorduras. Dado que estas últimas são utilizadas na confecção de muitos alimentos, contribuem para aumentar o teor de vitamina K da refeição.^[12,27-29]

Guidelines para o uso de anticoagulantes orais recomendam: utilizar a mínima quantidade possível de óleos e gorduras na confecção dos alimentos; evitar o consumo de produtos industrializados à base de óleos (molhos para saladas, sopas de pacote, temperos concentrados em cubos); retirar a casca de frutos e legumes; utilizar preferencialmente queijos e geleias em substituição de manteigas e margarinas; evitar substituir refeições por lanches e snacks; manter constante a ingestão diária de vitamina K, evitando grandes oscilações quantitativas.^[30]

Restringir a ingestão de vitamina K com o objectivo de melhorar a estabilidade da terapia anticoagulante não parece ser a melhor opção. Esta opção não permite manter a função óptima das proteínas dependentes da vitamina K bem como pode conduzir a carências de outros nutrientes.^[12]

1.3.1.3 – Alterações no INR

A American Medical Association classifica a interacção entre alimentos ricos em vitamina K e a varfarina como provável.^[20]

Estudos revelam que um consumo excessivo de alimentos com um elevado teor de vitamina K pode levar a um risco de hipercoagulação e resistência aos anticoagulantes antagonistas da vitamina K. O que se verifica com uma diminuição do INR. Lubetsky *et al* constataram que um consumo superior a 250µg/dia de vitamina K leva a uma diminuição da sensibilidade à varfarina.^[31]

Um estudo com nove pacientes a fazer terapia oral com varfarina e com baixos níveis plasmáticos de vitamina K, revelou um INR, em média 0,51, inferior ao dos outros doentes com níveis plasmáticos de vitamina K normais e INR estabilizados. Tendo sido necessário aumentar a dose de varfarina 5,3%. Outro estudo demonstrou que o aporte de 150µg/dia de vitamina K, em doentes a fazer varfarina, determinava a necessidade de aumento da dose de fármaco em média 16%. O que demonstra a necessidade de um aporte apropriado de vitamina K durante o tratamento oral com anticoagulantes.^[31]

Uma publicação sobre os efeitos dos suplementos com vitamina K na terapia anticoagulante, da autoria de Rombouts *et al*, descreve um estudo realizado com um grupo de doentes que necessitava de doses diárias de varfarina de cerca de 15 a 17,5mg para manterem um INR a rondar 3. Estes mesmos doentes utilizavam diariamente suplementos de vitamina K. Após a paragem destes suplementos as doses diárias de varfarina diminuíram para valores entre as 10,5 e 12,5mg.^[20]

O seguimento de um paciente de 72 anos, com um INR considerado estabilizado de 3,07, permitiu inferir sobre a importância do consumo de vegetais de folhas verdes a quando da terapia oral com varfarina. Este mesmo paciente consumia diariamente quantidades consideráveis de vegetais com folhas verdes, e numa consulta de rotina revelou um INR de 4,43. Inferências sobre alterações de hábitos constataram que o hábito de consumo diário de vegetais de folhas verdes, tinha sido abandonado por completo há três semanas.^[32]

Na mesma linha de pensamento do estudo descrito anteriormente surge um outro caso, o de uma mulher de 41 anos, a fazer terapia oral com varfarina, que numa consulta de rotina revela um INR de 1,6. Numa tentativa de identificar a causa deste valor de INR foi estudada a composição de um sumo que havia sido consumido pela doente nos últimos dias e com alguma frequência. A análise dos componentes do sumo revelou um alto teor de vitamina K.^[34]

1.3.2 – Interações entre alimentos com vitamina E e a varfarina

1.3.2.1 – Vitamina E

1.3.2.1.1 – Generalidades

A actividade da vitamina E deriva de oito compostos que se encontram na natureza. Quatro deles são designados por tocoferóis e outros quatro por tocotrienóis. Sendo a forma mais comum e mais biologicamente activa o α -tocoferol.^[35]

A vitamina E foi descoberta em 1920 como sendo um factor lipossolúvel importante na prevenção da morte fetal. Posteriormente foi descoberta a sua estrutura química, e hoje sabe-se que desempenha um papel importante no metabolismo celular. Considerada o antioxidante lipossolúvel mais importante das células, localiza-se na parte lipídica das membranas biológicas, protegendo os fosfolípidos do ataque dos radicais livres. Sequestra os radicais livres e transforma-os em metabolitos menos activos. Para além das suas funções como antioxidante, também está implicada em funções imunológicas, na regulação da expressão de genes, entre outros. O α -tocoferol inibe a actividade da proteína cinase C e aumenta a expressão das enzimas que inibem a síntese do ácido araquidónico.^[35,36]

Em 2000, um relatório do Conselho de Alimentação e Nutrição da Academia Nacional de Ciências especificou a quantidade diária recomendada de ingestão de vitamina E. Desta forma as necessidades diárias de α -tocoferol são da ordem dos 10mg ou 15 UI diários para homens e 8mg para mulheres. Sofrendo este último valor um acréscimo de 2mg durante a gravidez e 3mg no período de lactação.^[35,37]

As necessidades de vitamina E estão relacionadas com a quantidade de ácidos gordos polinsaturados consumidos na dieta. Assim, quanto maior o consumo de ácidos gordos polinsaturados maior a necessidade de vitamina E.^[37]

1.3.2.1.2 – Metabolismo

A vitamina E é absorvida na parte superior do intestino delgado mediante difusão micelar, requerendo desta forma a presença de ácidos biliares e de uma função pancreática adequada. Os derivados acetilados são absorvidos depois de hidrolisados por esterases da mucosa intestinal. A absorção da vitamina E é bastante variável, podendo oscilar entre 20 a 70%.^[37]

Após a sua absorção é incorporada em quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) e introduzida na circulação linfática. Posteriormente passa para o fígado onde uma parte é incorporada em lipoproteínas de elevada densidade (HDLs).^[37]

Quando em circulação, a vitamina E contida nas VLDLs e nas HDLs consegue entrar nas células mediante um mecanismo que implica a presença de uma lipoproteína lípase, um receptor situado na membrana celular e uma proteína transportadora a TBP (Tocopherol-Binding-Protein), que promove o transporte intracelular. A vitamina E fica armazenada, maioritariamente, no tecido adiposo, no fígado e no músculo.^[35,37]

Em presença de um radical livre, ROO, o α -tocoferol cede um hidrogénio, passando a radical α -tocoferoxilo que posteriormente é transformado em tocoferilquinona. Esta é finalmente reduzida a tocoferilhidroquinona, a qual é excretada na bÍlis na forma conjugada. Assim a vitamina E é maioritariamente eliminada pela bÍlis e pelas fezes.^[36,37]

1.3.2.1.3 – Mecanismo de interacção

Estudos demonstram que a vitamina E pode prolongar o tempo de protrombina, em modelos animais, por inibição da vitamina K γ -glutamato carboxilase. Doses elevadas de vitamina aumentam o requisito de vitamina K, causando problemas de coagulação. Desta forma o prolongamento do TP pode ser corrigido pela administração de vitamina K.^[37]

A administração de vitamina E em doses superiores 1600 UI por dia também reduz a produção de plaquetas e tromboxano.^[37]

Corrigan realizou um estudo que tinha como objectivo verificar o efeito da vitamina E em indivíduos que estavam a fazer terapia oral com varfarina. Esse mesmo estudo revelou que animais e seres humanos com deficiência em vitamina K desenvolveram uma coagulopatia quando tratados com vitamina E, o que era devido a uma redução dos factores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X). Sendo que este fenómeno não se verificou em indivíduos com aporte suficiente de vitamina K. A análise do factor II, em indivíduos com deficiente aporte de vitamina K e tratados com vitamina E, revelou que o precursor do factor II é antigenicamente similar ao factor II biologicamente activo. Dados demonstram que a actividade coagulante da protrombina foi reduzida abaixo do habitual em indivíduos tratados com varfarina e que receberam concomitantemente vitamina E. Assim, o estudo sugere que a vitamina E actua no passo da carboxilação da protrombina pela vitamina K carboxilase, e não na síntese da proteína precursora.^[38]

Assim, ao antagonizar o efeito da vitamina K, a vitamina E, pode potenciar o efeito da varfarina. Esta interacção é classificada como uma interacção do tipo farmacodinâmico.^[31]

É importante referir que não existem evidências que demonstrem efeito da vitamina E sobre a coagulação em indivíduos com aporte suficiente de vitamina K.^[38]

1.3.2.2 – Teor de vitamina E dos alimentos

O conteúdo de vitamina E dos alimentos pode ser diminuído por acção na luz, do calor e do oxigénio, factores que ocorrem em longos períodos de armazenamento e no processamento dos alimentos. Também se encontra presente em alguns alimentos sob a forma de antioxidante, com a designação E-307. A tabela seguinte (Tabela 8) indica-nos a quantidade de vitamina E presente em alguns alimentos.

Tabela 8 – Teor de vitamina E dos alimentos (Adaptado de referência 55)

Alimentos	Quantidade de vitamina E (mg/100g)
Amêndoas	25
Pinhão	9,3
Amendoins	6,9
Damasco seco	4,3
Azeitonas	3,8

1.3.2.3 – Alterações no INR

A interacção da vitamina E com a varfarina ainda não está totalmente esclarecida. Corrigan realizou um estudo, já descrito anteriormente, que conclui que vitamina E potencia o efeito da varfarina, o que se verifica com um aumento do INR. Por sua vez Kim *et al*, realizou outro estudo que não demonstrou relação entre a variação do INR e o consumo de vitamina E em doentes a fazer terapia anticoagulante com varfarina.^[31]

Uma publicação efectuada em 2005 pela American Medical Association refere que não existe relação entre o controlo do INR e o aporte de vitamina E.^[20]

Um homem de 55 anos que tomava varfarina e fazia um aporte diário de 1200 UI de vitamina E desenvolveu uma hematúria e uma subida nos valores de INR.^[34]

Um pequeno estudo com 12 indivíduos sugeriu que uma dose diária de 400UI de vitamina E não fazia subir o INR. Desta forma, doentes a fazerem terapia oral com varfarina devem ser alertados para não consumir mais do que 800UI diárias de vitamina E, afim de não interferir com o INR.^[34]

1.3.3 – Interações entre alimentos alcalinizantes/acidificantes e a varfarina

1.3.3.1 – Alimentos alcalinizantes/acidificantes

1.3.3.1.1 – Generalidades

Os alimentos são classificados como acidificantes e alcalinizantes de acordo com o efeito que têm no organismo humano após a sua digestão, e não de tendo em conta o seu pH. É por isso que o sabor que têm não é indicador do pH que geram no nosso organismo após a sua ingestão.^[40]

Algumas vezes um alimento de sabor ácido tem um efeito alcalinizante no organismo, sendo exemplo o limão. Este é alcalino porque os minerais que deixa no organismo depois da digestão ajudam a eliminar iões de hidrogénio e em consequência diminuir a acidez dos fluidos corporais.^[40,41]

Todos os alimentos naturais contêm elementos formadores de ácidos e de bases. Segundo a bioquímica moderna são os minerais inorgânicos, presentes nos alimentos, os responsáveis pelo efeito acidificante e alcalinizante.^[41]

Uma forma de determinar o poder acidificante ou alcalinizante dos alimentos é através da relação cálcio/fósforo. Sendo o cálcio um mineral formador de bases e o fósforo formador de ácidos.^[41]

As gorduras são ricas em ácido linoleico e em vitaminas A e D, sendo que com mais de 30g de azeite por dia se pode provocar acidose metabólica. Desta forma recomenda-se um aporte mínimo de gorduras em conjunto com uma dieta rica em cereais e verduras.^[41]

A glucose e a sacarose são absorvidas rapidamente, o que favorece a entrada muito rápida de glucose nas células. Como não existe uma quantidade suficiente de oxigénio para a sua combustão, forma-se uma grande quantidade de ácidos.^[41]

O consumo excessivo de alimentos acidificantes, sejam de origem animal ou vegetal, sem a combinação de alimentos alcalinizantes, leva a uma acidose, isto é, ao desequilíbrio ácido-básico.^[40]

1.3.3.1.2 – Metabolismo

O rim tem um papel de extrema importância na manutenção do balanço ácido-base. Assim o rim deve excretar ácido numa proporção igual à sua produção metabólica. Numa dieta normal a produção de ácido pelo organismo é de aproximadamente 1,0mEq/kg/dia. Estes ácidos incluem: ácido sulfúrico produzido a partir do metabolismo de aminoácidos contendo enxofre; ácido fosfórico produzido a partir do metabolismo dos fosfolípidos; ácido clorídrico produzido a partir do metabolismo dos aminoácidos catiónicos.^[1]

O mecanismo de acidificação urinária envolve a secreção de H^+ ao longo do nefrónio, especialmente no túbulo contornado proximal e no ducto colector. Desta forma, para manter normal a concentração plasmática de HCO_3^- , é necessário reabsorve-lo do filtrado. É necessário substituir o HCO_3^- que foi utilizado para tamponar o ácido produzido.^[1]

O H^+ secretado combina-se com o HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3 , que é convertido em CO_2 e H_2O no lúmen. A anidrase carbónica estimula a reacção química quer no lúmen quer no citoplasma celular, mantendo elevada a taxa de secreção de H^+ .^[1]

São classificados como minerais formadores de ácido: enxofre, fósforo, cloro, iodo, bromo, flúor, silício e cobre.^[41]

A maioria das proteínas apresenta na sua constituição enxofre e fósforo, formando-se no seu metabolismo ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Estes, por sua vez, devem ser neutralizados

pelo amoníaco, cálcio, sódio e potássio antes de serem eliminados por via renal. Sendo este o mecanismo que explica o facto dos alimentos muito ricos em proteínas, especialmente as de origem natural, terem a capacidade de tornar a urina ácida.^[40,41]

São classificados como minerais formadores de bases: sódio, potássio, cálcio, magnésio, ferro, zinco e manganês.^[40,41]

Os ácidos orgânicos que constituem a maioria das frutas formam sais ricos em potássio, sódio, cálcio e magnésio. Quando estes ácidos orgânicos são oxidados produz-se anidrido carbónico, água e são ainda libertadas as bases associadas que servem para neutralizar os ácidos fortes provenientes do metabolismo das proteínas.^[41]

O efeito ácido ou básico dos alimentos no organismo é constatado pelo pH da urina, pois é através dela que é eliminado o excesso de ácidos ou de bases. Contudo é necessário ter em conta que os alimentos não agem directamente sobre o pH da urina. Os alimentos alcalinos dão sempre origem a bases quando metabolizadas pelo organismo humano. Os alimentos ácidos podem actuar como alcalinizantes ou acidificantes, consoante o estado metabólico do organismo.^[1,41]

1.3.3.1.3 – Mecanismo de Interação

Se um fármaco é polar, é mais facilmente eliminado através da urina. Desta forma torna-se possível manipular o pH da urina com o objectivo de retardar ou acelerar o processo de eliminação do fármaco através da mesma. Embora o filtrado glomerular que entra para o túbulo proximal tenha o mesmo pH do plasma, o pH da urina excretada varia entre 4,5 e 8,0, o que pode afectar criticamente a taxa de excreção do fármaco. Assim, a capacidade que os alimentos apresentam para alterar o pH urinário influencia o processo de excreção dos fármacos.^[10,25]

As formas não ionizadas dos ácidos e das bases fracas sofrem reabsorção passiva nos túbulos proximais e distais. Sendo o gradiente de concentração para a difusão retrógrada gerado pela reabsorção de água, Na⁺ e outros iões inorgânicos. Uma vez que as células dos túbulos apresentam menor permeabilidade para as formas ionizadas dos electrólitos fracas, a reabsorção depende do pH.^[25]

Quando a urina tubular se encontra mais alcalina, os ácidos fracas como é o caso da varfarina (pka=5), estão em grande parte ionizados. Assim, a alcalinização da urina faz com que a varfarina seja excretada mais rapidamente e em quantidades maiores, pois o processo de reabsorção está comprometido devido à forma ionizada da molécula.^[10,25,42]

Quando a urina se encontra mais ácida a fracção dos ácidos fracas que se encontra ionizada é menor. Desta forma, e perante uma urina mais ácida a varfarina é mais reabsorvida, o que implica se seja excretada em quantidades e velocidade menores.^[10]

A influência do pH na excreção dos fármacos depende da persistência da alteração do mesmo, bem como da contribuição da reabsorção para a eliminação do fármaco. Sendo o

efeito mais intenso para ácidos e bases fracas, que apresentam valores de pKa na faixa do pH urinário fisiológico (5 a 8).^[10]

1.3.3.2 – Capacidade alcalinizante e acidificante dos alimentos

A tabela seguinte (Tabela 9) distingue alguns alimentos pelas suas capacidades alcalinizantes e acidificantes.

Tabela 9 – Capacidade alcalinizante e acidificante dos alimentos (Adaptado de referência 40)

Alcalinizantes	Acidificantes
Batatas	Carnes vermelhas, aves, peixe
Legumes (alface, couve, feijão-verde, cenoura)	Ovos
Azeitonas pretas	Queijo
Amêndoas	Pão, massas, cereais
Azeite	Feijão, grão
Abacate	Chocolate, café, chá

1.3.3.3 – Alterações no INR

A ingestão de alimentos com alto poder alcalinizante ou acidificante promove alterações bruscas no pH da urina. Por sua vez estas alterações de pH promovem velocidades diferentes de eliminação da varfarina.^[25]

Alimentos alcalinizantes fazem com que o pH da urina suba, desta forma a varfarina é excretada em quantidades e velocidade maiores. Contribuindo para uma diminuição do efeito anticoagulante e em consequência para uma diminuição do INR.^[10,25]

Alimentos acidificantes fazem com que o pH da urina diminua, desta forma a varfarina é excretada em quantidades e velocidade menores. Contribuindo para um aumento do efeito anticoagulante e em consequência para um aumento do INR.^[10,25]

No doente a fazer terapia oral com varfarina recomenda-se um equilíbrio na ingestão deste tipo de alimentos, com o objectivo de evitar grandes flutuações nos valores de INR.^[25]

1.3.4 – Interações entre alimentos hipoproteicos/hiperproteicos e a varfarina

1.3.4.1 – Alimentos hipoproteicos e hiperproteicos

1.3.4.1.1 – Generalidades

As proteínas são nutrientes relevantes para a síntese de outras proteínas funcionais e estruturais do organismo. Uma vez que as proteínas do organismo estão constante e simultaneamente a serem sintetizadas e degradadas, por um processo designado *turnover proteico*. No organismo não existe reserva de proteína ou aminoácidos livres, sendo que quantidades acima das necessárias são metabolizadas.^[43,44]

São várias as funções que as proteínas desempenham no organismo humano: catálise enzimática, transporte, contracção muscular, protecção imunológica, geração e transmissão do impulso nervoso, regulação hormonal, expressão genética e estrutura.^[43]

Um alimento é definido como completo em proteínas quando contém as quantidades necessárias dos nove aminoácidos essenciais. Sendo um alimento incompleto em proteínas aquele que não contém as quantidades necessárias dos nove aminoácidos essenciais. Como exemplo de alimentos completos em proteínas temos: a carne, o peixe, as aves, o leite, o queijo e os ovos. Por outro lado, são classificados como alimentos incompletos em proteínas: os vegetais de folha verde, os cereais, o feijão e as ervilhas. Assim, se forem ingeridos dois alimentos incompletos em proteínas, cada um deles pode fornecer os aminoácidos em falta no outro. O que nos permite concluir que uma dieta vegetariana equilibrada pode fornecer todos os aminoácidos essenciais, promovendo o saudável funcionamento do organismo. A combinação de proteínas incompletas deve ser consumida dentro de um período de tempo inferior a 4 horas, de modo a obter as quantidades necessárias de aminoácidos. Sendo o benefício máximo alcançado quando a ingestão é efectuada na mesma refeição.^[22,43,44]

1.3.4.1.2 – Metabolismo

As proteínas são degradadas em fragmentos peptídicos no estômago e no intestino delgado, no primeiro por acção da pepsina e no segundo por acção tripsina e da quimotripsina. Os aminoácidos são separados das extremidades carboxil e amino das cadeias peptídicas, e transformados em aminoácidos livres, pela carboxipeptidase e pela aminopeptidase. Os produtos finais da digestão de proteínas da dieta não são exclusivamente aminoácidos livres, mas também pequenos péptidos. Os aminoácidos livres entram nas células epiteliais por transporte activo secundário associado ao Na^+ . Algumas cadeias curtas também podem ser absorvidas por transporte activo secundário acoplado ao gradiente de iões H^+ . Assim a absorção luminal de aminoácidos exige a presença de ATP. Na membrana dos enterócitos existem sistemas de transporte responsáveis pela passagem dos aminoácidos para a corrente sanguínea. Os mecanismos independentes de Na^+ são responsáveis pelo transporte de aminoácidos da célula para a corrente sanguínea. Enquanto os mecanismos dependentes de Na^+ permitem a passagem dos aminoácidos para as células intestinais.^[43,44]

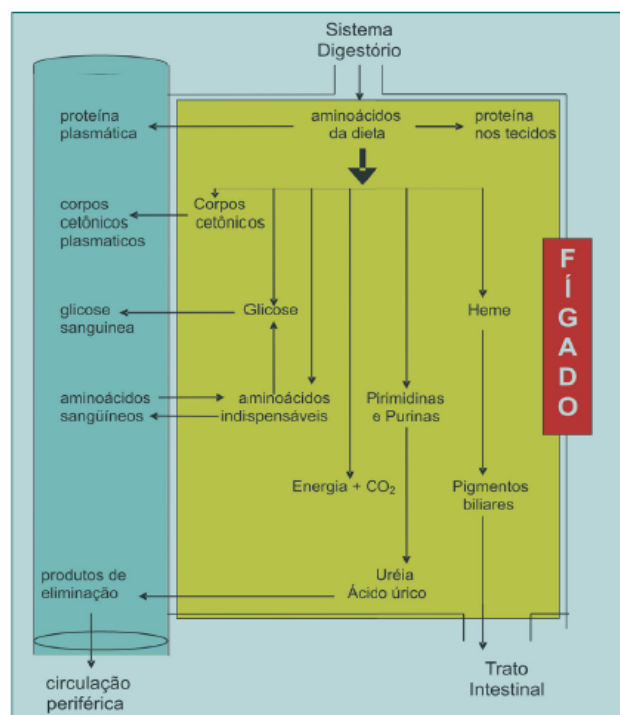


Figura 8 – Metabolismos das proteínas (adaptado de referência 44)

Os aminoácidos saem das células e entram na corrente sanguínea por um processo de difusão facilitada.^[44]

A digestão e a absorção das proteínas ocorrem, maioritariamente, na porção superior do intestino delgado. Através da combinação de processos de endocitose e exocitose, pequenas quantidades de proteínas intactas conseguem atravessar o epitélio intestinal, atingindo assim o líquido intersticial.^[44]

A quantidade de proteína ingerida diariamente na dieta em conjunto com a proteína proveniente do intestino, sob a forma de enzimas digestivas, células de descamação e mucinas, é quase totalmente absorvida. Processo este que contribui para o fornecimento de aminoácidos para o *pool de aminoácidos*. Sendo que menos de 10% da proteína ingerida é excretada nas fezes.^[43,44]

Os aminoácidos livres no organismo têm como principal função a síntese de novas proteínas, contudo também podem actuar como precursores de ácidos nucleicos e hormonas, como demonstra a figura anterior (Figura 8). As suas cadeias carbónicas podem ainda ser convertidas em glicose através da gliconeogénese. Por sua vez, o grupo amino, que é tóxico para o organismo, é convertido em ureia que é posteriormente eliminada através da urina.^[43,44]

Os tecidos responsáveis pelo *turnover proteico* são: o plasma, a mucosa intestinal, o pâncreas, o fígado e os rins. Sendo no fígado que ocorre a síntese das proteínas plasmáticas. Depois da absorção intestinal, os aminoácidos são transportados directamente para o fígado por meio do sistema porta. Aproximadamente 90% das proteínas plasmáticas, entre as quais a albumina, são sintetizadas nas células hepáticas. Sendo a taxa de síntese de aproximadamente 30g/dia.^[44]

As proteínas são degradadas por vários processos intracelulares, dentro dos quais podemos referir: via dependente de ubiquitina, macroautofagia e microautofagia.^[44]

A albumina é a proteína mais abundante no sangue, sendo o seu nível sanguíneo dependente de vários factores, entre os quais: aporte de aminoácidos para a síntese proteica; semi-vida proteica; distribuição intra-vascular e extra-vascular; degradação das proteínas. A semi-vida da albumina é de 14 a 20 dias. A síntese hepática de albumina depende da quantidade de aminoácidos disponíveis para a síntese. A síntese diária é de aproximadamente 120 a 200mg/kg. O tracto gastrointestinal e o endotélio vascular são os principais locais de degradação da albumina, sendo que aproximadamente 6 a 10% da albumina corporal é destruída diariamente.^[43,44]

1.3.4.1.3 – Mecanismo de interacção

A extensão da distribuição dos fármacos nos tecidos depende da sua ligação às proteínas plasmáticas e componentes teciduais. Os fármacos circulam na corrente sanguínea parcialmente em solução, designados como fármacos livres, e parcialmente ligados a componentes sanguíneos. Apenas a forma não ligada do fármaco está disponível para se

difundir para os locais onde ocorrem os efeitos farmacológicos. Assim, a ligação às proteínas plasmáticas influencia a distribuição e a relação aparente entre a actividade farmacológica e a concentração total do fármaco no plasma.^[10]

A taxa de ligação do fármaco à proteína plasmática depende da interacção reversível entre o fármaco e a proteína. A fracção de todo o fármaco presente no plasma ligado às proteínas é determinada pela concentração dos fármacos, pela afinidade e pelo número de locais de ligação.^[10,13]

Os fármacos ácidos, como é o caso da varfarina, ligam-se mais extensivamente à albumina. Cada molécula de albumina tem, pelo menos, dois locais de ligação, e cada um destes locais apresenta constantes de afinidade diferentes para os fármacos.^[10,42]

Um estudo com doentes submetidos a dietas hipoproteicas concluiu que nos primeiros quatro meses estes mesmos doentes tiveram uma diminuição na taxa de albumina plasmática. A hipoalbuminémia, por diminuição da ingestão é reversível, contudo requer um período de quatro a oito semanas até serem atingidos níveis normais. Nestas situações a administração de albumina exógena ganha especial relevância.^[45]

Uma diminuição na taxa de albumina provocada por dietas hipoproteicas permite que, para uma mesma dose de varfarina, maior quantidade de fármaco atinja os locais de acção. A diminuição da albumina plasmática possibilita a ocorrência de uma maior fracção de fármaco livre. O varfarina, quando na forma livre, atravessa a membrana chegando ao seu local de acção em concentrações superiores às que seriam de esperar para a dose estabelecida.^[10,25]

Quando estamos perante uma dieta hiperproteica mais aminoácidos estão disponíveis para a síntese de albumina plasmática. O aumento da albumina plasmática faz com que a fracção de varfarina ligada à albumina aumente, pois um dos determinantes da ligação corresponde aos locais de ligação, que neste caso estão aumentados. Neste caso a fracção de fármaco livre diminui. Assim, para uma mesma dose de varfarina, menor concentração de fármaco atinge o local de acção.^[10,25,44]

O mesmo estudo que foi referido anteriormente demonstrou que após os quatro meses iniciais, os níveis plasmáticos de albumina subiram quer em doentes submetidos a dietas hipoproteicas quer em doentes submetidos a dietas hiperproteicas. Dado que nos transporta para a necessidade de manter dietas equilibradas, bem como para a necessidade de monitorização da terapêutica através do INR.^[25,45]

Um estudo realizado em 2008, revela a possibilidade de outro mecanismo de interacção, nomeadamente a indução do citocromo P450.^[46]

1.3.4.2 – Teor proteico dos alimentos

Um adulto saudável deve ingerir diariamente 0,8g de proteínas por quilograma de peso, ou aproximadamente 12% do total de quilocalorias. Extrapolando para um exemplo prático, um homem de 70Kg deve ingerir 56 gramas de proteínas diariamente. Contudo, uma condição

fundamental para garantir as necessidades proteicas de um organismo é que estejam satisfeitas as suas necessidades energéticas. A deficiência calórica faz com que o organismo desvie as proteínas de suas funções plásticas ou reparadoras normais para a produção de energia.^[24,44]

A tabela seguinte (Tabela 10) permite distinguir alimentos com alto teor proteico de alimentos com baixo teor proteico.

Tabela 10 – Teor proteico dos alimentos (Adaptado de referência 55)

Alimentos com alto teor proteico		Alimentos com baixo teor proteico	
Alimentos	Teor proteico (g/100g)	Alimentos	Teor proteico (g/100g)
Gelatina em pó	87,0	Favas cozidas	6,7
Farinha de soja	44,0	Feijão branco cozido	6,6
Queijo parmesão	37,7	Ervilhas cozidas	6,2
Peito de frango estufado	36,6	Pão de centeio	5,9
Leite de vaca em pó magro	35,1	Pudim de leite e ovos	5,9
Carne de vaca magra estufada/cozida	33,7	Chocolate de culinária em barra	5,4
Miolo de pinhão	33,2	Damasco seco	5,4
Lombo de porco assado	32,7	Pão de milho	5,3
Lula grelhada	32,5	Salsicha fresca estufada com legumes	5,1
Paio	29,2	Gelado de bolachas e natas	5,1
Bife de vaca	28,8	logurte magro açucarado	5,0
Paté de fígado de aves	26,7	Esparguete cozido	3,4
Carapau grelhado	26,3	Leite de vaca UHT meio gordo	3,3
Bacalhau cozido	26,2	Batata assada	3,0
Queijo flamengo	26,0	Pastel de nata	2,9
Amendoim	25,6	Couve lombarda cozida	2,2

1.3.4.3 – Alterações no INR

A interação entre as proteínas e a varfarina ocorre ao nível da biodisponibilidade. Penrod *et al*, através da realização de um estudo *in vitro*, constatou que os produtos da nutrição entérica, nomeadamente as proteínas, contribuíam para uma diminuição da biodisponibilidade da varfarina. Esta diminuição da biodisponibilidade pode ser constatada por uma diminuição do INR.^[47]

Um estudo realizado com doentes a fazer terapia anticoagulante com varfarina e nutrição entérica concluiu que quando a nutrição não é interrompida para a administração do fármaco, ocorre uma diminuição da biodisponibilidade do mesmo e em consequência uma diminuição do INR. Esta diminuição da biodisponibilidade é devida à ligação da varfarina às proteínas da nutrição entérica.^[48]

Uma mulher de 67 anos, a fazer terapia oral com varfarina há três anos, depois de iniciar uma dieta hiperproteica, necessitou de aumentar a dose de varfarina em 22,2% para manter o seu INR dentro do intervalo terapêutico. Após terminar a dieta os investigadores constataram

que seria necessário diminuir a dose de varfarina para atingir valores de INR dentro do intervalo terapêutico. Num outro estudo, realizado pelos mesmos investigadores, um homem de 58 anos a fazer terapia oral com varfarina depois de iniciar uma dieta hiperproteica necessitou de aumentar a dose de varfarina em 30% para manter os valores de INR dentro do intervalo terapêutico.^[49]

Refeições hipoproteicas contribuem para o aumento da varfarina livre no plasma, contribuindo para um aumento do INR. Refeições hiperproteicas contribuem para uma diminuição da varfarina livre no plasma, o que se reflecte numa diminuição do INR. Desta forma recomenda-se que durante a terapia oral com varfarina se mantenha o equilíbrio da dieta.^[25]

1.3.5 – Interações entre Álcool e a varfarina

1.3.5.1 – Álcool

1.3.5.1.1 – Generalidades

O método de fabrico de bebidas alcoólicas, designado por fermentação, consiste na transformação de mono ou dissacarídeos em etanol. Processo que ocorre através de uma reacção catalisada por enzimas de fungos do género *Saccharomyces*. As matérias-primas podem ser de dois tipos: as que possuem hidratos de carbono directamente utilizáveis na reacção de fermentação (frutose e glicose de uvas ou outros frutos, sacarose de cana-de-açúcar); as que impõem uma transformação preliminar dos seus polissacarídeos (amido dos grãos de cevada).^[13]

O álcool é uma fonte de energia, contudo não fornece mais nada ao organismo. A sua ingestão às refeições é frequente, o que, aliado ao possível consumo excessivo deve ser tido em consideração devido a possíveis interações com medicamentos. As interações do álcool com medicamentos podem surgir quer a nível da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), quer a nível da farmacodinâmica.^[13,24,25]

As interações entre o álcool e os medicamentos não são lineares, dependendo: da quantidade ingerida, da idade, do sexo, do estado fisiopatológico e de factores genéticos.^[24,25]

1.3.5.1.2 – Metabolismo

Dotado de um baixo peso molecular e completa solubilidade em água, o etanol é rapidamente absorvido por difusão. Cerca de 80% é absorvido pela mucosa duodenal e 20% pela gástrica. Sendo o tempo de esvaziamento gástrico o factor crítico da velocidade de absorção. O etanol é uma molécula polar que se distribui por difusão simples a todos os tecidos do organismo, atingindo em cada um deles uma concentração proporcional ao seu conteúdo em água. Cerca de 90% do etanol absorvido é metabolizado pelo fígado, por um processo de oxidação, processo este que se encontra dividido em duas etapas como demonstra a Figura 9. A 1ª etapa consiste na oxidação a aldeído acético, ocorre no citosol dos

hepatócitos e envolve três sistemas enzimáticos: álcool desidrogenase, catalase e sistema microsossomático de oxidação do etanol. A maior parte da oxidação do etanol ocorre no citossol, mas também pode ocorrer no retículo endoplasmático. O sistema microsossomático hepático de

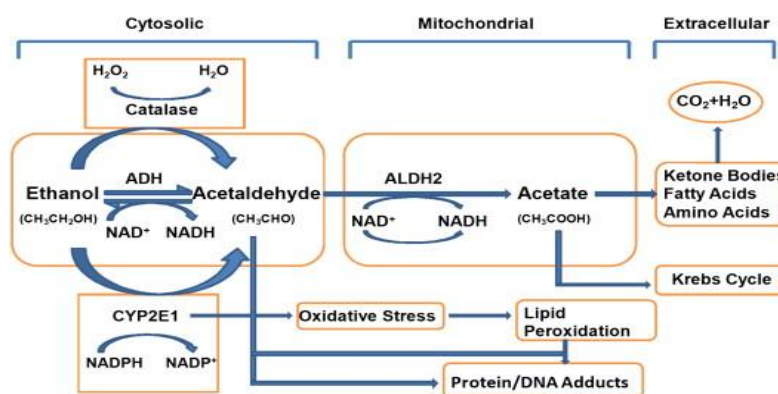


Figura 9 – Metabolismo do álcool (Adaptado de referência 50)

oxidação do etanol inclui enzimas responsáveis pela metabolização de fármacos, sendo exemplo o citocromo P450. No caso específico do etanol é o CYP2E1. Contudo, o processo de eliminação é lento devido a uma fácil saturação do processo de reoxidação mitocondrial do NADH, que regenera o NAD indispensável à oxidação do etanol.^[10,13,50]

A 2ª etapa é responsável pela conversão do aldeído acético em ácido acético, ocorre nas mitocôndrias e é catalisada pela aldeído desidrogenase, que também necessita de NAD⁺ como cofactor. Por fim o ácido acético é oxidado em CO₂ e H₂O através do Ciclo de Krebs.^[50]

1.3.5.1.3 – Mecanismo de interacção

O etanol é metabolizado principalmente no fígado. Quando estamos perante um consumo agudo a via da álcool desidrogenase desempenha o papel principal. Numa situação de consumo crónico, o sistema microsossomal de oxidação do etanol, envolvendo o CYP2E1, aumenta até dez vezes mais o seu contributo para a metabolização do etanol.^[10,25]

Desta forma a interacção entre o álcool e a varfarina ocorre ao nível da farmacocinética. Perante uma situação de consumo agudo ocorre uma inibição enzimática, resultando numa inibição do metabolismo da varfarina. Ocorre uma potenciação do efeito da varfarina e um risco aumentado de ocorrência de hemorragia.^[52]

Numa situação de consumo crónico excessivo ocorre uma indução enzimática, resultando num aumento do metabolismo da varfarina, reduzindo o seu tempo de semi-vida e em consequência o seu efeito farmacológico. Neste sentido é necessário administrar uma dose superior de varfarina, com o objectivo de atingir um INR terapêutico.^[52]

A interacção entre a varfarina e o álcool foi classificada, pela American Medical Association, como altamente provável em indivíduos com insuficiência hepática.^[20]

O álcool apresenta também a capacidade de alterar gradualmente a ligação da varfarina às proteínas plasmáticas, aumentando desta forma a quantidade de varfarina livre. Um estudo revelou que o aumento de varfarina livre pode ir de 3 a 34%.^[34]

1.3.5.2 – Teor alcoólico das bebidas

A criação de bebidas alcoólicas através do processo de fermentação de malte ou de frutos, resulta em bebidas com uma concentração de etanol que em regra não ultrapassa as 10g/100ml. Sendo o processo de destilação que permite a obtenção de bebidas com um grau alcoólico superior. A tabela seguinte (Tabela 11) indica a concentração de etanol de algumas bebidas.^[13]

Tabela 11 – Teor alcoólico das bebidas (Adaptado de referência 13)

Bebidas	Concentração de etanol (g/100ml)	Grado alcoólico (°)
Cerveja	3,5	4,4
Vinho verde tinto	8,0	10,0
Vinho verde branco	8,4	10,5
Vinho maduro tinto	9,2	11,5
Vinho maduro branco	9,6	12,0
Vinho espumante	8,8 – 9,8	11 – 12,3
Porto doce	15,5	19,4
Porto seco	17,0	21,3
Vinho da Madeira	17,0	21,3
Uísque	32,0	40,0
Gim	32,0	40,0
Rum	32,0	40,0
Brande	32,0	40,0
Aguardente bagaceira	44,0	55,0
Aguardente vínica	Até 62,4	Até 78

1.3.5.3 – Alterações no INR

Um homem de 58 anos que fazia terapia oral anticoagulante há muito tempo e que apresentava um consumo muito baixo de álcool, quando passou, repentinamente, a consumir uma caneca de cerveja todos os dias viu o seu INR subir para 8,0.^[30]

Assim, os doentes a fazer terapia anticoagulante devem ser aconselhados a limitar o consumo de bebidas alcoólicas, ingerindo menos de 2 bebidas alcoólicas por dia. Consumidores crónicos devem ser aconselhados a moderar o consumo, mantendo-o baixo e regular, isto é sem grandes flutuações.^[25]

O consumo agudo de bebidas alcoólicas inibe o metabolismo da varfarina, aumentando o seu efeito anticoagulante, o que se reflecte num aumento do INR.^[24,25]

O consumo crónico de bebidas alcoólicas aumenta o metabolismo da varfarina, contribuindo para diminuir o efeito anticoagulante, o que se verifica com uma diminuição do INR.^[24,25]

1.3.6 – Interações entre alimentos específicos e a varfarina

1.3.6.1 – Leite de Soja

Cambria *et al* descreveram um caso de diminuição do INR, durante o tratamento oral com varfarina, após o consumo de leite de soja. Este decréscimo do INR pode ser explicado pela diminuição da biodisponibilidade da varfarina. Segundo este estudo o mecanismo que contribui para a diminuição da biodisponibilidade da varfarina é a indução da bomba de efluxo glicoproteína P.^[31]

A descrição de um caso refere um homem de 70 anos de idade a fazer terapia com varfarina há 7 meses, que viu descer o seu INR após o consumo de 480ml de leite de soja por dia. Dez dias após iniciar o consumo de leite de soja o seu INR era de 2,5 e 15 dias depois era de 2,3. Um mês após o início do consumo o seu INR atingiu o valor de 1,6. Nesta altura parou o consumo e uma semana depois o valor de INR encontrava-se a 1,9.^[34]

O mecanismo de interação ainda não está bem explicado, sabe-se que a soja é rica em vitamina K, contudo as proteínas de soja presentes no leite contêm apenas traços de vitamina K, não sendo a quantidade suficiente para justificar a interação. Dados revelam que a soja também pode inibir a agregação plaquetária.^[20,31,34]

As evidências científicas não levam a que seja necessário o controlo de INR a quando do início ou do fim do aporte de leite de soja, contudo o doente deve ser educado no sentido de manter o consumo constante, sem grandes flutuações.^[34]

1.3.6.2 – Sumo de Mirtilo

Survana *et al* e o Comité Britânico de Segurança do Medicamento reportaram um caso de aumento do INR, durante o tratamento oral com varfarina, após o consumo sumo de mirtilo. Sendo esta interação explicada por uma diminuição do metabolismo hepático da varfarina, devido à presença de flavonóides, no sumo de mirtilo, com capacidade de inibir o citocromo P450. Outra explicação pode ser a presença de ácido salicílico, um constituinte do mirtilo com propriedades antiagregantes plaquetares. O ácido salicílico revela uma elevada ligação às proteínas plasmáticas deslocando a varfarina do seu local de ligação, deixando assim mais fármaco livre.^{31]}

Uma mulher sofreu uma hemorragia fatal provocada pela ingestão, durante 6 semanas consecutivas, de sumo de mirtilo. Outro caso relatado foi o de uma mulher de 69 anos a fazer terapia oral com varfarina que viu seu INR subir para 12,0 após a ingestão de 2 litros diários de sumo de mirtilo durante duas semanas, com o objectivo de prevenir infecções urinárias.^[34]

Um norte-americano de 78 a fazer terapia com varfarina há seis anos, deu entrada no centro de saúde local de Los Angeles com um INR de 6,45. O seu histórico revelou valores de INR constantes, sem nunca ultrapassarem os 2,96. O doente admitiu ter ingerido, na semana anterior ao acontecimento, cerca de 1,89L de sumo de mirtilo. Os valores de INR voltaram ao

intervalo terapêutico após descontinuar a ingestão do sumo de mirtilo, e com reajustes à terapêutica.^[52]

Estudos mais recentes apontam ainda para uma possível interação ao nível farmacocinético, nomeadamente no que diz respeito à eliminação. Apesar de ainda não estar bem estabelecido o mecanismo de interação, todos os dados apontam para que esta só ocorra a quando de um consumo prolongado deste sumo.^[52]

1.3.6.3 – Óleo de Peixe

Classificada como uma interação do tipo farmacodinâmico, a interação entre a varfarina e o óleo de peixe foi descrita por Buckley *et al.* Na base do mecanismo desta interação está a acção do óleo de peixe sobre os factores de coagulação, nomeadamente sobre o factor VII, diminuindo-o. Desta forma o efeito da varfarina encontra-se potenciado dando origem a um aumento do INR.^[31]

Um artigo de revisão publicado em 2005 cita a interação entre a varfarina e o óleo de peixe como uma interação altamente provável.^[20]

1.3.6.4 – Sumo de Toranja

Holbrook *et al* descreveram um aumento do efeito da varfarina proporcionado por uma interação entre o medicamento e o sumo de toranja. Contudo, outro grupo de autores, Sullivan *et al*, não confirmou este mecanismo de interação. Desta forma surge a necessidade de efectuar mais estudos, estudos que apontam várias hipóteses de interação: isoforma CYP3A4 localizada no intestino delgado e no fígado, e glicoproteína P presente nas microvilosidades intestinais.^[20]

1.3.6.5 – Alho

São vários os autores que já descreveram a interação entre o alho e a varfarina, classificando-a como uma interação do tipo farmacodinâmico. Dotado de propriedades antiagregantes plaquetárias, quando associado à varfarina, contribui para o aumento do risco de hemorragia. Este risco aumentado de hemorragia é constatado através do aumento do INR.^[20,31]

Estudos *in vitro* demonstraram que o alho tem a capacidade de inibir o CYP2C9, o CYP2C19 e o CYP3A4.^[34]

Estudos recentes vieram demonstrar a segurança do consumo de alho em pacientes a fazer terapia oral com anticoagulantes, pois o efeito daquele centra-se mais ao nível da função plaquetária.^[34]

1.3.6.6 – Hipericão

O hipericão, também designado por erva de São João, é utilizado muitas vezes na forma de chá. Um ensaio clínico aleatorizado controlado demonstrou que o hipericão tem a capacidade de induzir o citocromo P450 (CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C9). Aumentando a metabolização da varfarina e inibindo, desta forma, o seu efeito anticoagulante. Henderson *et al* mencionou 26 casos de diminuição do INR, em doentes a fazer terapia anticoagulante com varfarina, após o consumo de hipericão. Tendo sido esta interação explicada pela indução CYP2C9.^[20,31]

1.3.6.7 – Papaia

A papaína é uma mistura de enzimas encontrada no extracto de papaia. É conhecido um caso de interação entre a varfarina e o extracto de papaia. Desta forma a probabilidade de interação entre a varfarina e a papaia é fraca. O consumo de papaia está contra-indicado em doentes que tomam varfarina devido à possibilidade de aumentar o risco de hemorragia ao nível da mucosa gastrointestinal. Também pode promover o aumento do INR, mas apenas foi descrito um caso. Neste foi provada a interação entre o extracto de papaia e a varfarina e não com o fruto.^[34]

1.3.6.8 – Manga

Monterrey-Rodriguez publicaram, em 2002, um estudo sobre a interação entre varfarina e a manga. O mecanismo de interação não ficou totalmente definido, mas os autores sugeriram um aumento do efeito da varfarina devido à presença de vitamina A que poderá inibir a oxidação da R-varfarina pelo CYP2C9. Esta alteração é verificada através do aumento do INR.^[34]

1.3.6.9 – Sumo de uva

O sumo de uva é um conhecido inibidor do citocromo P450, existindo várias teorias para explicar a sua interação com a varfarina. A primeira é a acumulação da R-varfarina devido à inibição do CYP3A4, o que resulta num aumento do INR. Esta teoria envolve os flavonóides presentes no sumo de uva, que têm a capacidade de inibir o CYP3A4. A segunda teoria envolve um outro componente, uma furocomarina, que detém a capacidade de inibir o CYP2C9, responsável pela metabolização da S-varfarina.^[34]

1.4 – Objectivos

De acordo com dados publicados pelo Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, o consumo de antagonistas da vitamina K cresceu 33%, entre 1999 e 2003. Sendo a varfarina a principal responsável por este aumento. O mesmo estudo revelou que a despesa com varfarina aumentou 49%.

Os dados anteriormente apresentados, a baixa margem terapêutica da varfarina, a grande variabilidade inter-individual na resposta terapêutica e o grande número de interações entre a varfarina, outros fármacos e alimentos, transportam-nos para a importância de controlar a terapêutica com varfarina. Estudos que promovam a optimização da terapêutica contribuem para o sucesso da mesma, sendo uma mais-valia para os pacientes e para as entidades pagadoras.

O presente estudo teve como objectivo geral: avaliar a influência dos hábitos alimentares no controlo do INR em doentes a fazer terapia anticoagulante oral com varfarina.

Mais especificamente pretendeu-se avaliar com este trabalho os seguintes parâmetros: características sócio-demográficas da população (idade, sexo, peso, altura e IMC (Índice de Massa Corporal)); hábitos relacionados com o tabagismo; perfil de toma do varfarina (há quanto tempo, indicação terapêutica, respeito pelo horário da toma, respeito pela dosagem, método e frequência de controlo de INR); hábitos de consumo de medicamentos não prescritos pelo médico; características fisiopatológicas; hábitos de consumo de vitamina K; hábitos de consumo de vitamina E; hábitos de consumo de alimentos alcalinizantes/acidificantes; hábitos de consumo de alimentos hipoproteicos/hiperproteicos; hábitos de consumo de bebidas alcoólicas; últimos 6 valores de INR.

Foi efectuado um estudo observacional que pode ser enquadrado como descritivo-correlacional transversal.

Tendo em conta os objectivos supra citados, as hipóteses que se pretendiam investigar eram:

H₁ – Os hábitos de consumo de vitamina K influenciam o controlo do INR.

H₂ – Os hábitos de consumo de vitamina E influenciam o controlo do INR.

H₃ – Os hábitos de consumo alimentos alcalinizantes/acidificantes influenciam o controlo do INR.

H₄ – Os hábitos de consumo alimentos hipoproteicos/hiperproteicos influenciam o controlo do INR.

H₅ – Os hábitos de consumo de bebidas alcoólicas influenciam o controlo do INR.

Capítulo II

2.1 – Material e métodos

O desenvolvimento do trabalho foi efectuado na Farmácia Perdigão situada nas Caldas da Rainha. Este local foi escolhido por se tratar de uma farmácia de bairro que tem utentes quer com hábitos citadinos, residentes na cidade das Caldas da Rainha, quer com hábitos rurais, residentes nas aldeias limítrofes. Deste modo os utentes da Farmácia apresentavam grande diversidade de hábitos alimentares, útil para o estudo em causa.

2.2 – População em estudo

Foi utilizada uma amostra de conveniência constituída por 22 indivíduos, 13 do sexo masculino e 9 do sexo feminino. A média de idade destes indivíduos encontra-se nos 69 anos, sendo a mínima 49 e máxima 87 anos. Os voluntários foram devidamente informados sobre os objectivos, fases e condicionantes do estudo e reuniam os critérios de inclusão previamente estabelecidos: terapêutica oral com varfarina. A amostra apresentou um IMC médio de 27 e um tempo médio de terapêutica de 5 anos, com um mínimo de 6 meses e um máximo de 18 anos. A tabela seguinte (Tabela 12) permite uma caracterização geral da amostra.

Tabela 12 – Caracterização geral da amostra

	Variáveis	Frequência	Percentagem
Género	Masculino	13	59,1
	Feminino	9	40,9
Fumador	Sim	5	22,7
	Não	8	36,4
	Já fumou	9	40,9
Situação fisiopatológica	Hipercolesterolemia	9	40,9
	Hipotirodismo	3	13,6
	Insuficiência renal	1	4,5
	Insuficiência hepática	1	4,5
Indicação terapêutica	Prevenção trombose das veias profundas	8	36,4
	Tratamento trombose das veias profundas	7	31,8
	Prevenção do tromboembolismo pulmonar	2	9,1
Prescritor	Prótese valvular	5	22,7
	Médico especialista	15	68,2
Controlo do INR	Médico de família	7	31,8
	Consulta de anticoagulação	4	18,2
Frequência de controlo do INR	Médico assistente	18	81,8
	Quinzenalmente	4	18,2
	Mensalmente	17	77,3
	Superior a 1 mês	1	4,5

Dos 22 participantes no estudo 18 faziam controlo do INR recorrendo ao médico assistente, sendo esse controlo realizado mensalmente por 77,3% da amostra.

2.3 – Metodologia

Inicialmente efectuou-se uma pesquisa bibliográfica que serviu de base para a formulação do problema.

A recolha de dados iniciou-se em Setembro de 2012 e terminou em Outubro do mesmo ano. Para a recolha de dados foi utilizado o questionário junto em anexo (Anexo I), por ser o método de recolha que mais se adequava a este tipo de estudo. O questionário deu-nos a possibilidade de organizar, normalizar e controlar os dados para que a recepção, armazenamento e tratamento da informação fosse a mais rigorosa possível.

Ao questionário foi atribuído o título de “ A importância da alimentação em doentes a fazer terapêutica oral com varfarina”, sendo este composto por quatro partes, que passamos a enunciar: caracterização geral da amostra; dados farmacoterapêuticos; dados fisiopatológicos; avaliação dos hábitos alimentares: consumo de vitamina K; consumo de vitamina E; consumo de alimentos alcalinizantes/acidificantes; consumo de alimentos hipoproteicos/hiperproteicos; consumo de álcool.

Com o objectivo de avaliar o consumo de vitamina K foram criados 3 grupos: alimentos com alto teor, com teor moderado e com baixo teor de vitamina K. Para avaliar o consumo de vitamina E foram escolhidos apenas alimentos com alto teor de vitamina E. O procedimento foi igual para a avaliação do consumo de alimentos alcalinizantes, acidificantes, hipoproteicos e hiperproteicos. Para quantificar e classificar os hábitos alimentares foi atribuída pontuação a cada pergunta do grupo IV do questionário e calculado o nível de consumo, como demonstra o anexo II.

Por último, registo dos valores de INR. Para verificar o controlo do INR foram pedidos os últimos cinco valores de INR a cada indivíduo. O sexto valor foi medido no final do preenchimento do questionário, para tal foi utilizado um aparelho de autodiagnóstico CoaguChek XS. Posteriormente verificou-se se os valores estavam dentro do intervalo terapêutico indicado para cada utente, como demonstra o anexo IV.

2.4 – Tratamento e análise de dados

O tratamento dos dados obtidos no presente estudo foi realizado recorrendo ao programa SPSS (versão 20.0).

Procedeu-se numa primeira fase a uma análise exaustiva dos dados através de uma estatística descritiva com o intuito de descrever as variáveis e numa segunda fase foi utilizada uma estatística correlacional com o objectivo de testar as hipóteses anteriormente enumeradas.

2.5 – Resultados e discussão de resultados

Quando inquiridos sobre o respeito pela dosagem 100% dos indivíduos em estudo afirmaram respeitá-la, mas apenas 81,8% (N=18) disse respeitar o horário da toma.

À pergunta sobre a toma de medicamentos, diferentes dos que toma habitualmente, na última semana 18,2% (N=4) respondeu afirmativamente. No que diz respeito aos

medicamentos tomados foram referidos: colquicina, diclofenac, mebeverina e um antibiótico. Dois destes indivíduos apresentaram o último valor de INR fora do intervalo terapêutico.

Quando inquiridos sobre hábitos de consumo de medicamentos não prescritos pelo médico 22,7% (N=5) dos indivíduos afirmou fazê-lo, sendo os anti-inflamatórios, os suplementos vitamínicos e os antiácidos os mais utilizados. Nenhum indivíduo afirmou utilizar suplementos naturais.

Dos 22 inquiridos, 16 afirmaram informar o farmacêutico, quando se dirigem à farmácia para adquirir medicamentos sem receita médica, que estão a fazer terapêutica com varfarina. Demonstrando consciência das muitas e possíveis interações medicamento-medicamento.

Antes de iniciar as perguntas mais específicas sobre hábitos alimentares, pretendeu-se saber se os indivíduos estavam informados sobre possíveis interações entre a varfarina e os alimentos. E se tinham cuidados especiais a fim de evitar a sua ocorrência. Sendo os resultados apresentados na tabela seguinte (Tabela 13).

Tabela 13 – Conhecimento de interações alimentares com a varfarina

Variáveis		Frequência	Percentagem
Conhecimento de interações entre alimentos e varfarina	Sim	8	36,4
	Não	14	63,6
Indicações do prescritor sobre cuidados alimentares	Sim	7	31,8
	Não	15	68,2
Cuidados alimentares	Sim	6	27,3
	Não	16	72,7

Das 22 pessoas inquiridas 8 afirmaram ter conhecimento sobre possíveis interações entre a varfarina e alguns alimentos, e que tais interações se reflectiam nos valores de INR. Destas, 7 declararam ter sido o médico prescritor a dar essa informação. Contudo apenas 6 pessoas, isto é 27,3% dos inquiridos, preferiram ter cuidados especiais com a alimentação por causa da terapia com a varfarina.

O controlo do INR foi avaliado de duas formas: uma em que se estudou a quantidade de valores dentro do intervalo terapêutico, e outra em que se estudou se os valores que estavam fora do intervalo se encontravam maioritariamente abaixo ou acima desse mesmo intervalo. Os gráficos do anexo IV permitem visualizar a distribuição dos valores de INR indivíduo a indivíduo. A tabela 14 dá-nos uma visão geral dessa distribuição.

Tabela 14 – Valores de INR fora do intervalo terapêutico

Variáveis		Frequência	Percentagem
Valores de INR fora do intervalo terapêutico	Maioritariamente abaixo	15	68,2
	Maioritariamente acima	7	31,8

Para a avaliação do consumo de vitamina K formularam-se quatro hipóteses de estudo, desta forma avaliou-se consumo de vegetais com alto teor de vitamina K e alimentos com alto, moderado e baixo teor de vitamina K. A tabela seguinte (Tabela 15) pretende mostrar a frequência de consumo dos mesmos.

Tabela 15 – Nível de consumo de vitamina K

Variáveis		Frequência	Percentagem
Vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo	6	27,3
	Moderado	13	59,1
	Elevado	3	13,6
Alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo	7	31,8
	Baixo	14	63,6
	Moderado	1	4,5
Alimentos com teor moderado de vitamina K	Muito baixo	1	4,5
	Baixo	13	59,1
	Moderado	8	36,4
Alimentos com baixo teor de vitamina K	Muito baixo	3	13,6
	Baixo	15	68,2
	Moderado	4	18,2

O consumo de vegetais com alto teor de vitamina K foi avaliado como moderado, para 59,1% (N=13) dos participantes no estudo. O que, seguindo as tabelas de apoio, significa que em média este tipo de vegetais é consumido três vezes por semana. Avaliando a relação entre esta variável e a variável controlo do INR pela Correlação de Spearman obtivemos um $p=-0,015$, o que nos indica que a relação entre as duas variáveis é fraca. Contudo o sinal negativo indica-nos que ao aumentarmos o consumo destes vegetais diminuimos o número de valores dentro do intervalo terapêutico. Observando a tabela 15 verificamos que um consumo moderado de vegetais ricos em vitamina K é aquele que permite ter maior número de valores de INR dentro do intervalo terapêutico. Ao estudarmos o consumo de vegetais ricos em vitamina K e os valores de INR acima ou abaixo do intervalo terapêutico (Anexo III, Tabela 1), verificamos que um consumo mais elevado destes vegetais contribui para mais valores abaixo do intervalo terapêutico.

Estes resultados vão de encontro a um estudo realizado por Khan, este revelou que um aumento de 100 μ g na ingestão de vitamina K em 4 dias consecutivos causava uma redução no INR de 0,2.^[12]

Um estudo que pretendeu mostrar a relação entre a ingestão de brócolos e o efeito da varfarina revelou que 43% dos indivíduos que ingeriram brócolos (vegetal com alto teor em vitamina K) apresentavam um decréscimo do INR. O que coincide com os resultados do presente estudo.^[29]

Quanto ao consumo de alimentos com alto teor de vitamina K foi avaliado com baixo em 63,6% dos inquiridos, o que significa que estes alimentos são consumidos em média uma vez por semana. Avaliando a relação entre esta variável e a variável controlo do INR pela Correlação de Spearman obtivemos um $\rho=0,08$, o que nos indica uma relação muito fraca entre ambas as variáveis. Pela observação da Tabela 16 verificamos que consumos mais baixos destes alimentos permitem mais valores de INR dentro do intervalo terapêutico.

Observando a Tabela 1 do Anexo III verificamos que consumos mais altos destes alimentos transportam-nos para mais valores de INR subterapêuticos. Resultado que seria espectável uma vez que a vitamina K antagonisa o efeito da varfarina.

Tabela 16 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de vitamina K

Variáveis		Controlo do INR			
		0 valores no intervalo terapêutico	1 a 2 valores no intervalo terapêutico	3 a 4 valores no intervalo terapêutico	5 a 6 valores no intervalo terapêutico
Vegetais com alto teor de vitamina K Spearman's rho = -0,015	Baixo	0	2	3	1
	Moderado	2	3	8	0
	Elevado	0	1	1	1
Alimentos com alto teor de vitamina K Spearman's rho = 0,08	Muito baixo	1	2	3	1
	Baixo	1	4	8	1
	Moderado	0	0	1	0
Alimentos com teor moderado de vitamina K Spearman's rho = 0,061	Muito baixo	0	0	1	0
	Baixo	2	4	5	2
	Moderado	0	2	6	0
Alimentos com baixo teor de vitamina K Spearman's rho = 0,043	Muito baixo	0	1	2	0
	Baixo	2	4	7	2
	Moderado	0	1	3	0

O consumo de alimentos com teor moderado e baixo de vitamina K foi classificado como baixo. Assim, 59,1% dos participantes apresentaram um baixo consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K e 68,2% um consumo baixo de alimentos com baixo teor de vitamina K. Recorrendo à Correlação de Spearman observou-se uma relação muito fraca entre o consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K e o controlo do INR. Ocorrendo o mesmo com a relação estatística entre consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K e controlo do INR ($\rho=0,043$). Observando a Tabela 16, 31,8% dos utentes que manifestaram um consumo baixo de alimentos com baixo teor de vitamina K apresentaram entre 3 a 4 valores de INR no intervalo terapêutico. Um consumo moderado destes alimentos permite mais valores de INR dentro do intervalo terapêutico, em relação a um consumo muito baixo.

Para avaliar a relação entre o consumo de alimentos ricos em vitamina E e o controlo do INR formulou-se uma hipótese de estudo.

A Tabela 17 permite-nos verificar 81,8% (N=18) da amostra em estudo apresentou um consumo muito baixo de alimentos ricos em vitamina E, ou seja consomem estes alimentos apenas uma a duas vezes por mês.

Tabela 17 – Nível de consumo de vitamina E

Variáveis	Frequência		Percentagem
	Muito baixo	18	81,8
Alimentos com elevado teor de vitamina E	Baixo	4	18,2

O presente estudo não permitiu concluir qualquer relação estatística entre a variável consumo de alimentos com alto teor de vitamina E e a variável controlo do INR. Tendo sido a relação estudada com o recurso à Correlação de Spearman com um $\rho = -0,123$. Contudo, esta correlação indicou-nos uma relação negativa entre ambas as variáveis, ainda que muito fraca, como demonstram as tabela 18.

Estes resultados vão ao encontro dos estudos já efectuados, que demonstraram que doses diárias inferiores a 400UI de vitamina E não interferem com os valores de INR.^[34]

Tabela 18 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de vitamina E

Variáveis		Controlo do INR			
		0 valores no intervalo terapêutico	1 a 2 valores no intervalo terapêutico	3 a 4 valores no intervalo terapêutico	5 a 6 valores no intervalo terapêutico
Alimentos com alto teor de vitamina E Spearman's rho = -0,123	Muito baixo	2	4	10	2
	Baixo	0	2	2	0

Para estudar a relação entre alimentos que alteram o pH da urina e o controlo do INR formularam-se duas hipóteses de estudo. Na primeira estudou-se o consumo de alimentos alcalinizantes e concluiu-se que 77,3% (N=17) dos indivíduos em estudo apresentavam um consumo baixo de alimentos alcalinizantes, como revela a Tabela 19. Destes 17 indivíduos 9 revelaram três a quatro valores de INR no intervalo terapêutico, contudo não foi provada uma relação estatística ($\rho = -0,251$).

No que diz respeito aos alimentos acidificantes foi avaliado como moderado em 90,9% (N=20) dos inquiridos. Contudo, não foi demonstrada relação estatisticamente significativa entre o consumo de alimentos acidificantes e o controlo do INR ($\rho = -0,358$). Verificou-se que a relação entre as variáveis é inversa, isto é quando aumentamos o consumo de alimentos com elevado poder de alterar o pH da urina contribuimos para mais valores de INR fora do intervalo terapêutico. Esta relação é mais demarcada no que diz respeito aos alimentos acidificantes, o que se verifica recorrendo à Tabela 20.

Tabela 19 – Nível de consumo de alimentos alcalinizantes e acidificantes

Variáveis		Frequência	Percentagem
Alimentos alcalinizantes	Muito baixo	2	9,1
	Baixo	17	77,3
	Moderado	3	13,6
Alimentos acidificantes	Baixo	2	9,1
	Moderado	20	90,9

Quando comparámos o consumo destes alimentos com valores de INR abaixo e acima do intervalo terapêutico (Anexo III, Tabela 3) verificámos que 61% dos indivíduos que tinham um consumo moderado de alimentos acidificantes apresentavam valores de INR abaixo do intervalo terapêutico. Teoricamente indivíduos com consumo mais elevado de alimentos alcalinizantes deveriam apresentar valores de INR mais baixos e indivíduos com consumo de alimentos ácidos mais elevados deveriam apresentar valores de INR mais elevados.

O presente estudo permitiu concluir que um consumo baixo a moderado de alimentos alcalinizantes e acidificantes permite manter mais valores de INR dentro do intervalo terapêutico. Estes dados são coincidentes com dados de estudos já efectuados, que concluíram que um consumo moderado de ambos os grupos de alimentos é aquele que permite menos variações no pH da urina e em consequência menos variações nos valores de INR.^[25]

Tabela 20 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de alimentos alcalinizantes e acidificantes

Variáveis		Controlo do INR			
		0 valores no intervalo terapêutico	1 a 2 valores no intervalo terapêutico	3 a 4 valores no intervalo terapêutico	5 a 6 valores no intervalo terapêutico
Alimentos alcalinizantes Spearman's rho = -0,251	Muito baixo	0	0	2	0
	Baixo	2	4	9	2
	Moderado	0	2	1	0
Alimentos acidificantes Spearman's rho = -0,358	Baixo	0	0	1	1
	Moderado	2	6	11	1

O consumo de alimentos hipoproteicos foi avaliado como baixo em 68,2% (N=15) dos investigados, já o consumo de alimentos hiperproteicos obteve a mesma classificação mas apenas em 59,1% (N=13) dos inquiridos, como esquematizado na tabela seguinte (Tabela 21).

Tabela 21 – Nível de consumo de alimentos hipoproteicos e hiperproteicos

Variáveis		Frequência	Porcentagem
Alimentos hipoproteicos	Muito baixo	3	13,6
	Baixo	15	68,2
	Moderado	4	18,2
Alimentos hiperproteicos	Muito baixo	9	40,9
	Baixo	13	59,1

Dos 15 sujeitos que apresentaram um baixo consumo de alimentos hipoproteicos 60% (N=9) tinham entre três e quatro valores de INR dentro do intervalo terapêutico. Porém não se demonstrou uma relação estatisticamente significativa entre as duas variáveis.

A relação entre o consumo de alimentos hiperproteicos (Tabela 22) e o controle do INR também não foi provada estatisticamente com o presente estudo.

Pela observação da Tabela 4 do Anexo III verificamos que quando aumentamos o consumo de alimentos hipoproteicos diminuimos a ocorrência de valores de INR abaixo do intervalo terapêutico. Já quando aumentamos o consumo de alimentos hiperproteicos aumentamos os valores de INR abaixo do intervalo terapêutico. Conclusões que coincidem com as de um estudo realizado por Beatty *et al* em 2005. Naquele os autores verificaram que doentes a fazer terapêutica oral com varfarina quando iniciavam dietas hiperproteicas necessitavam de aumentar a dose de varfarina para manterem os valores de INR dentro do intervalo terapêutico.^[49]

Tabela 22 – Relação entre o controle do INR e o consumo de alimentos hipoproteicos e hiperproteicos

Variáveis		Controle do INR			
		0 valores no intervalo terapêutico	1 a 2 valores no intervalo terapêutico	3 a 4 valores no intervalo terapêutico	5 a 6 valores no intervalo terapêutico
Alimentos hipoproteicos Spearman's rho = -0,274	Muito baixo	0	1	2	0
	Baixo	1	3	9	2
	Moderado	1	2	1	0
Alimentos hiperproteicos Spearman's rho = -0,193	Muito baixo	1	1	6	1
	Baixo	1	5	6	1

No que diz respeito aos hábitos de consumo de bebidas alcoólicas verificamos que 50% (N=11) dos indivíduos que constituíram a amostra afirmavam consumir bebidas alcoólicas, em média apenas uma vez por semana. O que permite classificar o consumo como baixo. Todavia, 31,8% (N=7) afirmaram consumir bebidas alcoólicas em média três vezes por dia, como podemos verificar na Tabela 23.

Tabela 23 – Nível de consumo de bebidas alcoólicas

Variáveis		Frequência	Percentagem
Álcool	Baixo	11	50
	Moderado	4	18,2
	Elevado	7	31,8

Pela observação da Tabela 24 verificamos que 54,5% das pessoas classificadas com um consumo baixo de bebidas alcoólicas apresentam 3 a 4 valores dentro do intervalo terapêutico. Outra observação relevante é o facto dos únicos dois indivíduos que apresentaram cinco a seis valores de INR no intervalo terapêutico afirmarem consumir bebidas alcoólicas em média uma vez por semana. Contudo, o estudo não permitiu provar uma relação estatisticamente significativa entre a variável consumo de bebidas alcoólicas e a variável controlo do INR. Todavia, permitiu concluir que a relação entre as variáveis é inversa, isto é ao aumentarmos o consumo de álcool, diminuimos o número de valores dentro do intervalo terapêutico.

Tabela 24 – Relação entre o controlo do INR e o consumo de bebidas alcoólicas

Variáveis		Controlo do INR			
		0 valores no intervalo terapêutico	1 a 2 valores no intervalo terapêutico	3 a 4 valores no intervalo terapêutico	5 a 6 valores no intervalo terapêutico
Álcool Spearman's rho = -0,239	Baixo	1	2	6	2
	Moderado	0	2	2	0
	Elevado	1	2	4	0

Observando a Tabela 5 do Anexo III percebemos que ao aumentarmos o consumo de álcool contribuimos para mais valores de INR subterapêuticos.

Estes resultados são reforçados pelas abordagens teóricas, isto é, o consumo crónico de bebidas alcoólicas aumenta o metabolismo da varfarina, contribuindo para diminuir o efeito anticoagulante, o que se verifica com uma diminuição do INR.^[25]

2.6 – Conclusão

As reacções químicas envolvidas na coagulação sofrem um processo de regulação. Assim, na ausência de lesões vasculares os mecanismos anticoagulantes predominam sobre os procoagulantes. Esta regulação encontra-se comprometida nos estados de hipercoagulação, ocorrendo o predomínio dos mecanismos procoagulantes.

Em Portugal tem-se verificado, nos últimos anos, um acréscimo no número de doentes com indicação para a terapia anticoagulante, sendo a varfarina o fármaco mais utilizado.

Vários medicamentos, alimentos e condições patológicas têm a capacidade de potenciar ou inibir o efeito da varfarina.

A actividade da varfarina encontra-se dependente da complexa interacção entre a sua farmacocinética e o metabolismo dos factores de coagulação, bem como da disponibilidade da vitamina K. Desta forma, várias são as situações em que o efeito anticoagulante do fármaco é imprevisível: variabilidade na afinidade para os receptores hepáticos, interacções com outros fármacos, interacções com alimentos e estados patológicos que afectam a absorção de vitamina K. Esta variabilidade tem como consequências instabilidade no INR e complicações por hemorragias. A explicação clínica para estas variações reside no estado nutricional do doente no que diz respeito à vitamina K. A vitamina K é detentora de um papel inequívoco na manutenção da coagulação sanguínea normal.

Alguns autores recomendam que perante um paciente que demonstre resistência à varfarina, seja analisado o conteúdo da sua dieta, principalmente no que diz respeito à vitamina K. Permitindo decisões sobre o aumento da dose do anticoagulante ou a diminuição do aporte de vitamina K. Assim, a avaliação da ingestão normal de vitamina K pode ser muito importante em determinados momentos, sendo eles: quando o doente altera bruscamente a ingestão de vitamina K e quando ocorre uma alteração no INR que não é passível de ser explicada por interacções medicamentosas ou por situações patológicas.

No presente trabalho estudaram-se várias interacções entre grupos de alimentos e a varfarina, nomeadamente: alimentos com alto teor de vitamina K; alimentos com alto teor de vitamina E; alimentos alcalinizantes/acidificantes; alimentos hipoproteicos e hiperproteicos; álcool. O estudo destas interacções realizou-se em duas fases, inicialmente efectuou-se uma revisão bibliográfica. Posteriormente realizou-se um estudo com 22 voluntários a fazer terapia oral com varfarina. Estes foram inquiridos sobre os seus hábitos alimentares e sobre os seus últimos valores de INR.

Com este estudo verificou-se, ainda, que os doentes a fazer terapia oral com varfarina, têm pouca noção da possibilidade de ocorrência de interacções entre o fármaco e os alimentos. Sendo este conhecimento revelado apenas por 8 voluntários.

A vitamina K, quando ingerida em quantidades superiores a 1µg/kg de peso em doentes a fazer terapia com varfarina, pode levar a estados de hipercoagulação. Actua como cofactor essencial para o processo de gama carboxilação dos factores de coagulação, levando à

diminuição dos valores de INR. Verificou-se que consumos mais altos de alimentos ricos em vitamina K nos transportavam para mais valores de INR subterapêuticos. Quanto aos alimentos com baixo teor de vitamina K verificou-se que um consumo moderado destes permitia mais valores de INR dentro do intervalo terapêutico, em relação a um consumo muito baixo. Assim, um doente a fazer terapêutica oral com varfarina deve manter um consumo moderado e sem grandes flutuações de alimentos ricos em vitamina K.

A vitamina E, pode antagonizar o efeito da vitamina K, potenciando o efeito da varfarina e em consequência aumentando o INR. Contudo os estudos efectuados até à data não são muito conclusivos. Com o presente estudo não se demonstrou relação entre o consumo de vitamina E e o controlo dos valores de INR. Estudos anteriores concluíram que consumos diários de vitamina E inferiores a 400UI não interferem com o controlo do INR.

O consumo de alimentos alcalinizantes e acidificantes interfere com a varfarina ao nível da sua eliminação. Alimentos alcalinizantes fazem com que a varfarina seja excretada em quantidades e velocidade maiores, diminuindo o INR. Alimentos acidificantes fazem com que a varfarina seja excretada em quantidades e velocidade menores, aumento do INR. O presente estudo permitiu concluir que um consumo baixo a moderado de alimentos alcalinizantes e acidificantes é aquele que permite manter um maior número de valores de INR dentro do intervalo terapêutico. Estudos de outros autores recomendam um consumo moderados dos dois grupos de alimentos, evitando grandes alterações no pH da urina, de modo a evitar flutuações significativas nos valores de INR.

A varfarina liga-se extensamente às proteínas plasmática, assim, e tendo em conta a estreita margem terapêutica do fármaco, alterações na ligação às proteínas correspondem a flutuações do INR. Uma dieta hipoproteica permite uma maior fracção de fármaco livre, verificando-se um aumento do efeito do mesmo e em consequência um aumento do INR. Uma dieta hiperproteica permite uma diminuição do fármaco livre, uma vez que contribui para o aumento da taxa de albumina. Quanto menos fármaco estiver livre menor será o efeito terapêutico e em consequência menor será o INR. Com o presente estudo, apesar de não terem sido verificadas relações estatisticamente significativas, observou-se que quando aumentamos o consumo de alimentos hipoproteicos diminuimos a ocorrência de valores de INR abaixo do intervalo terapêutico. Já quando aumentamos o consumo de alimentos hiperproteicos aumentamos os valores de INR abaixo do intervalo terapêutico.

A interacção da varfarina com o álcool ocorre ao nível da metabolização, estando o efeito dependente da natureza do consumo, agudo ou crónico. O consumo agudo de álcool inibe o metabolismo da varfarina, aumentando o INR. O consumo crónico de bebidas alcoólicas aumenta o metabolismo da varfarina, diminuindo INR. Concluimos com este estudo que a relação entre as variáveis é inversa, isto é ao aumentarmos o consumo de álcool, diminuimos o número de valores dentro do intervalo terapêutico. Verificámos também que ao aumentarmos o consumo de álcool contribuimos para mais valores de INR subterapêuticos.

No que diz respeito a interações da varfarina com alimentos específicos, verificámos que aqueles que ganham mais ênfase na literatura são: leite de soja, sumo de mirtilo e chá de hipericão.

O mecanismo de interacção entre a varfarina e o leite de soja ainda não está bem explicado, alguns autores afirmam que a interacção se dá ao nível da indução da glicoproteína P, outros ao nível do ciclo da vitamina K. Contudo os autores são unânimes ao afirmarem que a interacção entre a varfarina e o leite de soja provoca uma diminuição do INR.

A interacção entre a varfarina e o sumo de mirtilo reflecte-se num aumento do INR, com conseqüente risco de hemorragia. O mecanismo de interacção é apoiado por duas teorias, uma afirma que a interacção ocorre ao nível do metabolismo, ocorrendo uma diminuição da metabolização hepática da varfarina. A outra teoria assenta no facto do sumo de mirtilo ter componentes com propriedades antiagregantes plaquetares, nomeadamente ácido salicílico.

O hipericão, por sua vez, tem a capacidade de induzir os citocromos, aumentando a metabolização da varfarina e inibindo o seu efeito anticoagulante. Esta diminuição de efeito é visível através da diminuição do INR.

Estudos desta natureza permitem tirar conclusões a serem aplicadas a longo prazo, contribuindo para uma optimização da terapêutica com anticoagulantes orais. Mas também se revelam uma mais-valia para os doentes, pois permitem a aquisição de conhecimentos sobre possíveis interações entre alimentos e a varfarina, bem como a forma de as evitar.

A utilização de uma amostra de conveniência traz vantagens, mas também limitações ao estudo. É um meio prático e fácil para a recolha e tratamento de dados, mas impossibilita a extrapolação dos resultados para a população em geral. Outra limitação do presente estudo é o facto do questionário não estar validado, para a validação do mesmo seria necessário começar por um pré-teste.

O presente estudo não permitiu retirar relações estatisticamente significativas, para tal seria necessária uma amostra maior. Para podermos retirar conclusões mais claras poderíamos seguir os voluntários mais tempo e passar questionários para avaliar o consumo de alimentos na última semana e não para avaliar hábitos alimentares em geral. A cada avaliação de consumo alimentar na última semana faríamos corresponder uma determinação de INR.

Bibliografia

- (1) Seeley R., Trent S., Tate P.; Aparelho Circulatório: Sangue. Anatomia e Fisiologia. 2001; Capítulo 19; 679-683.
- (2) Coelho T., Moreira A.; Função hemostática e sua avaliação. 2001; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Serviço de Fisiologia.
- (3) Lefkowitz J. Coagulation Pathway and Physiology. Disponível em: www.cap.org/apps/docs/cap_press/hemostasis_testing/coagulation_pathway.pdf. Consultado em: 20 de Março de 2012.
- (4) King M. Introduction to blood coagulation. 2012. Disponível em: www.themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.php. Consultado em: 2 de Maio de 2012.
- (5) Cruz E., Campos M.; Clínica de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras. 2012; Revista Portuguesa de Cardiologia nº31; 51-57.
- (6) Silva P., 2012, Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspectiva farmacológica. Revista Portuguesa de Cardiologia nº31; 6-16.
- (7) Timóteo A., Pais M., Anticoagulação na prática clínica – anticoagulação oral. Medicina interna, Volume 5, nº 3. 194-200.
- (8) Breuil A., Umland E.; Anticoagulação no ambulatório. 2008; American Family Physician; Volume 5; nº4. Disponível em: www.euromedice.pt. Consultado em: 20 de Março de 2012.
- (9) Domenech P.; Tratamiento anticoagulante con fármacos antivitaminas-k. Atención Farmacéutica. 2003; Volume 5; nº5; 298-309.
- (10) Hardman J., Limbird, E.; Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. Goodman and Gilman, as Bases Farmacológicas da Terapêutica. 2003; Capítulo 30.
- (11) Katzung, G.; Drugs Used in Disorders of Coagulation. Basic and Clinical Pharmacology. 2004; Capítulo 34.
- (12) Santos L., Figueiredo L., Fonseca F.; Vitamina K e anticoagulantes orais. Revista da Associação Portuguesa dos Nutricionistas. 2005; nº5; 32-35.
- (13) Oswald, Garret, Guimarães; Modificadores da hemóstase. Terapêutica Medicamentosa e suas bases Farmacológicas. 2002; 4ª Edição; 560-580.
- (14) Lullmann, H., Mohr, K., Ziegler, A., Bieger, D.; Color Atlas of Pharmacology. 2000 2nd Ed., Thieme.
- (15) Gong I., Schwarz U., Crow N., *et al*; Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. 2011. Disponível em: www.plosone.org. Consultado em: 25 Abril 2012.

- (16)Kuruvilla M., Turner C.; A review of warfarin dosing and monitoring. *Pharmacology Notes*, 2001; BUMC. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305837/. Consultado em: 25 Abril de 2012.
- (17)Keeling D., Baglin T., Tait C., Watson H., Perry D., Baglin C., Kitchen S., Makris M.; Guidelines on oral anticoagulation with warfarin. *British Journal of Haematology*, Blackwell Publishing Ltd. 2011.
- (18)Barreira R., Ribeiro J., *et al.*; Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais – Consulta de anticoagulação vs Médico assistente. *Acta Med Port.* 2004; Nº 17; 413-416.
- (19)Mendes A.; Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais. *Boletim do CIM, Ordem dos Farmacêuticos.* 2005.
- (20)Holbrook A., Pereira J., *et al.*; Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *ARCH INTERN MED.* 2005. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911722. Consultado em: 13 de Maio de 2012.
- (21)Vicente P., Ufano M., Álvarez C., *et al*; Actualización en nutrición para atención primaria. Alimentación en situaciones especialis. *Sociedad Espanola de Médicos de Atención Primaria.* 2007; IMEC.
- (22)Direcção Geral de Saúde; A nova roda dos alimentos. 2005. Disponível em: www.min-saude.pt. Consultado em: 13 Maio de 2012.
- (23)Santos L., Ramos F.; Interação alimento-medicamento. *Boletim do CIM, Ordem dos Farmacêuticos.* 2005.
- (24)Rodrigues A.; Importância do conhecimento das interações fármaco-nutrientes, 2009; Universidade Fernando Pessoa; Porto.
- (25)Amorim J.; Interações de alimentos/álcool/plantas medicinais com fármacos – O papel do farmacêutico. 2010; Universidade Fernando Pessoa – Faculdade Ciências da Saúde, Porto.
- (26)WHO; Vitamin K. 2004. Disponível em: www.who.int/publications/2004/9241546123_chap6.pdf. Consultado em: 13 Maio de 2012
- (27)Klack K., Carvalho J.; Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. 2006; *Rev Bras Reumatol.* Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042006000600007. Consultado em: 20 de Abril de 2012.
- (28)Lima N.; Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas, *Revista Portuguesa de Clínica Geral.* 2008; Número 24; 475-482.
- (29)Elhatton M. Vitamin K Interactions with Warfarin Anticoagulation Therapy. *Heart Smart Nutrition.* 2009. Disponível em: www.stacommunications.com/journal/pdf/cardiology. Consultado em: 20 de Maio de 2012.

- (30) Guidelines and Protocols Advisory Committee. Warfarin Therapy Management. 2010 Disponível em: www.bcguidelines.ca/guideline_warfarin_management. Consultado em: 17 Junho de 2012.
- (31) Bouget S., Boudrant M., Allenet B., Calop J.; Interactions des anticoagulants oraux avec les plantes médicinales ou aliments: une revue de littérature, 2007; Journal de Pharmacie de Belgique; Numéro 3; 69-75.
- (32) Stockley's Drug Interactions, Coumarins and related drugs + vitamin K substances, 9th Ed, chapter 12.
- (33) Mendes A.; Interações dos anticoagulantes orais. 2008; Ficha técnica do CIM, nº85, Ordem dos Farmacêuticos.
- (34) Nutescu E., Shapiro N., Ibrahim S., West P.; Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. 2006; Informa Healthcare. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16610971. Consultado em: 13 Maio de 2012.
- (35) MedlinePlus Medical Encyclopedia; Vitamin E. 2011 Disponível em: www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002406.htm. Consultado em: 20 de Março de 2012.
- (36) FAO, Corporate Document Repository. Vitamin E. Disponível em: www.fao.org. Consultado em: 20 de Março de 2012.
- (37) Clarke M.; Vitamin E metabolism in humans. 2008 Disponível em: repository.uwa.edu.au. Consultado em 13 Maio de 2012.
- (38) Corrigan J.; The effect of vitamin E on warfarin-induced vitamin k deficiency. 1982 Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6959563. Consultado em: 17 Maio de 2012.
- (39) Fiumara K., Samuel Z.; A Patient's Guide to Taking Coumadin/Warfarin. 2009; Journals of the American Heart Association. Disponível em: www.ahrq.gov. Consultado em: 20 Março de 2012.
- (40) Reardon J., Troxier S., pH y los Alimentos, North Carolina Department of Agriculture and Consumer Services – Food and Drug Protection Division. Disponível em: www.ncagr.gov/foodrug/espanol/PHlosAlimentos.pdf. Consultado em: 23 de Julho de 2012.
- (41) Corrales H.; Regulación del equilibrio ácido-básico a través de la alimentación. 2003; V Curso de Verano de Medicina Natural. Universidad Internacional Afonso VIII de Soria. Disponível em: www.elenacorrales.com/acido_base.pdf. Consultado em: 13 Maio de 2012.
- (42) Physicochemical properties of drugs – Warfarin. Essentials of Pharmaceutical Chemistry. Chap 3; 62-64. Disponível em: www.pharmpress.com/files/docs. Consultado em: 15 de Agosto de 2012.

- (43)Weil J., Lachner M.; Bioquímica Geral. 2000; 2ª edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa.
- (44) Tirapegui J., Rogero M.; Metabolismo de Proteínas. Fisiologia da Nutrição Humana. Aspectos Básicos, Aplicados e Funcionais. 2007; Disponível em: www.fcf.usp.br/ensino/graduacao. Consultado em: 15 de Agosto de 2012.
- (45)MED; Estudo randomizado com dietas hipoproteicas. 1998; Revista virtual de medicina. Vol 1, nº4. Disponível em: www.medonline.com/med_ed/med4/helioid.htm. Consultado em: 13 de Maio de 2012.
- (46)Hormsby B., Hester K., Donaldson R.; Potential interaction between warfarin and high dietary protein intake. 2008. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363537. Consultado em: 13 de Maio de 2012.
- (47)Schutz V., Silvia L., Praça M., Santos R.; Revisión sobre la interacción entre fármacos y nutrición enteral. 2011; Enfermería Global. Disponível em: www.isciii.es/scielo.php?pid=S1695-61412011000200021. Consultado em: 17 de Junho de 2012.
- (48)Silvia L., Lisboa C.; Consequences of interaction between enteral nutrition and drugs administered by catheter: an integrative review. 2010; Cogitare Enferm. Disponível em: ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/cogitare/article/download. Consultado em: 17 de Junho de 2012.
- (49)Beatty S., Mehta B., Rodis J.; Decreased warfarin effect after initiation of high –protein, low-carbohydrate diets. The Annals of Pharmacotherapy. 2005. Disponível em: www.theannals.com. Consultado em 13 de Maio de 2012.
- (50)Santos A., Neves T., Remião F.; Etanol, Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 2010. Disponível em: www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/etanol. Consultado em: 15 de Agosto de 2012.
- (51)Viveiro J. Interações do álcool com medicamentos – II. Ficha técnica do CIM, nº72, Ordem dos Farmacêuticos.
- (52)Paeng H., Sprangue M., Jackevicius A.; Interaction Between Warfarin and Cranberry Juice. 2007; Clin Ther. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919554. Consultado em: 15 de Agosto de 2012.
- (53)Whitbourn R., 2012, Novel Anticoagulants for Non-valvular Arterial Fibrillation. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/article. Consultado em: 20 de Março de 2012.
- (54) Harrison's, Principles of Internal Medicine, Disponível em: [www. Accesspharmacy.com](http://www.Accesspharmacy.com). Consultado em: 15 de Agosto de 2012.
- (55)Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Tabela da Composição de alimentos, Disponível em: www.insa.pt/sitesINSA. Consultado em: 13 de Maio de 2012.

Anexos

Anexo I

Questionário

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde**



5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Dissertação Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – A
importância da alimentação em doentes a fazer terapêutica oral com
varfarina**

No âmbito da dissertação de Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas, foi solicitada elaboração de um projecto de investigação, subordinado ao tema “A importância da alimentação em doentes a fazer terapia oral com varfarina”.

A recolha de dados será da responsabilidade da aluna Sara Ferreira sob a orientação da docente Dra. Madalena Pereira. Os dados recolhidos no presente questionário são confidenciais e não serão utilizados para outros fins que não os propostos inicialmente.

O questionário é composto por três grupos de questões distribuídas por cinco páginas.

Desde já agradeço a sua colaboração e peço que responda às questões com máxima sinceridade.

Obrigada pela sua colaboração

(Sara Margarida Alexandre Ferreira)

I – Caracterização Geral da Amostra

Q₁. Sexo

1. Masculino 2. Feminino

Q₂. Idade _____ anos

Q₃. Peso _____ Kg

Q₄. Altura _____ m

Q₄. É fumador(a)?

1. Sim 2. Não 3. Não, mas já fui

II – Dados Farmacoterapêuticos

Q₅. Há quanto tempo toma Varfine®? _____ anos

Q₆. Patologia que o(a) levou à toma de Varfine®?

1. Prevenção de trombozes das veias profundas
2. Tratamento de trombozes das veias profundas
3. Prevenção de tromboembolismo pulmonar
4. Tratamento de tromboembolismo pulmonar
5. Prótese valvular
6. Outro _____

Q₇ Qual o médico que lhe prescreveu o Varfine®?

1. Médico especialista
2. Médico de família

Q₈ Respeita sempre a dosagem indicada pelo seu médico?

1. Sim 2. Não

Q₉ Toma o Varfine® sempre à mesma hora?

1. Sim 2. Não

Q₁₀ Como faz o controlo do INR?

1. Consulta de Anticoagulação 2. Médico Assistente 3. Outra

Q₁₁ De quanto em quanto tempo faz esse controlo?

1. Semanalmente
2. Quinzenalmente
3. Mensalmente
4. Outro Qual? _____

Q₁₂ O seu médico deu-lhe alguma indicação específica sobre qual o valor de INR que deveria ter?

1. Sim Qual? _____ 2. Não

Q₁₃ Na última semana tomou medicamentos, para alguma situação pontual, que não toma habitualmente (antibióticos, anti-inflamatórios...)

1. Sim Quais? _____ 2. Não

Q₁₄ Costuma tomar medicamentos sem serem prescritos pelo médico?

1. Sim 2. Não

Se sim, indique na seguinte lista os que toma

1. Antiácidos (Renni, Kompensan...)		4. Laxantes (Dulcolax, Pursenid...)	
2. Complexos vitamínicos (Centrum...)		5. Vitamina C (Redoxon, Cecrisina...)	
3. Aspirina		6. Co-enzima Q10	
Vitamina E (VE)		7. Outros...	

Q₁₅ Costuma tomar suplementos de origem natural?

1. Sim 2. Não

Se sim, indique na seguinte lista os que toma

Gingko biloba		Pau d'arco	
Camomila		Chá Verde	
Alho		Ginseng	
Hipericão		Outros	

Q₁₆ Quando se dirige à farmácia para comprar um medicamento não sujeito a receita médica informa sempre o farmacêutico e toma Varfine®?

1. Sim 2. Não

III – Dados Físio-patológicos

Q₁₇ Sofre de alguma destas patologias?

Hiperlipidemia		Insuficiência Renal	
Hipotiroidismo		Disfunção Hepática	

Q₁₈ Na última semana teve:

⇒ Diarreia?

1. Sim 2. Não

⇒ Vômitos?

1. Sim 2. Não

IV – Avaliação dos Hábitos Alimentares

Q₁₉ Sabe que a alimentação que faz pode influenciar a acção do Varfine®?

1. Sim 2. Não

Q₂₀ Quando iniciou a toma do Varfine® o seu médico deu-lhe indicações sobre cuidados a nível alimentar que deveria ter?

1. Sim 2. Não

Q₂₁ A partir do momento em que começou a tomar Varfine® passou a ter cuidados especiais com a sua alimentação?

1. Sim 2. Não

Q₂₂ Avaliação do consumo de vitamina K

Alimentos	Frequência									Quantidade			Sazonal	
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção diária	Menor	Igual		Maior
Espinafre, Nabiça, Couve, Brócolos, Repolho, Couve-de-bruxelas, Alface										½ Chávena				
Ervilhas, Cenouras, Tomates										½ Chávena				
Feijão-verde, Cogumelos, Cebola										½ Chávena				
Beterraba										½ Chávena				
Pão integral, Pão de centeio										1 ou 2 fatias				
Batata-doce, milho cozido										½ Chávena				
Kiwi, Amoras, Ameixas										1 médio; 3 médias				
Maçã com casca, Pêra										1 média				
Banana, Maçã sem casca										1 média				
Óleo de soja										1 colher sopa				
Azeite, Margarina										1 colher sopa, 1 colher chá				
Manteiga										1 colher chá				
Fígado de bovino, Fígado de frango										120g				
Carne de bovino grelhada										120g				
Peito de frango										120g				

Q₂₃ Avaliação do consumo de Vitamina E

Alimentos	Frequência									Quantidade			
	Nunca ou < 1 mês	1 – 3 por mês	1 por sem	2 – 4 por sem	5 – 6 por sem	1 por dia	2 – 3 por dia	4 – 5 por dia	6 + por dia	Porção Média	Menor	Igual	Maior
Óleo de girassol										1 Colher sopa			
Avelãs, Amêndoas										½ Chávena			
Pinhões, amendoins										½ Chávena			
Damasco seco										½ Chávena			
Azeitonas										6 unidades			

Q₂₄ Avaliação do consumo de alimentos alcalinizantes / acidificantes

Alimentos	Frequência Semanal									
	Nunca ou < 1 mês	1–3 por mês	1 por sem	2–4 por sem	5–6 por sem	1 por dia	2–3 por dia	4–5 por dia	6 + por dia	
Carnes Vermelhas, Aves, Peixe										
Ovos										
Queijo										
Pão, Massas, Cereais										
Feijão, Grão										
Batatas										
Legumes (alface, couve, cenoura, beterraba, feijão- verde)										
Banana										
Abacate										
Azeitonas Pretas										
Azeite										
Amêndoas										
Chocolate, café, chá										

Q₂₅ Avaliação do consumo de alimentos hipoproteicos / hiperproteicos

Alimentos	Frequência								
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia
Pão de mistura, Pão de trigo, Pão de centeio, pão integral									
Batatas									
Cogumelos, Feijão-verde, Couve-flor									
Ameixas secas, Compota de ameixa									
Cacau em pó, mistura de cereais									
Sumo de laranja, Sumo de cenoura									
Frango estufado									
Carne de vaca									
Lombo de porco assado									
Bacalhau cozido									
Paio									
Queijo flamengo									

Q₂₆ Avaliação do consumo de álcool

Alimentos	Frequência									Quantidade			
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	Menor	Igual	Maior
Bebidas alcoólicas										1 copo 125ml			

Q₂₇ Últimos cinco valores

Q₂₈ INR medido

Anexo II

Tabelas de apoio para a criação de novas variáveis

Tabelas de apoio para a criação de novas variáveis

Variável ⇒ Nível de consumo de alimentos com alto teor de vitamina K

Alimentos	Frequência									Quantidade				Coluna
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção diária	Menor	Igual	Maior	
Espinafre, Nabiça, Couve, Brócolos, Repolho, Couve-de-bruxelas, Alface	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	A
Beterraba	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	B
Kiwi, Amoras, Ameixas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 médio; 3 médias	-1	0	1	C
Óleo de soja	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 colher sopa	-1	0	1	D
Fígado de bovino, Fígado de frango	0	1	2	3	4	5	6	7	8	120g	-1	0	1	E

Nota: Vegetais têm pontuação a dobrar, devido ao alto teor de vitamina K em relação aos outros alimentos considerados.

$$\text{Nível de consumo de alimentos com alto teor de vitamina K} = \frac{(A + B + C + D + E)}{5}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de vegetais com alto teor de vitamina K

Alimentos	Frequência									Quantidade				Coluna
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção diária	Menor	Igual	Maior	
Espinafre, Nabiça, Couve, Brócolos, Repolho, Couve-de-bruxelas, Alface	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	A

Nível de vegetais com alto teor de vitamina K = Somatório de A

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K

Alimentos	Frequência									Quantidade			Coluna	
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção diária	Menor	Igual		Maior
Ervilhas, Cenouras, Tomates	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	A
Pão integral, Pão de centeio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 ou 2 fatias	-1	0	1	B
Maçã com casca, Pêra	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 média	-1	0	1	C
Azeite, Margarina	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 colher sopa, 1 colher chá	-1	0	1	D
Carne de bovino grelhada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	120g	-1	0	1	E

$$\text{Nível de consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K} = \frac{(A + B + C + D + E)}{5}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K

Alimentos	Frequência									Quantidade			Sazonal	
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção diária	Menor	Igual		Maior
Feijão-verde, Cogumelos, Cebola	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	A
Batata-doce, milho cozido	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	B
Banana, Maçã sem casca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 média	-1	0	1	C
Manteiga	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 colher chá	-1	0	1	D
Peito de frango	0	1	2	3	4	5	6	7	8	120g	-1	0	1	E

$$\text{Nível de consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K} = \frac{(A + B + C + D + E)}{5}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de alimento com alto teor de vitamina E

Alimentos	Frequência									Quantidade			Coluna	
	Nunca ou < 1 mês	1 – 3 por mês	1 por sem	2 – 4 por sem	5 – 6 por sem	1 por dia	2 – 3 por dia	4 – 5 por dia	6 + por dia	Porção Média	Menor	Igual		Maior
Óleo de girassol	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 Colher sopa	-1	0	1	A
Avelãs, Amêndoas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	B
Pinhões, amendoins	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	C
Damasco seco	0	1	2	3	4	5	6	7	8	½ Chávena	-1	0	1	D
Azeitonas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	6 uni.	-1	0	1	E

$$\text{Nível de consumo de alimentos com alto teor de vitamina E} = \frac{(A + B + C + D + E)}{5}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de alimentos alcalinizantes

Alimentos	Frequência Semanal									Coluna
	Nunca ou < 1 mês	1 – 3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	
Batatas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	A
Legumes (alface, couve, cenoura, beterraba, feijão-verde)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	B
Abacate	0	1	2	3	4	5	6	7	8	C
Azeitonas Pretas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	D
Azeite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	E
Amêndoas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	F

$$\text{Nível de consumo de alimentos alcalinizantes} = \frac{(A + B + C + D + E + F)}{6}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de alimentos acidificantes

Alimentos	Frequência Semanal									Coluna
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia	
Carnes Vermelhas, Aves, Peixe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	A
Ovos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	B
Queijo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	C
Pão, Massas, Cereais	0	1	2	3	4	5	6	7	8	D
Feijão, Grão	0	1	2	3	4	5	6	7	8	E
Chocolate, café, chá	0	1	2	3	4	5	6	7	8	F

$$\text{Nível de consumo de alimentos acidificantes} = \frac{(A + B + C + D + E + F)}{6}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de alimentos hipoproteicos

Alimentos	Frequência									Coluna
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia	
Pão de mistura, Pão de trigo, Pão de centeio, pão integral	0	1	2	3	4	5	6	7	8	A
Batatas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	B
Cogumelos, Feijão-verde, Couve-flor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	C
Ameixas secas, Compota de ameixa	0	1	2	3	4	5	6	7	8	D
Cacau em pó, mistura de cereais	0	1	2	3	4	5	6	7	8	E
Sumo de laranja, Sumo de cenoura	0	1	2	3	4	5	6	7	8	F

$$\text{Nível de consumo de alimentos hipoproteicos} = \frac{(A + B + C + D + E + F)}{6}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de consumo de alimentos hiperproteicos

Alimentos	Frequência									Coluna
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	
Frango estufado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	A
Carne de vaca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	B
Lombo de porco assado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	C
Bacalhau cozido	0	1	2	3	4	5	6	7	8	D
Paio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	E
Queijo flamengo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	F

$$\text{Nível de consumo de alimentos hiperproteicos} = \frac{(A + B + C + D + E + F)}{6}$$

Pontuação	Nível de Consumo
0-0,9	Muito Baixo
1,0 – 2,9	Baixo
3,0 – 4,9	Moderado
5,0 – 6,9	Elevado
>7	Muito Elevado

Variável ⇒ Nível de Consumo de bebidas alcoólicas

Alimentos	Frequência									Quantidade			Coluna	
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	Menor	Igual		Maior
Bebidas alcoólicas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	1 copo 125ml	-1	0	1	A

Nível de consumo de bebidas alcoólicas = Somatório de A

Pontuação	Nível de Consumo
0-2,9	Baixo
3,0 – 5,9	Moderado
>6	Elevado

Variável ⇒ Controlo do INR

Nenhum valor dentro do intervalo terapêutico
1 a 2 valores dentro do intervalo terapêutico
3 a 4 valores dentro do intervalo terapêutico
5 a 6 valores dentro do intervalo terapêutico

Variável ⇒ Valores de INR fora do intervalo terapêutico

Valores maioritariamente abaixo do intervalo terapêutico
Valores maioritariamente acima do intervalo terapêutico

Anexo III

Tabelas de frequências para comparação das variáveis valores de INR fora do intervalo terapêutico e níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Tabelas de frequências para comparação das variáveis valores de INR fora do intervalo terapêutico e níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Tabela 1 – Relação entre nível de consumo de vitamina K e valores de INR fora do intervalo terapêutico

		Valores de INR maioritariamente abaixo do intervalo terapêutico	Valores de INR maioritariamente acima do intervalo terapêutico
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo	4	2
	Moderado	9	4
	Elevado	2	1
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo	5	2
	Baixo	9	5
	Moderado	1	0
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Muito baixo	1	0
	Baixo	8	5
	Moderado	6	2
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Muito baixo	1	2
	Baixo	10	5
	Moderado	4	0

Tabela 2 – Relação entre nível de consumo de vitamina E e valores de INR fora do intervalo terapêutico

		Valores de INR maioritariamente abaixo do intervalo terapêutico	Valores de INR maioritariamente acima do intervalo terapêutico
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo	11	4
	Baixo	4	0

Tabela 3 – Relação entre nível de consumo de alimentos alcalinizantes e acidificantes e valores de INR fora do intervalo terapêutico

		Valores de INR maioritariamente abaixo do intervalo terapêutico	Valores de INR maioritariamente acima do intervalo terapêutico
Consumo de alimentos alcalinizantes	Muito baixo	2	0
	Baixo	11	6
	Moderado	2	1
Consumo de alimentos acidificantes	Baixo	2	0
	Moderado	13	7

Tabela 4 – Relação entre nível de alimentos hipoproteicos e hiperproteicos e valores de INR fora do intervalo terapêutico

		Valores de INR maioritariamente abaixo do intervalo terapêutico	Valores de INR maioritariamente acima do intervalo terapêutico
Consumo de alimentos hipoproteicos	Muito baixo	1	2
	Baixo	10	5
	Moderado	4	0
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo	7	2
	Baixo	8	5

Tabela 5 – Relação entre nível de consumo de bebidas alcoólicas e valores de INR fora do intervalo terapêutico

		Valores de INR maioritariamente abaixo do intervalo terapêutico	Valores de INR maioritariamente acima do intervalo terapêutico
Consumo de álcool	Baixo	6	5
	Moderado	3	1
	Elevado	6	1

Anexo IV

Gráficos de distribuição dos valores de INR e níveis de consumo dos vários grupos de alimentos utente a utente.

Gráficos de distribuição dos valores de INR e níveis de consumo dos vários grupos de alimentos utente a utente.

Utente 1

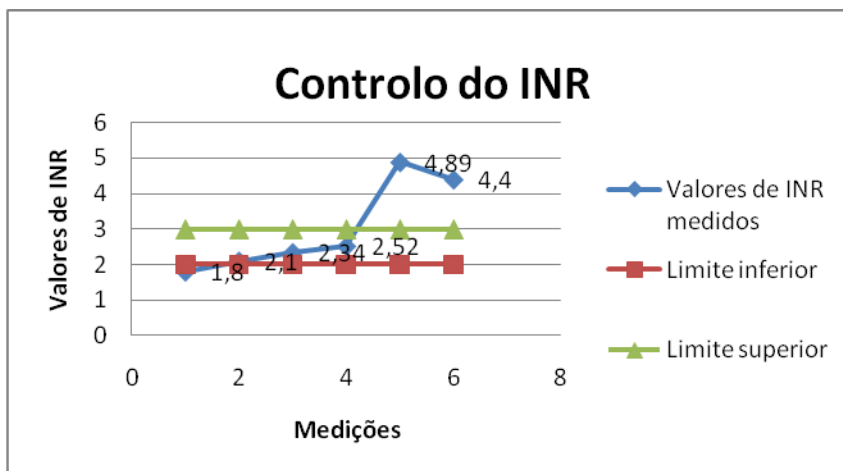


Gráfico 1 – Distribuição dos valores de INR

Quadro I – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 2

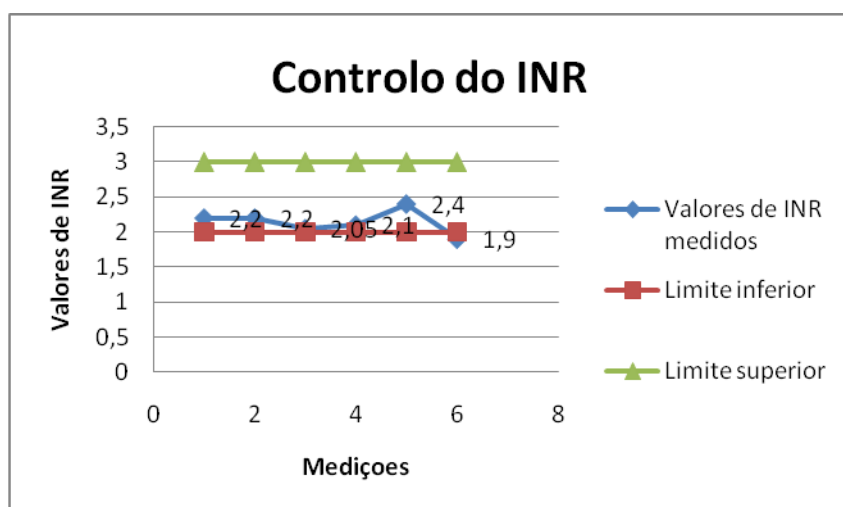


Gráfico 2 – Distribuição dos valores de INR

Quadro II – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Baixo
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 3

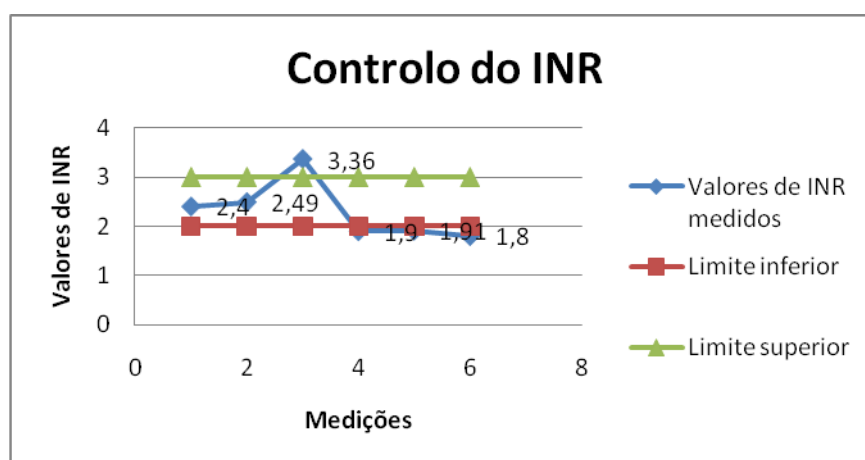


Gráfico 3 – Distribuição dos valores de INR

Quadro III – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Moderado

Utente 4

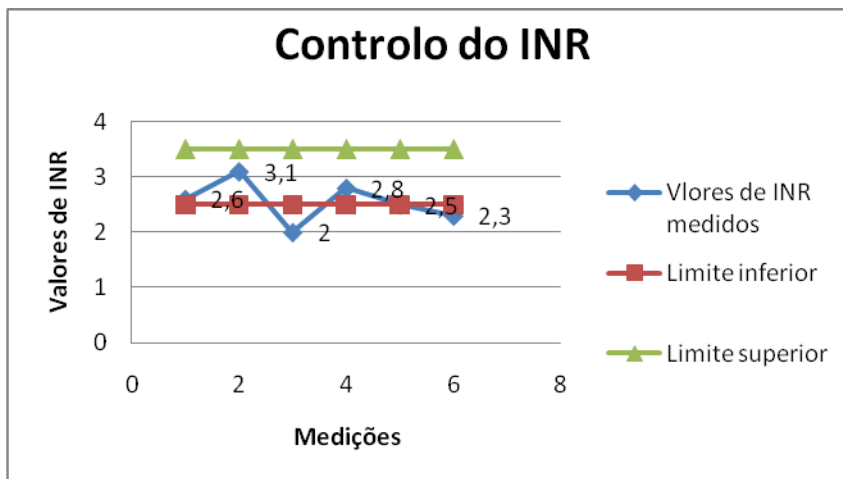


Gráfico 4 – Distribuição dos valores de INR

Quadro IV – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Moderado
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Elevado

Utente 5

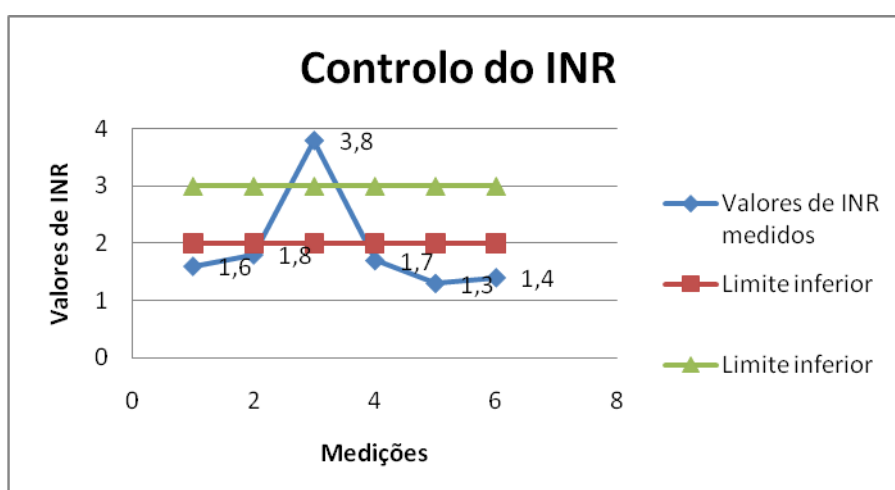


Gráfico 5 – Distribuição dos valores de INR

Quadro V – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Moderado
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Elevado

Utente 6

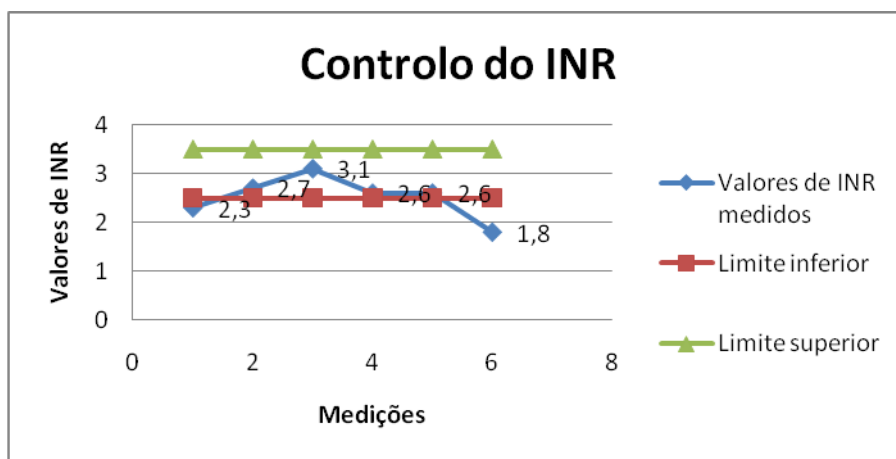


Gráfico 6 – Distribuição dos valores de INR

Quadro VI – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 7

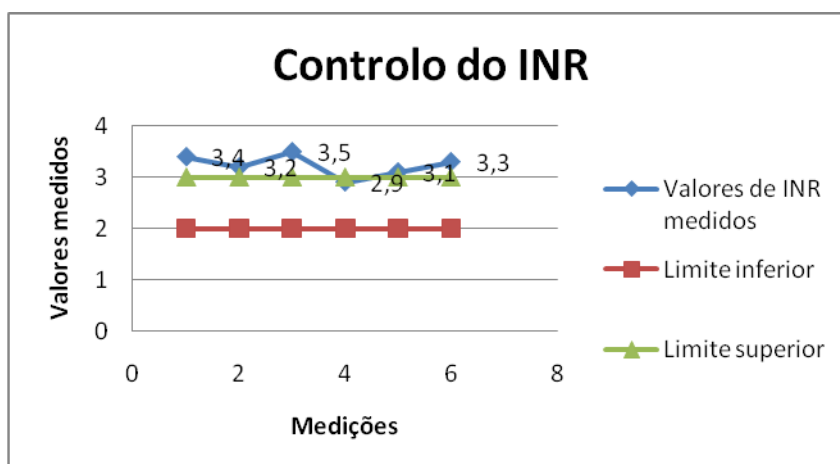


Gráfico 7 – Distribuição dos valores de INR

Quadro VII – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Moderado
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 8

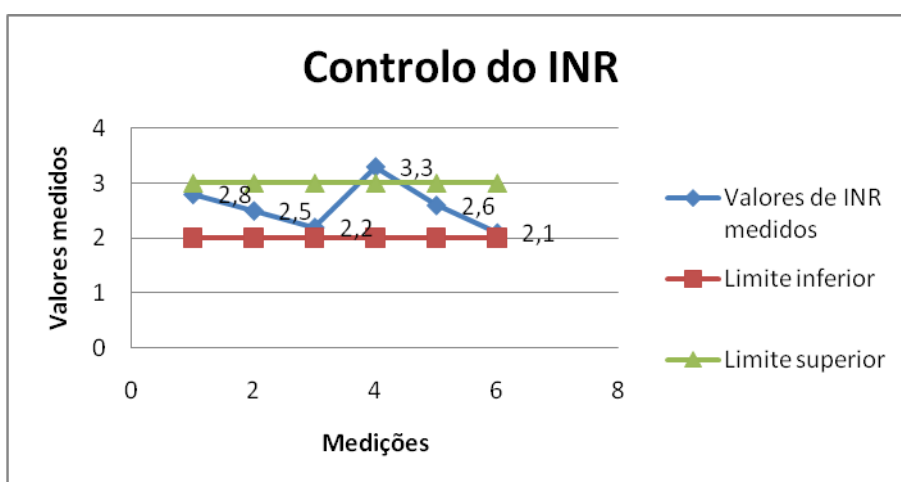


Gráfico 8 – Distribuição dos valores de INR

Quadro VIII – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Elevado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 9

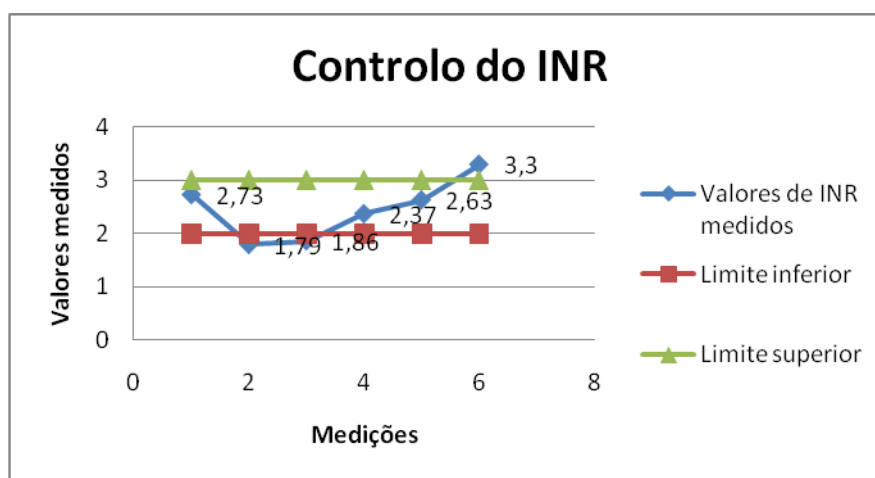


Gráfico 9 – Distribuição dos valores de INR

Quadro IX – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Elevado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Moderado
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 10

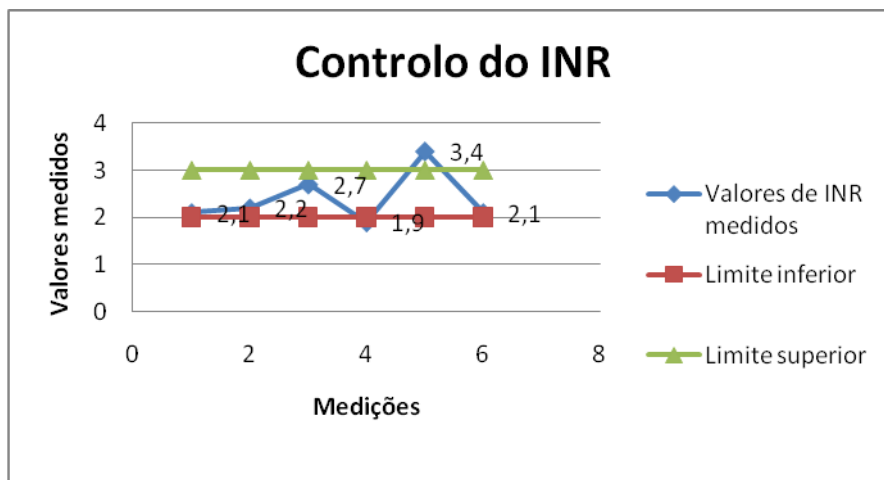


Gráfico 10 – Distribuição dos valores de INR

Quadro X – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 11

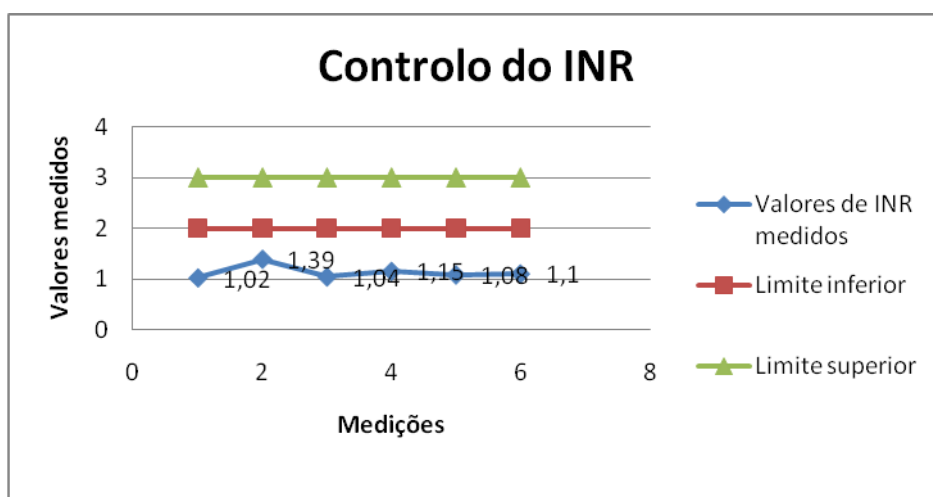


Gráfico 11 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XI – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 12

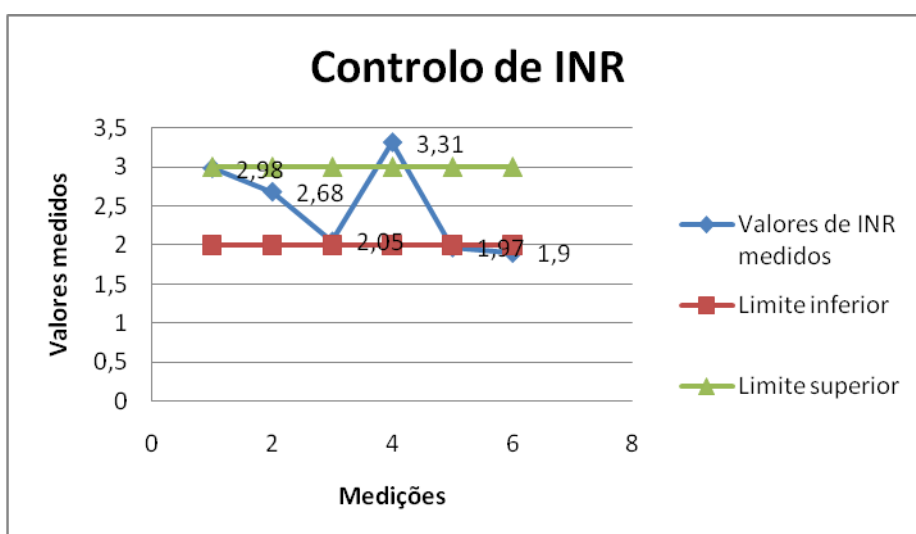


Gráfico 12 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XII – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Muito baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Muito baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Elevado

Utente 13

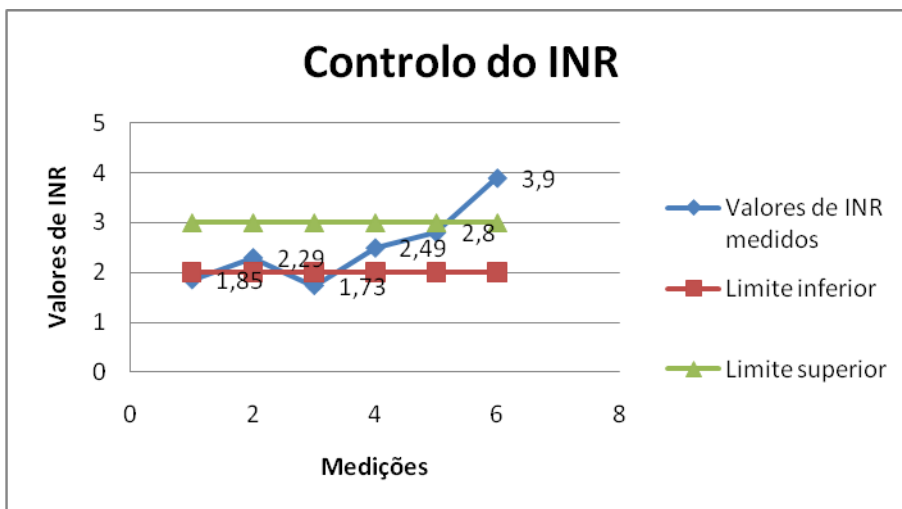


Gráfico 13 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XIII – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 14

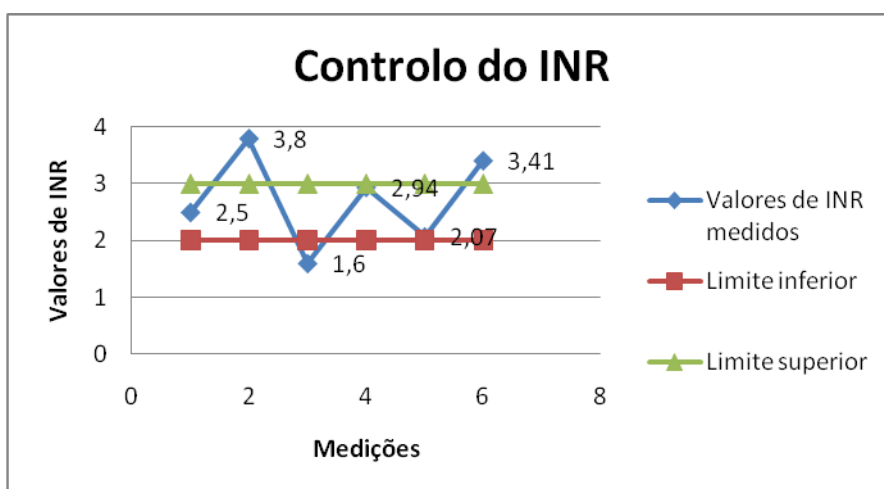


Gráfico 14 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XIV – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Muito baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Moderado

Utente 15

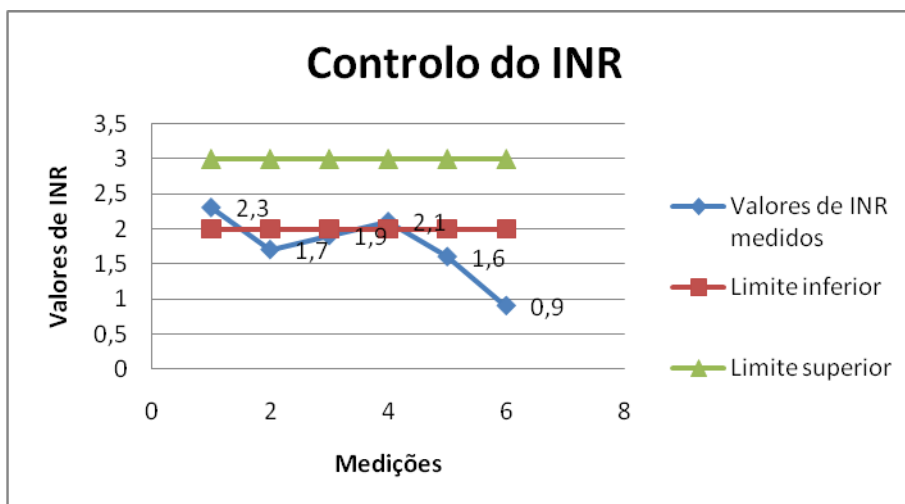


Gráfico 15 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XV – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Elevado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Moderado
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Moderado
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 16

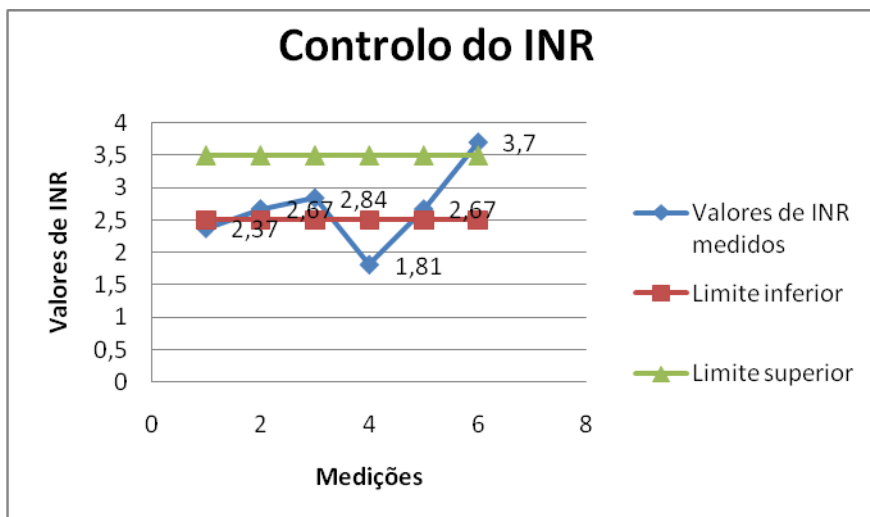


Gráfico 16 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XVI – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Baixo

Utente 17

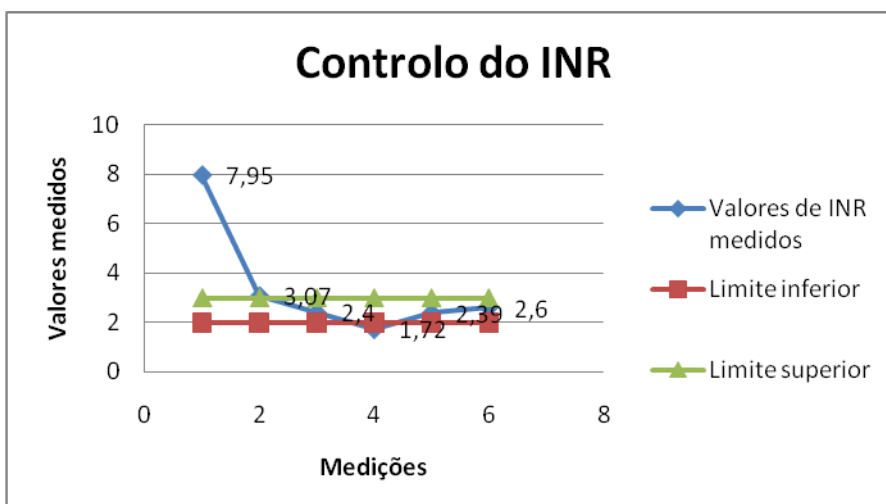


Gráfico 17 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XVII – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Moderado

Utente 18

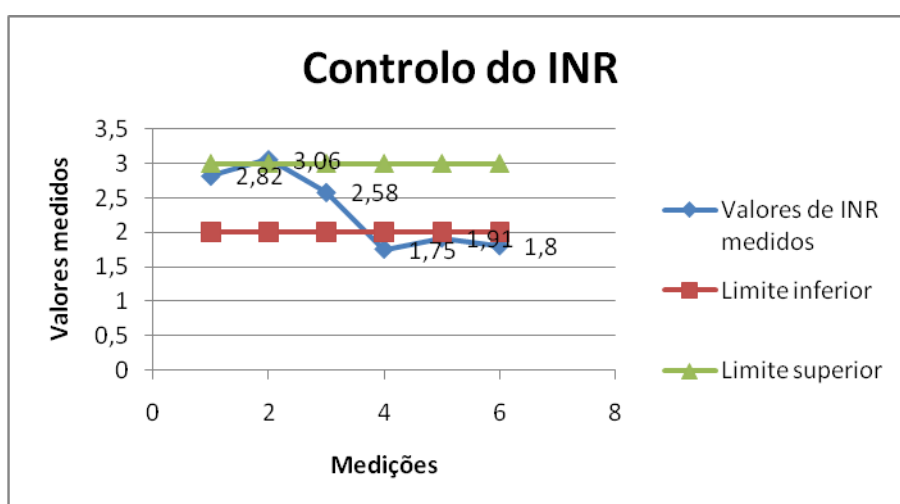


Gráfico 18 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XVIII – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Muito baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Elevado

Utente 19

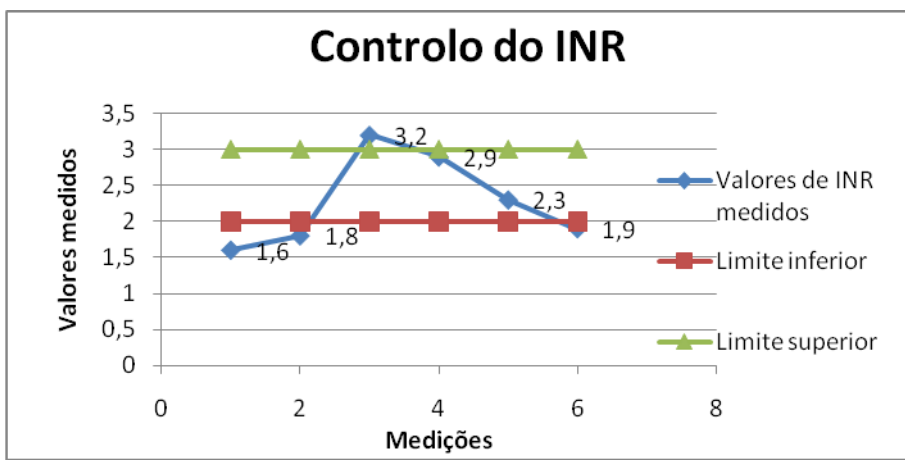


Gráfico 19 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XIX – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Moderado
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Moderado

Utente 20

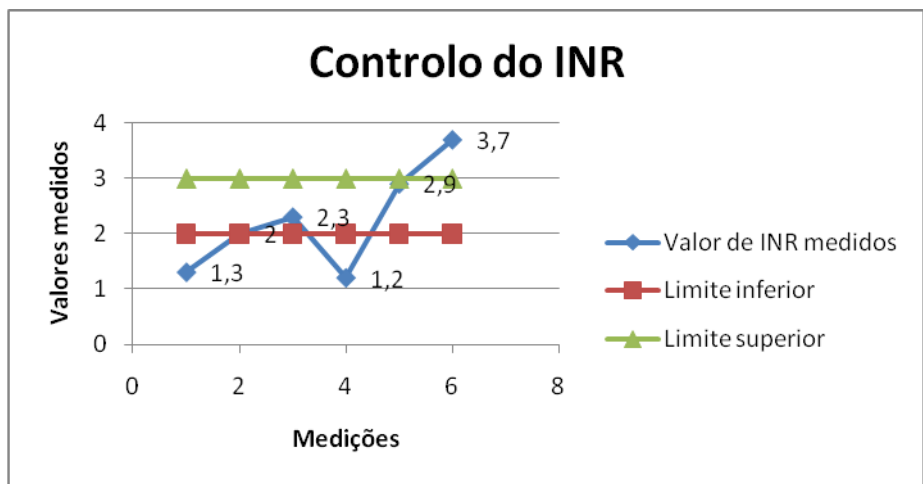


Gráfico 20 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XX – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Elevado

Utente 21

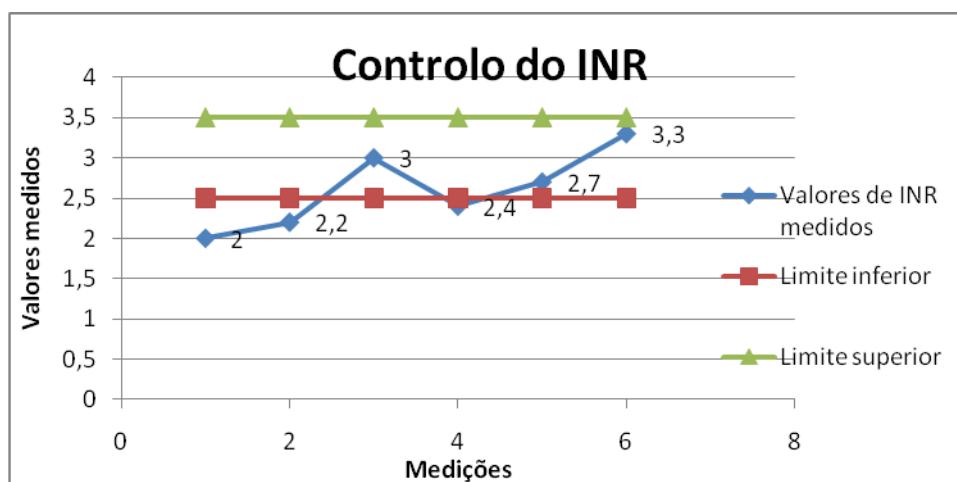


Gráfico 21 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XXI – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Muito baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Baixo
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Muito baixo
Consumo de álcool	Elevado

Utente 22

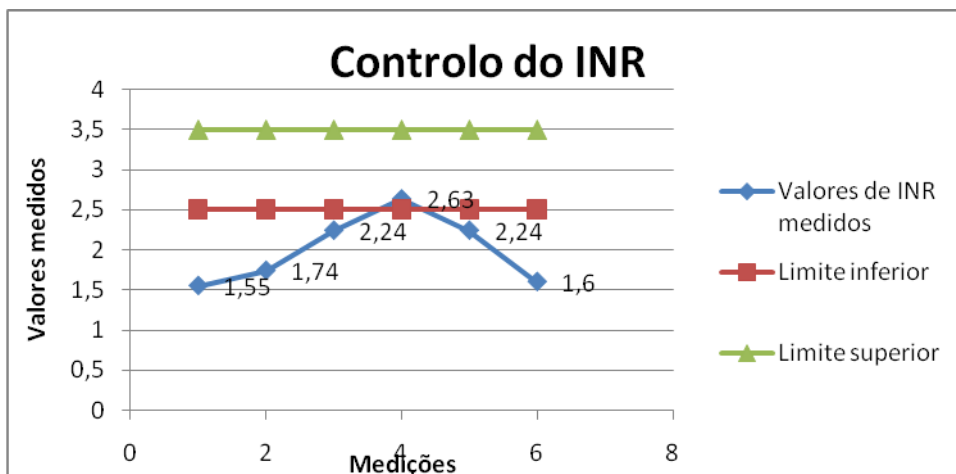


Gráfico 22 – Distribuição dos valores de INR

Quadro XXII – Classificação dos níveis de consumo dos vários grupos de alimentos

Variável	Classificação
Consumo de vegetais com alto teor de vitamina K	Moderado
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina K	Muito baixo
Consumo de alimentos com teor moderado de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com baixo teor de vitamina K	Baixo
Consumo de alimentos com alto teor de vitamina E	Muito baixo
Consumo de alimentos alcalinizantes	Baixo
Consumo de alimentos acidificantes	Moderado
Consumo de alimentos hipoproteicos	Baixo
Consumo de alimentos hiperproteicos	Baixo
Consumo de álcool	Elevado