



ASSOCIAÇÃO
PORTUGUESA
DE NUTRIÇÃO

Alimentação e Hipocoagulação Oral

COM O APOIO



NNC Núcleo de Nutrição em Cardiologia
Sociedade Portuguesa de CARDIOLOGIA

Ficha Técnica

Título

Alimentação e Hipocoagulação Oral

Coleção E-books APN

E-book N.º 52

Direção Editorial

Célia Craveiro

Conceção

Bruna Domingues, Fábio Cardoso, Teresa Rodrigues

Corpo Redatorial

Bruna Domingues, Fábio Cardoso

Produção Gráfica

Associação Portuguesa de Nutrição

Propriedade

Associação Portuguesa de Nutrição

Redação

Associação Portuguesa de Nutrição

Revisão Científica

Associação Portuguesa de Nutrição

ISBN 978-989-8631-42-8

março de 2019 © APN





Índice

- 1 Números**
- 2 Coagulação Sanguínea**
- 3 Mecanismos Anticoagulantes Naturais**
- 4 Anticoagulantes Orais**
 - Anticoagulantes Diretos
 - Anticoagulantes Indiretos
- 5 Monitorização da Coagulação Sanguínea**
 - Tempo de Protrombina e *International Normalized Ratio (INR)*
- 6 Vitamina K**
 - Função, Benefícios e Ingestão Adequada
 - Absorção, Armazenamento, Excreção e Deficiência
 - Fontes Alimentares
- 7 Interações dos Anticoagulantes Orais Indiretos**
 - Interação com a Vitamina K
 - Interação com a Vitamina E
 - Interação com a Proteína
 - Interação com Bebidas Alcoólicas
 - Interação com Plantas Medicinais
- 8 Referências Bibliográficas**

1 Números



Estima-se que em Portugal, no ano de 2015, as doenças cérebro-cardiovasculares tenham constituído a principal causa de mortalidade, com uma prevalência de 1,313,669 casos e uma incidência de 192,640 novos casos (1).

Uma vez que a maioria dos eventos cérebro-cardiovasculares se associam ao desenvolvimento de outras complicações como o tromboembolismo venoso, arterial ou cardíaco, o recurso a anticoagulantes como estratégia preventiva é cada vez mais uma realidade (2).

De facto, o uso de anticoagulantes tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos (Figura 1), sendo expectável a manutenção desta tendência nos próximos anos dado o aumento da esperança média de vida e a crescente prevalência das doenças cérebro-cardiovasculares (2,3).

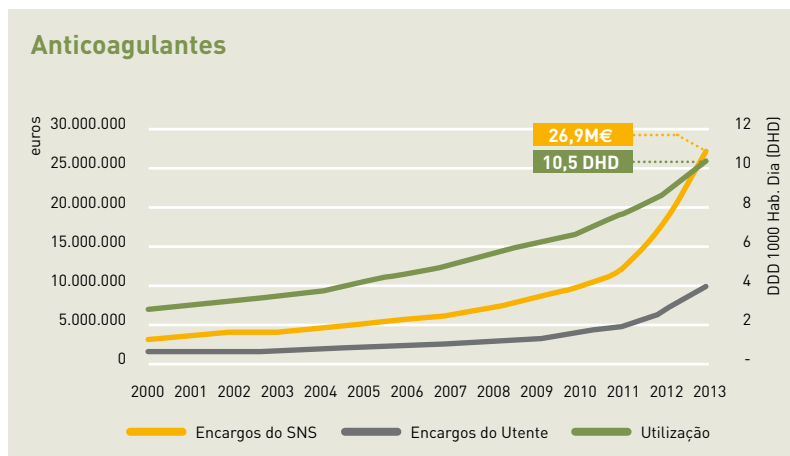


Figura 1 – Evolução dos encargos do SNS, encargos do utente e utilização de anticoagulantes entre 2000 e 2013.

Adaptado de: Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico do INFARMED (3)



2 Coagulação Sanguínea



A hemóstase é um processo natural e complexo que tem como objetivo cessar a hemorragia resultante de um ferimento ou corte (4,5,6).

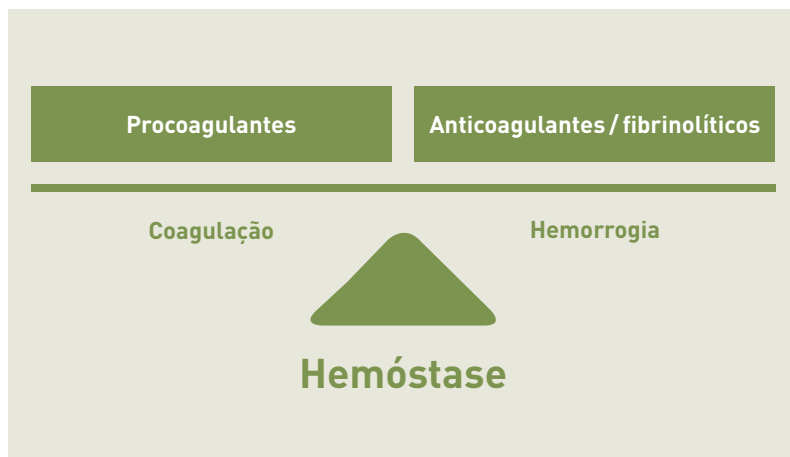
Quando um vaso sanguíneo é danificado ocorre a vasoconstrição, formação de um trombo plaquetário e a ativação da cascata de coagulação que conduz à formação de um coágulo de fibrina (coagulação sanguínea) levando ao cessar da hemorragia (4,5,6).

Fisiologicamente, existe um balanço preciso (hemóstase) entre o processo de coagulação (fatores pró-coagulantes e anticoagulantes) e a fibrinólise (destruição do coágulo de fibrina) (4,5,7).

Defeitos no processo de hemóstase (coagulopatias) podem ser causados pela diminuição e/ou ausência de fatores de coagulação ou ainda pela diminuição e/ou disfunção das plaquetas (7).

Alterações na cascata da coagulação podem resultar em (7):

- Hemorragias espontâneas ou exacerbadas;
- Alterações Trombóticas;
- Complicações tromboembólicas.



3 Mecanismos Anticoagulantes Naturais

Os anticoagulantes naturais são proteínas presentes no sangue imprescindíveis para travar o processo de coagulação, limitando o coágulo apenas à área afetada, evitando assim o seu desenvolvimento patológico e uma possível obstrução ao normal fluxo sanguíneo (6, 8).

Qualquer deficiência (hereditária ou adquirida) no número ou função destas proteínas poderá levar à trombofilia (condição na qual há um aumento do risco para a formação de coágulos) (5, 9).

Proteína S

Antitrombina

Proteína C

Principais Proteínas Anticoagulantes (6, 8)

4 Anticoagulantes Orais

Situações graves de trombofilia e/ou de risco trombótico requerem terapia com anticoagulantes orais (ACO) (10).

DEFINIÇÃO

Os ACO são fármacos que limitam o processo de coagulação sanguínea reduzindo, desta forma, a formação de coágulos nas veias e artérias (11).

INDICAÇÕES CLÍNICAS

De um modo global, a terapêutica anticoagulante oral é utilizada na prevenção secundária de fenómenos tromboembólicos em indivíduos com patologia cardiovascular (p.ex. fibrilação atrial não valvular) e/ou que possuam predisposição para a formação de trombos (10,11).

O tipo de ACO, dose e duração da terapêutica instituída varia de indivíduo para indivíduo em função da extensão do deficit anticoagulante, circunstâncias do coágulo e sua eventual conjugação com outros fatores de risco, após uma avaliação clínica individualizada (5).





Anticoagulantes Diretos

Os ACO diretos (designação recomendada pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis*), comumente **designados por novos anticoagulantes orais**, são um grupo de fármacos criado com o propósito de ultrapassar as diversas limitações associadas aos ACO Indiretos. Estes atuam direta e seletivamente em fatores de coagulação específicos, nomeadamente o Dabigatrano no Fator IIa (trombina) e o Rivaroxabano, Apixabano e Endoxabano no Xa, inibindo a cascata de coagulação (11, 12, 13).

Os ACO Diretos são (11, 12):

Pradaxa[®] (Dabigatrano etexilato)

Xarelto[®] (Rivaroxabano)

Eliquis[®] (Apixabano)

Lixiana[®] (Endoxabano)



→ Foi a primeira alternativa à varfarina aprovada pela União Europeia e pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2008 e recomendada pelo *American College of Cardiology*, a *American Heart Association* e a *Heart Rhythm Society* (11).



Anticoagulantes Indiretos

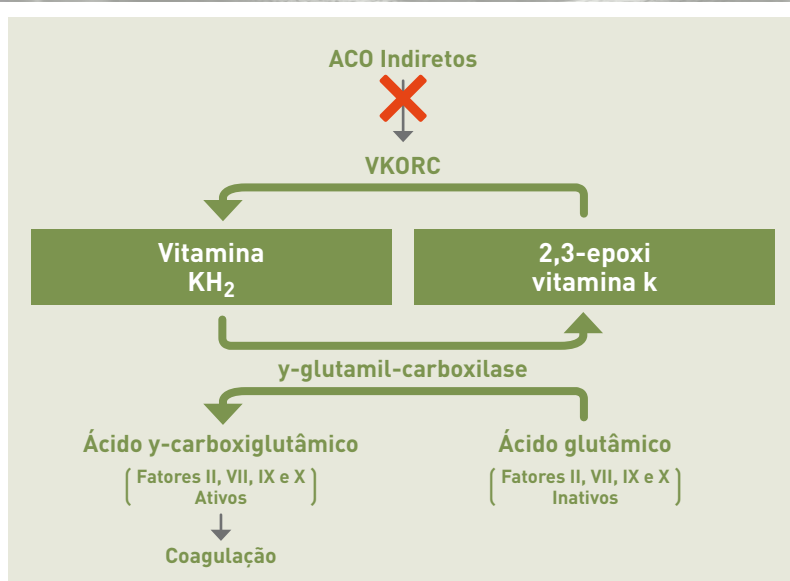


Figura 2 – Visão global da implicação da Vitamina K e atuação dos ACO indiretos no processo de coagulação sanguínea.

Os ACO indiretos, comumente **conhecidos como antagonistas da vitamina K**, são derivados cumarínicos que exercem um efeito anti-coagulante mediante inibição do complexo enzimático epóxido-reductase da vitamina K (VKORC) necessário à redução da 2,3-epoxi vitamina K (forma oxidada e inativa) em vitamina KH₂ (forma reduzida e ativa), a nível hepático (11,15).

A vitamina KH₂ tem um papel preponderante na coagulação sanguínea, pois atua como cofator no processo de γ -carboxilação das moléculas de ácido glutâmico, presentes nos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X, originando um aminoácido, o ácido γ -carboxiglutâmico (Gla), necessário à ativação destes fatores e consequentemente da cascata de coagulação (Figura 2) (6,11,15).

Os ACO Indiretos mais comuns são (11):

Sintrom® (Acenocumarol)

Varfine® (Varfarina)



→ Aprovado em 1987 pela *Food and Drug Administration* (FDA), é o ACO mais prescrito em todo o mundo reduzindo, em doses terapêuticas, entre 30 a 50% a formação hepática de fatores de coagulação ativos (16, 17).



Anticoagulantes Indiretos

Vantagens (11, 13, 14, 18):

- Elevada biodisponibilidade do fármaco (99 a 100%);
- Possibilidade de monitorização do estado de coagulação e ajuste da dosagem com base no tempo de protrombina (padronizado pelo *International Normalized Ratio* - INR);
- Possuem um “antídoto” que é a vitamina K;
- Possibilidade de serem utilizados por indivíduos de qualquer idade;
- Experiência clínica na sua utilização bem consolidada;
- Baixo custo

Desvantagens (11, 13, 14):

- Respostas terapêuticas com início de ação lento (de 36 a 72 horas);
- Grande variabilidade à resposta terapêutica individual devido à ocorrência de polimorfismos ao nível das enzimas epóxido-redutase da vitamina K (alvo de atuação do fármaco) e CYP2C9 (responsável pela metabolização do fármaco);
- Necessidade de monitorização regular do INR para um ajuste da dose;
- Apresentam uma elevada taxa de interações medicamento-alimento (em especial alimentos com vitamina K);
- Tempo de semivida longo (32 a 42 horas), elevando o risco de hemorragias.

5 Monitorização da coagulação Sanguínea

O uso de ACO Indiretos implica um controlo terapêutico regular, garantindo a eficácia do fármaco e paralelamente a segurança do doente [11, 13, 14, 18].

O controlo é feito mediante monitorização do estado de coagulação, com base em testes laboratoriais (coagulograma), dos quais se destacam o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) e o Tempo de Protrombina (TP) expresso segundo o *International Normalized Ratio* (INR)[14].





Tempo de Protrombina e *International Normalized Ratio* (INR)

O TP baseia-se na adição de cálcio e tromboplastina (um ativador da coagulação) à amostra de sangue recolhida, medindo-se de seguida o tempo (em segundos) necessário à formação de coágulos de fibrina, sabendo que o tempo normal de coagulação oscila entre 10 a 14 segundos (18).

Este é o exame laboratorial mais frequentemente utilizado para o controlo do estado de coagulação em doentes medicados com ACO Indiretos (14, 17).

Contudo, os resultados analíticos do TP estão sujeitos a uma variabilidade inter e intralaboratorial, em função do uso de diferentes tromboplastinas, dificultando uma interpretação e comparação segura (17, 18).

Deste modo, em 1983, a Organização Mundial de Saúde (OMS), instituiu o INR como ferramenta de padronização mundial dos resultados do TP obtidos em diferentes laboratórios, possibilitando a sua comparação fidedigna (17, 18).

O INR consiste na correção do TP teste, tendo em conta o TP médio normal e o Índice Internacional de Sensibilidade (ISI) específico da tromboplastina utilizada, de acordo com a seguinte fórmula (18):

$$\text{INR} = [\text{TP teste}/\text{TP médio normal}]^{\text{ISI}}$$



Tempo de Protrombina e *International Normalized Ratio* (INR)

Valores Terapêuticos do INR

A manutenção dos níveis de coagulação, num determinado intervalo de INR, é indispensável para uma anticoagulação segura e eficaz (14, 18).

Valores de INR abaixo dos níveis mínimos de segurança, poderão representar um risco tromboembólico aumentando, enquanto valores de INR superiores ao limite máximo de segurança poderão conduzir a hemorragias espontâneas (14, 18).

Em indivíduos saudáveis, o INR deverá ser próximo de 1,0. Porém, em caso de terapia anticoagulante oral, o valor será superior, situando-se usualmente entre 2 e 3 (17).

Mais especificamente, de acordo com a condição clínica, o intervalo do INR deverá ser (17):

Condição Clínica	Intervalos de valores de INR recomendados
Tromboembolismo venoso: → Profilaxia → Tratamento	2,0 - 3,0
Prevenção de embolismo sistémico: → Enfarte Agudo do Miocárdio → Doença valvar mitral reumática → Fibrilação atrial crónica → Prótese valvular biológica → Cardiomiopatia → Embolia sistémica recorrente	2,0 - 3,0
Prótese valvular mecânica	2,5 - 3,5
Síndrome antifosfolípidos com tromboembolismo venoso	2,5 - 3,5





Tempo de Protrombina e *International Normalized Ratio* (INR)

Monitorização e Oscilações do INR

Após instituição da terapêutica ACO e até se alcançar um valor de INR dentro do intervalo terapêutico, preconizam-se monitorizações semanais ou com intervalos entre 4 a 5 dias, seguidas do ajuste farmacológico mais apropriado (17, 19).

Uma vez encontrada, pelo clínico, a dosagem de ACO que mantém os valores de INR nos intervalos adequados, o controlo terapêutico é, regra geral, realizado com uma menor frequência (17, 19).

Contudo, oscilações inesperadas no valor de INR em doentes cujo valor já se encontra estável podem ocorrer, sendo potenciadas por (12, 17):

- Má adesão à terapêutica;
- Auto medicação;
- Erros de laboratório (protocolos de procedimento da OMS);
- Alterações à alimentação habitual, incluindo o consumo de álcool.

É fundamental monitorizar com regularidade o INR, especialmente aquando da introdução de novos fármacos, alimentação e/ou suplementos alimentares, por forma a precaver consequências nocivas resultantes de possíveis interações fármacos-alimentos (15).

6 Vitamina K



A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel e um cofator essencial, em humanos, para a produção de várias proteínas envolvidas na coagulação e no metabolismo ósseo (20, 21, 22).

Esta pode ocorrer sob forma natural (filoquinona - K1 e menaquinona K2) ou sintética (menadiona - K3) (20, 21, 22):

Filoquinonas (K₁)

Presentes naturalmente e principalmente em hortícolas de folha verde e óleos vegetais (20,21).

Menaquinona (K₂)

Sintetizada pela microbiota intestinal e naturalmente presente em alimentos como ovos, manteiga, banha e produtos fermentados (p.ex. keffir e nattō) (21).

Menadiona (K₃)

Composto sintético na forma de provitamina, posteriormente convertido em menaquinona a nível hepático (20, 21).

Vitamina K



Função, Benefícios e Ingestão Adequada

Função

- Regulação do processo de coagulação sanguínea (ativação de fatores de coagulação II, VII, IX e X e anticoagulantes como a Proteína C e S) (20, 21, 22);
- Regulação do processo de ossificação (ativação da osteocalcina) estimulando a fixação de cálcio nos ossos e dentes (20, 21, 22, 23);
- Regulação do processo de calcificação (ativação da proteína Gla da matriz - MGP) limitando a calcificação vascular (21, 23, 24);
- Participação na síntese de esfingolípidos no cérebro (20, 21).

Benefícios

- Prevenção de hemorragias exageradas e contribuição para um processo de cicatrização eficaz (21, 23, 25);
- Melhoria da qualidade e densidade mineral óssea com consequente diminuição do risco de fraturas e prevenção da osteoporose (21, 23, 25);
- Prevenção da calcificação arterial (21, 23, 24);
- Melhoria da função cognitiva (20, 21);
- Prevenção do carcinoma hepatocelular (23);
- Melhoria da resposta inflamatória associada à artrite (21);
- Melhoria da sensibilidade à insulina (21, 23).

Dose de Ingestão Diária Adequada (adultos > 18 anos)

- 120 µg/dia para homens (25);
- 90 µg/dia para mulheres (25);
- 90 µg/dia para mulheres grávidas e/ou a amamentar (25).



Absorção, Armazenamento, Excreção e Deficiência

Fatores que afetam a sua Absorção

- A vitamina K é normalmente absorvida na porção distal do intestino delgado, podendo esta absorção ser influenciada por fatores fisiológicos como (20, 26):
 - Má absorção gastrointestinal;
 - Mau estado nutricional;
 - Ingestão de suplementos de vitamina A e E;
 - Secreção biliar e pancreática diminuída;
 - Dieta pobre em lípidos;
 - Uso de anticoagulantes.

Armazenamento e Excreção

- A vitamina K que não é utilizada acaba sendo excretada num período de três dias (22, 26):
 - Cerca de 20% na urina;
 - Entre 40% a 60% nas fezes;
- Assim, as reservas hepáticas desta vitamina oscilam rapidamente em função da quantidade de vitamina K consumida (22, 26).

Deficiência

- A carência é rara em humanos e tem sido associada a casos de má absorção de lípidos e à depleção da microbiota intestinal após recurso a antibioterapia crónica. Um défice de vitamina K pode provocar hemorragias e, em situações de maior complexidade, anemia grave (20, 26).



Fontes alimentares

A vitamina K encontra-se presente tanto em alimentos de origem vegetal (Filiquinona - K1), como em alimentos de origem animal e alimentos fermentados (Menaquinona - K2), sendo a sua quantidade superior nos primeiros (20, 21, 26).

De facto, as maiores fontes de Vitamina K1 são os hortícolas de folha verde escura com teores desta vitamina geralmente superiores a 100 µg/100g, seguindo-se os óleos vegetais com teores entre os 42 e os 193 µg/100g e alguns frutos frescos e secos com teores a atingir os 54 µg/100g (20, 26, 27).

Hortícolas (100 g)	vit. K (µg)
Acelga*	830
Agrião*	541
Espinafres*	483
Couve Galega*	437
Kale*	390
Endívia*	231
Couve de Bruxelas*	177
Nabiças*	138
Nabiças*	126
Brócolos*	102

* Alimento em crú

USDA database, 2019 (27)

A quantidade de vitamina K1 nos hortícolas pode ainda variar de acordo com alguns fatores, nomeadamente: sazonalidade, grau de frescura e de maturação, grau de pigmentação, condições climáticas, bem como condições de preparação e confeção (20, 26).



Fontes alimentares

Os óleos vegetais por constituírem uma boa fonte de vitamina K ao serem adicionados tanto na confeção como no tempero de alimentos, podem contribuir para o aporte significativo desta vitamina (20, 26):

Óleos (100 g)	vit. K (µg)
Óleo de soja	193
Óleo de Canola	127
Óleo vegetal	114
Óleo de algodão	60
Azeite	55

USDA database, 2019 (27)

Nos frutos, o teor de vitamina K é bastante variável. Relativamente aos frutos gordos, o pinhão e o caju são os que possuem maiores quantidades deste micronutriente enquanto nas frutas frescas, o kiwi, a amora e o abacate, são as mais ricas em vitamina K (20, 26):

Frutos (100 g)	vit. K (µg)
Pinhão	54
Caju	34
Kiwi	41
Amora	19
Abacate	21

USDA database, 2019 (27)

A vitamina K localiza-se essencialmente na casca da fruta, pelo que a polpa e/ou os sumos de fruta geralmente apresentam teores mais baixos desta vitamina (26).



Fontes alimentares

Os alimentos de origem animal e/ou fermentados embora sejam uma fonte menor de vitamina K2 também podem contribuir para um aporte substancial desta vitamina, especialmente nos casos em que o seu consumo é elevado (20, 26):

Alimentos (100 g)	vit. K (µg)
Miso	29
Nattō	23
Bife do vitela	18
Panados de frango	15

USDA database, 2019 (27)



7 Interações dos Anticoagulantes Orais Indiretos

Interações medicamento-alimento são mais pronunciadas para os medicamentos administrados por via oral, como é o caso dos ACO (28).

O facto de um alimento atrasar ou diminuir a absorção de um fármaco e/ou acelerar ou bloquear a sua distribuição, metabolismo e/ou excreção, poderá levar à ineficácia terapêutica do mesmo ou até mesmo a casos de toxicidade (28).

Esta situação é agravada em fármacos com uma janela terapêutica estreita, como os ACO Indiretos (11, 13, 14):





Interação com a Vitamina K

Uma vez que os ACO Indiretos bloqueiam a regeneração da Vitamina KH₂, limitando assim a ativação de fatores essenciais no processo de coagulação, o aporte de vitamina K (proveniente da alimentação e/ou suplementação) interfere diretamente na eficácia destes fármacos dado o seu efeito antagónico (6, 11, 29).

Assim, quer uma redução, quer um aumento no consumo deste micronutriente poderá causar flutuações no estado de coagulação, pondo em causa a eficácia terapêutica (29).

Uma elevada ingestão de vitamina K associa-se à diminuição do INR e uma baixa ingestão a um aumento neste (30, 31).





Interação com a Vitamina K

O doente hipocoagulado não deve restringir a ingestão de vitamina K, deve sim ser instruído para realizar uma ingestão constante ao longo do tempo (20, 32, 33).

Deve ser Restringida a Ingestão de Vitamina K?

Dado os vários efeitos benéficos desta vitamina não está preconizada a restrição da sua ingestão em doentes hipocoagulados com ACO (20, 21, 23, 25).

Mais importante do que uma restrição na ingestão de vitamina K, é assegurar o seu aporte constante ao longo do tempo, evitando grandes flutuações que possam comprometer a eficácia da hipocoagulação (20, 21, 23, 25).

Assim, no doente hipocoagulado, deve ser estabelecida uma ingestão habitual deste micronutriente e definida a dose de ACO em função dessa ingestão que, à posteriori, deverá ser mantida, prevenindo oscilações no INR e evitando a necessidade de ajustes frequentes na dose de ACO (20, 32).

Além da manutenção da ingestão diária de vitamina K, recomenda-se:

- Utilizar a menor quantidade possível de gordura na confeção dos alimentos;
- Evitar o consumo de produtos industrializados à base de óleos (molhos, sopas pré-confeccionadas, caldos concentrados, entre outros);
- Utilizar preferencialmente queijos e geleias em detrimento de manteigas e margarinas;
- Remover a casca da fruta e hortícolas.





Interação com a Vitamina E

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel com um efeito anticoagulante, podendo interferir com a atividade da Vitamina K e dos ACO Indiretos (35,35).

Alguns estudos sugerem que uma ingestão de vitamina E, sob a forma de suplementação (> 1,000 UI), antagoniza o efeito da vitamina K, inibindo de forma eficaz a ativação dos fatores de coagulação dependentes desta. Adicionalmente, em doentes hipocoagulados com ACO Indiretos, a suplementação com vitamina E poderá potenciar o efeito anticoagulante destes, aumentando o risco de hemorragias (35, 36).

A toma de suplementação de Vitamina E poderá aumentar o risco de hemorragias em doentes hipocoagulados com ACO Indiretos (20, 35, 36).



Interação com a Proteína

O poder de distribuição dos ACO no organismo está dependente da sua ligação às proteínas plasmáticas transportadoras (albumina) (37, 38).

A diminuição da concentração de albumina sérica, decorrente de uma dieta hipoproteica e/ou disfunção hepática, faz com que haja uma maior quantidade de fármaco livre, atingindo uma biodisponibilidade superior à que seria de esperar para a dose estabelecida, aumentando o INR e consequentemente o risco de hemorragias (20, 37, 38).

Já o aumento da concentração de albumina sérica, decorrente de uma dieta hiperproteica ou um aumento na atividade do citocromo P450, faz com que haja uma menor quantidade de fármaco livre, com consequente menor biodisponibilidade à que seria de esperar para a dose estabelecida, diminuindo o INR e consequente aumentando o risco tromboembólico (20, 37 38).

É essencial manter um bom estado nutricional e um equilíbrio na ingestão proteica durante o tratamento com ACO Indiretos minimizando assim as interações medicamento-alimento (37,38).



Interação com Bebidas Alcoólicas

O consumo agudo e excessivo de bebidas alcoólicas inibe o metabolismo dos ACO Indiretos, aumentando o seu efeito anticoagulante e, conseqüentemente, o risco de hemorragias, refletindo-se num aumento do INR (32, 39).

Por outro lado, o consumo crónico e excessivo de bebidas alcoólicas potencia o metabolismo dos ACO Indiretos, devido a uma sobreestimulação das enzimas do citocromo P450, contribuindo para uma redução do efeito anticoagulante e aumento do risco de tromboembolismo, traduzindo-se numa diminuição do INR (32, 39).

O consumo excessivo de bebidas alcoólicas deve ser evitado em doentes hipocoagulados com ACO. Já um consumo pontual e moderado (1 copo de apróx. 150 mL por dia para as mulheres e dois copos de apróx. 150 mL por dia para os homens) não parece ter efeitos perniciosos (32, 36, 39).





Interação com Plantas Medicinais

Algumas plantas medicinais influenciam a farmacocinética dos ACO Indiretos, podendo gerar alterações no estado de coagulação (39, 40).

Algumas das interações mais comuns são (39, 40):

Potenciação do efeito anticoagulante

- Camomila
- Danshen (*Salvia miltiorrhiza*)
- Garra do diabo (*Harpagophytum procumbens*)
- Dong Quai (*Angélica sinensis*)
- Tanaceto (*Tanacetum Parthenium*)
- Feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*)
- Gingko Biloba
- Serenoa (*Serenoa repens*)
- Âmio-maior/vulgar (*Ammi majus*)

Redução do efeito anticoagulante

- Gingeng
- Chá verde (*Camellia sinensis*)
- Erva de São João/Hipericão (*Hypericaceae*)

8 Referências Bibliográficas

- [1] Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European heart journal*. 2018;39(7):508-79.
- [2] Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Programa Nacional Para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017. Lisboa set 2017
- [3] Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico do INFARMED. Anticoagulantes 2000-2013. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_Anticoagulantes_05012015.pdf/c8c00f82-0541-4bcf-9eb2-80db9f569f99.
- [4] Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood reviews*. 2015;29(1):17-24.
- [5] Lipe B, Ornstein DL. Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin. *Circulation*. 2011;124(14):e365-8.
- [6] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;58(5):515-23.
- [7] Grottke O, Fries D, Nascimento B. Perioperatively acquired disorders of coagulation. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2015;28(2):113-22.
- [8] Berczky Z, Gindele R, Speker M, Kállai J. Deficiencies of the Natural Anticoagulants – Novel Clinical Laboratory Aspects of Thrombophilia Testing. *EJIFCC*. 2016;27(2):130-46.
- [9] Joel L. Moake, J. W. Cox. Distúrbios trombóticos Manual MSD2019 [8 jan 2019]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/hematologia-e-oncologia/dist%C3%BArbios-tromb%C3%B3ticos/dist%C3%BArbios-tromb%C3%B3ticos>.
- [10] Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G, Favaloro EJ. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(16):322.
- [11] Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:967-77.
- [12] Uprichard J, Sikorska J. Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *European Cardiology Review*. 2017;12(1).
- [13] Rick H. van Gorp, Leon J. Schurgers. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538-57.
- [14] Uprichard J, Sikorska J. Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *European Cardiology Review*. 2017;12(1).
- [15] Marques da Silva P. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2012;31:6-16.

8 Referências Bibliográficas

- [16] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento 2016 [8 jan 2019]. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm.
- [17] Riley RS, Rowe D, Fisher LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). *Journal of clinical laboratory analysis*. 2000;14(3):101-14.
- [18] Sherilyn Alvaran Tuazon, Anthony P Scarpaci. Prothrombin Time: Medscape; 2014 [08 jan 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2086058-overview#a4>.
- [19] Marques MS, Almeida AP, MG. L. A Terapêutica Anticoagulante em Cirurgia Oral - Revisão da Literatura. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*. 2005(46):31-6.
- [20] L. Kathleen Mahan M, RD, CDE, Janice L Raymond, MS, RD, CD and Sylvia Escott-Stump, MA, RD, LDN,. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. 13 ed: Saunders Elsevier; 2012.
- [21] Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017;2017:6254836.
- [22] Efsa Panel on Dietetic Products Nutrition Allergies, Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, FairweatherDTait S, et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA Journal*. 2017;15(5).
- [23] DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open heart*. 2015;2(1):e000300-e.
- [24] Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(4):593-603.
- [25] Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington (DC): National Academy Press; 2002.
- [26] Klack K, Carvalho JFd. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006;46:398-406.
- [27] U.S. Department of Agriculture. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference: Agricultural Research Service; 2015 [updated apr 2019 cited 10 jan 2019]*. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/index>.
- [28] Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman medical journal*. 2011;26(2):77-83.

8 Referências Bibliográficas

- [29] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1095-106.
- [30] Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine*. 2016;95(10):e2895.
- [31] Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *British journal of haematology*. 2010;149(4):598-605.
- [32] Kampouraki E, Kamali F. Dietary implications for patients receiving long-term oral anticoagulation therapy for treatment and prevention of thromboembolic disease. *Expert review of clinical pharmacology*. 2017;10(8):789-97.
- [33] Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood reviews*. 2012;26(1):1-14.
- [34] Pastori D, Carnevale R, Cangemi R, Saliola M, Nocella C, Bartimoccia S, et al. Vitamin E serum levels and bleeding risk in patients receiving oral anticoagulant therapy: a retrospective cohort study. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000364.
- [35] National Institutes of Health Clinical Center Drug-Nutrient Interaction Task Force. Important information to know when you are taking: Warfarin (Coumadin) and Vitamin K 2011.
- [36] Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *Journal of the American Dietetic Association*. 1995;95(5):580-4.
- [37] Phang M, Lazarus S, Wood LG, Garg M. Diet and thrombosis risk: nutrients for prevention of thrombotic disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2011;37(3):199-208.
- [38] White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *Journal of pharmacy practice*. 2010;23(3):194-204.
- [39] Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(3):433-51.
- [40] Sigma Pharmaceuticals. Dietary guidelines and drug-herb interactions for people taking Warfarin. 2005.



ASSOCIAÇÃO
PORTUGUESA
DE NUTRIÇÃO

**Em caso de dúvidas,
contacte um Nutricionista.**

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO

Rua João das Regras, 278 e 284 - R/C 3, 4000-291 Porto

Tel.: +351 22 208 59 81 | Fax: +351 22 208 51 45

geral@apn.org.pt | www.apn.org.pt