

Universidade Federal do Triângulo Mineiro



**INFLUÊNCIA DOS FATORES ALIMENTARES NA
HEMOSTASIA DE PACIENTES SOB TERAPIA
ANTICOAGULANTE ORAL**

Silvia Cristina Beozzo Junqueira de Andrade

Uberaba – MG

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Silvia Cristina Beozzo Junqueira de Andrade

**INFLUÊNCIA DOS FATORES ALIMENTARES NA HEMOSTASIA
DE PACIENTES SOB TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, como requisito parcial obtenção do Título de Mestre EM Patologia Clínica. Área de Concentração Patologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Selma Freire C. Cunha

Colaboradores: Prof. Dr. Daniel Ferreira Cunha

Prof. Gilberto Pereira

Profa. Dra. Sheila Soares

Uberaba – MG

Março, 2006

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	02
2	OBJETIVO	19
3	MATERIAL E MÉTODOS	21
4	RESULTADOS	31
5	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	44
6	RESUMO	51
7	ABSTRACT	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
9	ANEXOS	63

A57i Andrade, Silvia Cristina Beozzo Junqueira de.
Influência dos fatores alimentares na hemostasia de pacientes
sob terapia anticoagulante oral/Silvia Cristina Beozzo Junqueira de
Andrade. – 2006.
82 f.; + tabelas; quadros; anexos.

Dissertação (Mestrado em Patologia Clínica) – Universidade

Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2006.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Selma Freire C. Cunha.

1. VITAMINA K. 2. ANTICOAGULANTE ORAL. 3. ALIMENTAÇÃO.
4. HEMOSTASIA. TÍTULO. II. Selma, Freire C. Cunha.

Introdução

O sistema hemostático normal limita a perda de sangue através de interações reguladas com precisão entre os componentes da parede vascular, as plaquetas sangüíneas e as proteínas plasmáticas. A hemostasia é iniciada quando o revestimento endotelial vascular é lesionado por traumatismo, cirurgia ou doença e o sangue é exposto ao tecido conjuntivo subendotelial. Em condições normais, a lise do coágulo e o reparo do vaso começam imediatamente após a formação do tampão hemostático definitivo (DEITCHER, 2006; RAND, 2002).

A ativação não regulada do sistema hemostático pode causar trombose e embolia, reduzindo o fluxo sangüíneo para órgãos essenciais, tais como o cérebro e o miocárdio. Embora os distúrbios hemorrágicos congênitos e adquiridos sejam relativamente raros, as trombooses venosa e arterial, assim como a embolia são distúrbios clínicos comuns e, juntamente com as complicações dos fenômenos embólicos, são as principais causas de mortalidade em vários países. Os fatores de risco como a doença vascular aterosclerótica, a insuficiência cardíaca congestiva, a imobilidade, as arritmias cardíacas e o uso de prótese valvar predis põem os pacientes à trombose. Ainda não foram identificados defeitos específicos da coagulação da maioria dos pacientes com tromboembolia.

Uma característica comum do tratamento de todas as doenças vasculares tromboembólicas é o uso de agentes antitrombóticos, que incluem os fármacos antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos. Tais agentes são utilizados para prevenir eventos trombóticos, impedir ou atenuar as complicações dos eventos já instalados e restaurar a perviedade vascular, evitando a perda de função de tecidos, membros e órgãos, bem como da própria vida. Os pacientes com fatores de risco persistentes para os eventos tromboembólicos podem beneficiar-se da terapia anticoagulante a longo prazo. Quando a

anticoagulação terapêutica é mantida, o risco de recidiva dos episódios tromboembólicos é muito baixo.

As indicações para uso prolongado de anticoagulantes orais vêm se ampliando à medida que são detectadas situações clínicas que predispõem aos fenômenos tromboembólicos, exigindo controle adequado e seguro desse tipo de medicação (STULTS, 1989; HIRSH, 1994; LEGNANI, 1996; HIRSH, 1996). Há duas séries de compostos anticoagulantes: os derivados cumarínicos, como a bishidroxicumarina e varfarina, e os compostos derivados das indadionas, como a fenindiona e diphenadiona. Embora o benefício da profilaxia farmacológica da trombose deva ser avaliado com relação ao risco de hemorragia secundária e a inconveniência da anticoagulação crônica, os derivados cumarínicos são os mais utilizados na prática clínica, especialmente a varfarina.

A varfarina (ou warfarina) representa um acrônimo do nome do detentor da patente, a *Wisconsin Alumni Research Foundation*, acrescido ao sufixo arina, derivado da cumarina. Em 1922, Schofield descreveu que a ração baseada em trevo doce estragado era causadora de doença hemorrágica no gado. Em 1939, Campbell e Link isolaram o agente ativo bishidroxycumarina (dicumarol) e atribuíram seu efeito à ação antagonista da vitamina K. Em 1948, foi divulgada uma forma sintética mais potente, que passou a ser utilizada como raticida eficaz. O uso potencial dessa droga como agente terapêutico na doença tromboembólica já era discutido nesta ocasião, mas não amplamente aceito, em parte por temor de uma toxicidade (OLSON, 1984; OLSON, 1994; MAYRUS *et al*, 1996).

Em 1968, estudos conduzidos por Ganrot e Nikehn na Universidade de Lund

concluíram que a terapia anticoagulante cumarínica determina níveis séricos de protrombina com função biológica anormal (ausência do aminoácido γ -carboxiglutâmico – Gla). Em 1974, colaboradores independentes relataram a ausência do ácido γ -carboxiglutâmico na protrombina de animais sob tratamento com anticoagulantes orais ou alimentação deficiente em vitamina K (OLSON, 1994). Assim, determinou-se que as varfarinas, também denominada drogas anti-vitamina K (AVK), atuam por competição com a vitamina K impedindo a carboxilação dos fatores da coagulação cuja síntese depende da vitamina K como os fatores II, VII, IX e X (Figura 1).

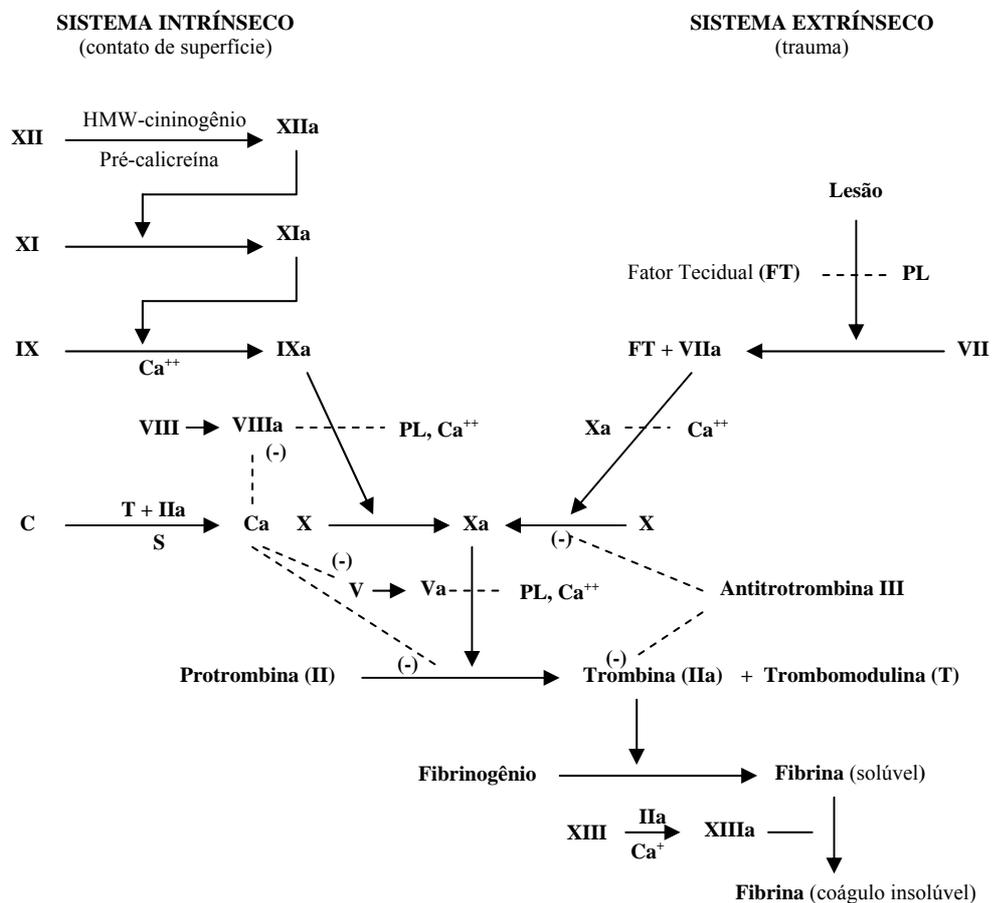


Figura 1 – Representação gráfica da cascata da coagulação sanguínea.

Fonte: Modificado por OLSON, 1994

Em resposta ao uso de anticoagulantes, os fatores anticoagulantes seguem uma ordem biológica de meia vida. Assim, o fator VII é o primeiro a ser reduzido, por

apresentar meia vida mais curta (6 horas); em geral, os fatores IX, X e a protrombina atingem concentrações mais baixas entre 5 e 10 dias. A eliminação dos efeitos anticoagulantes é feita pela administração de vitamina K1 por via parenteral, sendo que seus análogos hidrossolúveis não apresentam potencialidades para essa finalidade.

A resposta à administração de droga AVK é variável entre indivíduos e, por esse motivo, torna-se necessária a monitorização laboratorial do efeito anticoagulante da droga, que deve ser realizada a intervalos regulares, modificando-se a dose caso necessário. Além de garantir a eficiência do tratamento, o controle regular da anticoagulação oral deve assegurar a prevenção de fenômenos hemorrágicos (HIRSH, 1994).

Com o objetivo de padronizar os exames entre os laboratórios, foi adotado um sistema para eliminar as variabilidades dos resultados de tempo de protrombina (TP), de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose (LOELIGER, 1985). Dessa forma, padronizaram-se os métodos de coleta, transporte ou armazenamento da amostra antes da realização do exame, reagentes de tromboplastina, métodos de detecção do coágulo e fonte do plasma para controle. Foi adotado um Índice Normalizado Internacional (*International Normalized Ratio – INR*) para liberação do resultado, eliminando diferenças eventuais devidas à sensibilidade dos vários reagentes disponíveis no mercado (LOURENÇO, 1994; POLLER, 1996). Conceitualmente, o INR trata-se da proporção do TP do paciente e um TP para controle obtido por um método padronizado que utiliza uma tromboplastina padrão primária (humana) da Organização Mundial de Saúde (MAYES, 1994).

O controle laboratorial do nível de anticoagulação tornou-se mais racional após a padronização do INR, permitindo reduzir as variações decorrentes da sensibilidade dos diversos reagentes usados para realização do TP (LOURENÇO, 1994). Entretanto, o

controle da anticoagulação oral ainda apresenta dificuldades, pois há muitas variáveis que influenciam o nível de anticoagulação, podendo levar à proteção inadequada e recorrência do tromboembolismo ou à anticoagulação excessiva, com o risco de hemorragia. A segurança do tratamento anticoagulante oral depende fundamentalmente de controle freqüente e cuidadoso, pois somente dessa forma poderão ser evitadas as complicações tanto trombóticas quanto hemorrágicas, permitindo que o paciente se beneficie dessa importante modalidade de tratamento. Em muitos países, o controle da anticoagulação oral é feita em centros especializados, onde uma equipe multidisciplinar é responsável pela execução do exame, ajuste da dose da droga AVK e orientação do paciente. Nos serviços dessa natureza, a avaliação da eficiência do controle é medida periodicamente, em geral determinando-se a proporção de pacientes que permaneceram dentro da faixa terapêutica prevista para cada indicação por maior tempo possível. Alguns centros utilizam programas de computador capazes de dar respostas rápidas com relação ao ajuste de dose do AVK para um determinado paciente. O programa também permite avaliação do desempenho do serviço no controle da anticoagulação de todos os pacientes acompanhados na clínica (GALLOWAY, 1995).

A resposta clínica dos cumarínicos depende da absorção intestinal, das reservas corporais de vitamina K, do grau e ligação do anticoagulante com a albumina ou globulina, da velocidade de depuração hepática (HIRSH, 1996). Os anticoagulantes podem ser influenciados por interações medicamentosas e alimentares (Quadro 1), potencializando ou diminuindo seu efeito (DEITCHER, 2006). Os mecanismos envolvidos nas interações com outras drogas (MIALE, 1977) devem-se a:

- 1- inibição da atividade enzimática microsomal pelas células hepáticas;
- 2- ativação da atividade das enzimas microsomais;

- 3- deslocamento do anticoagulante de se ligar a proteína plasmática;
- 4- efeito AVK, alterando seu transporte, metabolismo e diminuindo sua absorção intestinal;
- 5- alteração de outros fatores hemostáticos além dos dependentes de vitamina K, como a adesão plaquetária.

A vitamina K é um cofator essencial para a conversão do glutamato em γ -carboxyglutamato (carboxilação) e tem um papel importante na hemostasia através da ativação da coagulação sanguínea e fatores da anticoagulação no fígado (BOOTH *et al*, 1999; GELEIJNSE, 2004). Assim, os pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais são orientados para evitar ingestão de alimentos ricos em vitamina K, especialmente os vegetais folhosos.

A relação entre a coagulação sanguínea e a vitamina K data de 1929, quando Henrik Dam observou que aves alimentadas com rações sem gordura desenvolviam sangramentos espontâneos. Nos anos de 1935 e 1936, Dam e colaboradores verificaram que a condição poderia ser revertida pela oferta de uma substância lipossolúvel não identificada, presente na ração, que Dam denominou vitamina K (*vitamin koagulation*). Em 1935, Almquist e Stokstad descreveram a mesma doença em aves e sua prevenção (OLSON, 1994; MARCUS & COULSTON, 1996). Na época, os pesquisadores buscavam a etiologia dos distúrbios hemorrágicos em pacientes com icterícia obstrutiva e doenças hepáticas. Quick e colaboradores (1935) observaram que o defeito da coagulação em indivíduos ictericos resultava de uma redução na concentração sanguínea de protrombina. Assim, estava estabelecida a relação entre a vitamina K e a função hepática adequada pelos mecanismos fisiológicos que atuam na coagulação normal do sangue.

Quadro 1 - Efeitos de fármacos selecionados e distúrbios clínicos sobre a anticoagulação com varfarina oral

Fármacos que potencializam o efeito da varfarina (aumento do tempo de protrombina)

Acetaminofeno	Lovastatina
Antibiótico de amplo espectro	Metronidazol
Cimetidina	Omeprazol
Esteróides anabolizantes	Propranolol
Fenilbutazona	Quinidina
Fenitoína	Salicilato
Fluconazol	Sulfametoxazol-trimetoprim
Inibidores de proteases (exceto o retinovir)	Tamoxifeno

Distúrbios clínicos que potencializam o efeito da varfarina (aumento do tempo de protrombina)

Cancêr	Hipertiroidismo
Desnutrição	Idade avançada
Doença hepatobiliar	Insuficiência cardíaca congestiva
Febre	Má absorção

Fármacos que antagonizam o efeito da varfarina (diminuição do tempo de protrombina)

Barbitúricos	Griseofulvina
Carbamazepina	Penicilina
Colestiramina	Rifampicina
Efavirenz	Sucralfato
Glococorticóides supra renais	Trazodona

Distúrbios clínicos que antagonizam o efeito da varfarina (diminuição do tempo de protrombina)

Excesso de vitamina K	Resistência hereditária à varfarina
Hipotireoidismo	Síndrome nefrótica

Fonte: DEITCHER, 2006

Em 1939, Dam e seus colaboradores isolaram a 2-metil-3-fetil-1,4-naftoquinona na alfafa, denominando-a como fitoquinona ou vitamina K1. No mesmo ano, Daisy e colaboradores isolaram a 2-metil-3-difarmesil-1,4-naftoquinona na carne de peixe putreficado, denominando-a de menaquinona ou vitamina K2. Na década de 50, foram descobertos fatores da coagulação dependente de vitamina K como a proconvertina (fator VII), o fator Stuart (fator X) e o fator anti-hemofílico Beta (fator IX), além de proteínas que participam desse processo, como a proteína C e proteína S (anti-coagulantes) e a proteína Z (OLSON, 1994). Existe uma vitamina sintética, a menadiona ou vitamina K3,

que é hidrossolúvel e, também, ativa, embora pouco usada na atualidade (RONCADA, 1998).

Os fatores de coagulação dependentes de vitamina K são proteínas inativas presentes no fígado. A hidroquinona reduzida (forma ativa da vitamina K) funciona como um cofator essencial no sistema enzimático microsomal que ativa esses precursores. Através da reação de carboxilação, que requer oxigênio molecular e dióxido de carbono, ocorre a conversão do ácido glutâmico (Glu) de cada precursor para formar resíduos γ -carboxiglutamil (Gla) da proteína completa (Figura 2). A formação deste novo aminoácido, ácido γ -carboxiglutâmico (2,3-epoxi), permite a quelatação da proteína com o íon cálcio e a ligação com a superfície lipídica e a formação do coágulo (MAYES, 1994; OLSON, 1994; SADOWSKY *et al*, 1996; BOOTH, 1999).

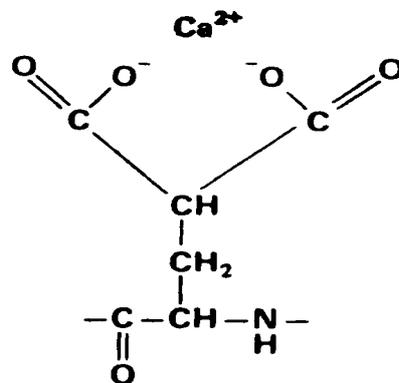


Figura 2 - Representação gráfica do resíduo γ -carboxiglutamil, quelado com o íon cálcio.

Fonte: Mayes, P. A, 1994

A enzima 2,3-epóxi-redutase converte o 2,3-epóxi para a forma de quinona da vitamina K, necessitando de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Essa reação é necessária para a biossíntese de fatores da coagulação sanguínea como fator II (protrombina), fator VII (proconvertina), fator IX (anti-hemofílico) e fator X (fator Stuart).

Na vitamina K1, o R da molécula representa uma cadeia lateral fitil de 20 carbonos; na vitamina K2, a cadeia lateral prenil contém de 5 a 65 carbonos. A oxidação em epóxido vitamina K (KO) é acoplada à carboxilação do glutamato (Glu) em resíduos de γ -carboxiglutamato (Gla) das proteínas precursoras do retículo endoplasmático (MAYES, 1994). A reação enzimática do epóxido para gerar vitamina KH2 é a etapa sensível à warfarina (Figura 3).

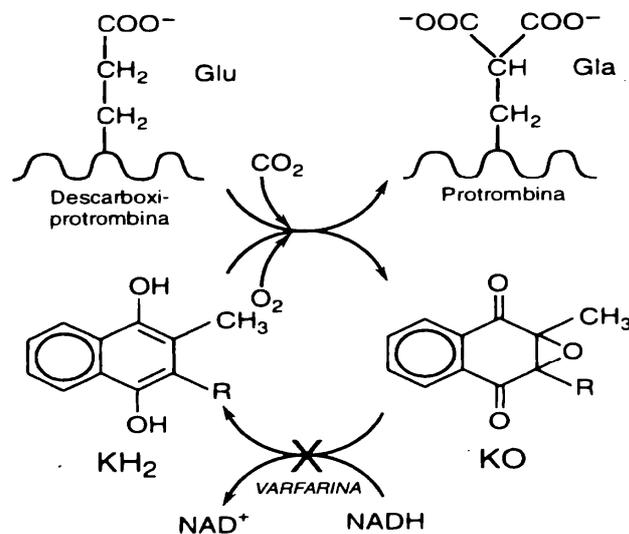


Figura 3 - Interconversões metabólicas da vitamina K associadas com a modificação de proteínas dependentes da vitamina K.

Fonte: Mayrus, P. W.; George J. B.; Miletich, J. P.; Tollefsen, D. M., 1996

Outras proteínas contendo resíduos de carboxiglutamato dependentes de vitamina K foram identificadas em vários tecidos, tais como a osteocalcina no osso, proteínas contendo Gla presentes em um grande número de tecidos e órgãos como osso, rim, placenta, pâncreas, vesícula e pulmão e a proteína S e C presentes no plasma (MARCUS & COULSTON, 1996; RONCADA, 1998; DÔRES, 2001). A vitamina K participa também no transporte de elétrons com provável papel na fosforilação oxidativa (BURTON & BENJAMIN, 1979). Têm sido descritas outras proteínas dependentes de vitamina K, como a proteína produzida pelo *growth-arrest-specific gene 6* (gas 6), ligada ao controle de crescimento, as proteínas Gla ricas em prolina 1 e 2, com função potencial na transdução

Dissertação de Mestrado – Silvia Cristina Beozzo Junqueira de Andrade

de sinais, e a proteína Z, cujas funções não são conhecidas, em que a própria enzima carboxilase pode ser considerada uma proteína dependente de vitamina K. (DÔRES *et al*, 2001). A vitamina K₁ é amplamente distribuída na natureza, mas em concentrações baixas. É encontrada em plantas verdes e o alimento mais rico em vitamina K contém cerca de 1 mg por 100 gramas de alimento. As fontes alimentares de vitamina K de forma mais abundante são os vegetais de folha verde escura (couve, espinafre, alface, brócolis); tubérculos, frutas, fígado de boi e de porco, ovos e leite apresentam a vitamina K em menores concentrações. O feijão, importante alimento da dieta dos brasileiros, foi identificado como alimento que contribui significativamente para suprir as necessidades de vitamina K em 115 pacientes ambulatoriais de Hospital do interior do Estado de São Paulo, por meio de estudo longitudinal empregando o questionário de frequência alimentar (DÔRES *et al.*, 2001).

Uma análise recente de mais de 260 alimentos frequentemente consumidos nos EUA revelou que existem muitas fontes alimentares de K₁ que têm sido negligenciadas. Alimentos que são pobres em K₁ em sua forma crua podem ter papel importante se forem processados, utilizando-se óleos ricos em K₁ (BOOTH, 1996). As maiores concentrações da vitamina são encontradas nas folhas externas quando comparadas às folhas mais internas. A casca das frutas e dos vegetais parece ter maiores concentrações da vitamina do que a polpa. Fatores como a estação do ano, o clima, local geográfico e a fertilização do solo afetam as concentrações de vitamina K₁ nos alimentos (DÔRES *et al* 2001). Um dos maiores problemas quanto à obtenção dos teores de K₁ da dieta é aquele relacionado com as próprias tabelas de composição dos alimentos.

Ocorre síntese considerável de K₂ pelas bactérias gram-positivas presentes no trato intestinal, determinando quantidades de vitaminas K₂ nas fezes humanas e de animais

(BENTLEY & MEGANATHAN, 1982). Não se conhece a quantidade total de K2 sintetizadas pelas bactérias intestinais, mas parece ser insuficiente para preencher sozinhas as necessidades orgânicas de vitamina K (PAIVA *et al* 1998; RONCADA, 1998). A maioria dos trabalhos não confirma que a K2 sintetizada pela microflora intestinal seja diretamente absorvida no cólon (CONLY, 1993; CONLY, 1994; MOURÃO *et al*, 2005).

A vitamina K é lipossolúvel, resistente ao calor, porém é destruída pela luz solar e apresenta três diferentes formas químicas (Figura 4).

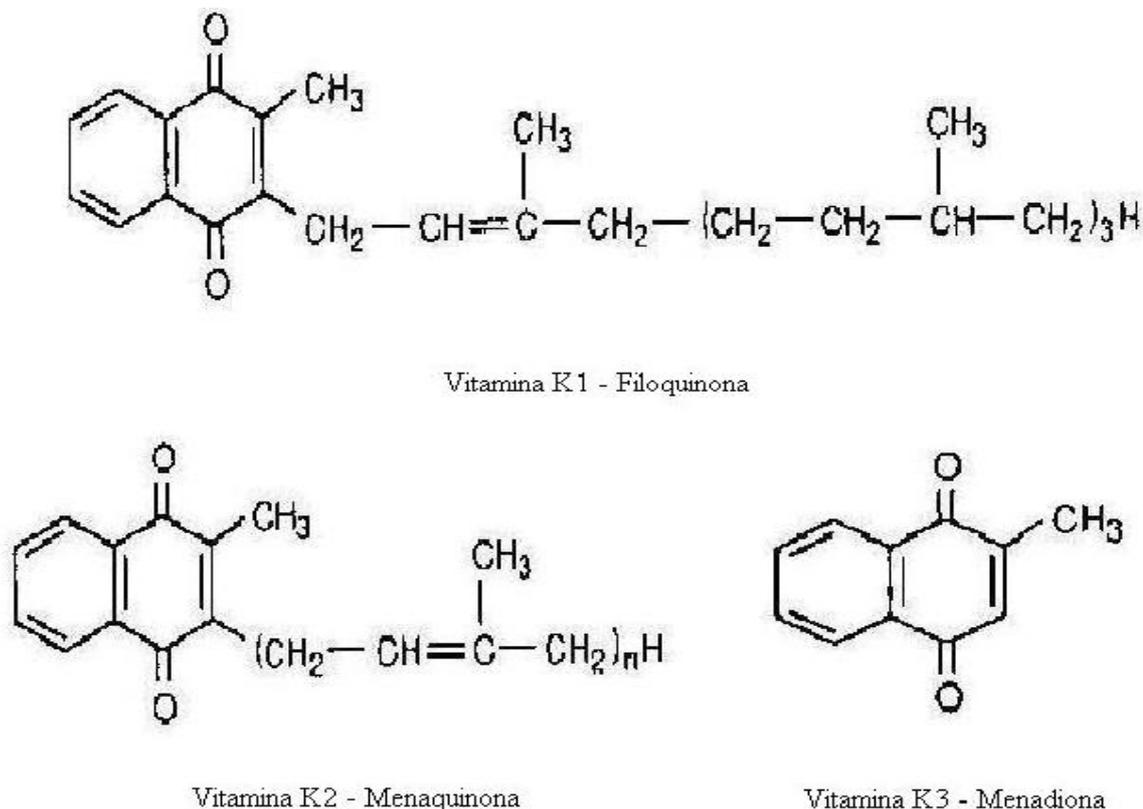


Figura 4- Estrutura química das diferentes formas químicas da vitamina K.

Fonte: Modificado por OLSON, 1994

Alguns fatores como interação com outros nutrientes ou componentes da dieta e as condições fisiológicas dos organismos submetidos ao estudo podem interferir na absorção

e utilização da vitamina K. (MOURÃO, 2005). A absorção da vitamina K1 ocorre por um processo ativo, nas porções proximais do intestino delgado; as vitaminas K2 e K3 são absorvidas por difusão na porção distal do intestino delgado e no cólon. As vitaminas K1 e K2 ligam-se aos quilomícrons e são transportadas ao fígado por via linfática e requerem bile e suco pancreático para máximo aproveitamento. A vitamina K3 e seus derivados hidrossolúveis são absorvidos diretamente para a corrente sanguínea.

Um dos primeiros estudos sobre o metabolismo da vitamina K em humanos demonstrou que cerca de 20% de uma dose oral de K1 marcada, K1[³H], foram excretados nas fezes, sugerindo uma absorção de 80%. A eficiência de absorção da K₁ pode ser muito variada, sendo menos eficiente em folhas verdes, nas quais a vitamina está intimamente ligada às membranas dos tilacóides nos cloroplastos. Nos alimentos processados, como no caso dos óleos, margarina e produtos lácteos, a absorção da vitamina K1 é mais eficiente (MOURÃO, 2005).

A vitamina K é armazenada no fígado como K1 e/ou K2, além de estarem presentes em baixas concentrações nos nódulos linfáticos, glândulas supra-renais, pulmões, rins e medula óssea. O armazenamento de vitamina K no fígado é limitado. A vitamina K é transportada aos diversos tecidos por via sanguínea, associada às lipoproteínas, não existindo proteína carregadora específica. Em pessoas saudáveis, a concentração de vitamina K no plasma varia de 0,2 a 1,0 ng/mL, com média de 0,55 ng/mL, que representa principalmente a vitamina K1, cuja dosagem requer cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), que não se correlaciona bem com *status* corporal da vitamina K (OLSON, 1994; LEHNINGER, 2002). A excreção da vitamina K1 é feita pela bile e urina; a vitamina K3 é reduzida para a forma diol (hidroquinona) e excretada na bile (MARCUS & COULSTON, 1996).

As vitaminas K1 e K2 não são tóxicas para os animais, mesmo quando administradas em grandes quantidades. No homem, a administração endovenosa de K1 produz rubor facial, dispnéia, dores torácicas, colapso cardiovascular e, raramente, morte. Não foi estabelecido se estas reações resultavam da própria vitamina ou dos agentes empregados na diluição ou emulsificação da preparação. Em pacientes com hepatopatia grave, a administração de grandes doses de vitamina K1 ou K2 pode deprimir ainda mais a função hepática (MARCUS & COULSTON, 1996).

Em adultos, a hipovitaminose K não é comum, pois a vitamina está largamente distribuída nos alimentos de origem vegetal. Além disso, ocorre a síntese da vitamina K pela microflora intestinal normal dos animais que sintetizam K2 e ocorre um mecanismo fisiológico do ciclo de vitamina K que conserva a vitamina. Os recém nascidos são vulneráveis a deficiência de vitamina K, devido ao seu transporte ineficiente pela placenta e por ser o intestino do recém-nascido estéril. Dessa forma, pode ocorrer a doença hemorrágica do recém nascido, que se manifesta por sangramentos anormais, justificando a conduta de administrar dose profilática de vitamina K após o nascimento (OLSON, 1984).

A administração do óleo mineral reduz a absorção de vitamina K, assim como a disfunção biliar e pancreática, espru, doença celíaca e esteatorréia idiopática, podendo determinar hipoprotrombinemia e tendência à hemorragia. Hipoprotrombinemia pode também ser precipitada pela esterilização do intestino com sulfas e antibióticos, que determinam perda da microflora intestinal. A deficiência de vitamina K pode ocorrer nos pacientes debilitados em pós-operatório, especialmente naqueles com nutrição parenteral prolongada, além daqueles recebendo doses farmacológicas das vitaminas A e E (MARCUS & COULSTON, 1996; RONCADA, 1998).

Os sinais comuns de deficiência incluem equimose, epistaxe, hematúria, sangramento gastrointestinal e hemorragia no pós-operatório; a hemorragia intra-craniana e a hemoptise são incomuns (MARCUS & COULSTON, 1996; RONCADA, 1998). As estimativas de recomendação de vitamina K levam em consideração a manutenção da função normal da coagulação como critério primário para adequação. De acordo com a *Food and Nutrition Board of the National Research Council*, as recomendações nutricionais de vitamina K estão ao redor de 1 µg/kg de peso/dia (MARCUS & COULSTON, 1996). Entretanto, tal recomendação pode não ser suficiente para prevenção da deficiência subclínica de vitamina K, além de não resultar em um valor máximo de γ -carboxylação da osteocalcina. Por esta razão, tem-se um interesse em aumentar a ingestão de vitamina K para manutenção da saúde óssea (GARBER *et al*, 1999).

Os pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais são orientados para evitar ingestão de alimentos ricos em vitamina K, especialmente os vegetais folhosos. Por outro lado, o controle de doenças comuns nesses pacientes, como o Diabetes mellitus, a hipercolesterolemia e o sobrepeso/obesidade, baseiam-se na orientação do consumo de alimentos de origem vegetal. Os vegetais folhosos e as frutas em geral, constituem-se nas principais fontes de vitaminas e minerais essenciais a saúde, assim como importantes fornecedores de fibras alimentares.

As fibras alimentares estão presentes nos tecidos de origem vegetal, são compostos por resíduos que resistem à hidrólise através das enzimas digestivas e que desempenham funções importantes no organismo como: intervenção no metabolismo dos lipídeos e carboidratos e na fisiologia do trato gastrointestinal (CAMPOS, 1998). Os vegetais verde escuros, principal fonte da Vitamina K, são também fonte abundante de vitaminas C, ácido fólico e precursores do beta-caroteno, que juntamente com a vitamina A e E possuem

função antioxidante importante no sistema imune e prevenção de doenças cardiovasculares (BENDICH, 1993; MARCUS & COULSTON, 1996). Estes alimentos dificultam a abordagem dietoterápica principalmente dos pacientes com sobrepeso/obesidade, hipercolesterolemia, entre outras, que fazem uso de anticoagulante oral, uma vez que a ingestão de fibras seria uma das orientações recomendadas. Teoricamente, os pacientes que fazem uso da terapia anticoagulante oral são orientados a manter a ingestão de vegetais em quantidades diárias relativamente constantes, de modo a evitar oscilações importantes dos níveis de anticoagulação. Entretanto, a quantidade ideal de consumo de alimentos vegetais ricos em vitamina K permanece não esclarecida, dificultando tanto a abordagem nutricional como o controle da atividade anticoagulante em pacientes com uso crônico da terapêutica anticoagulante oral.

Objetivo

Determinar os fatores nutricionais que interferem no controle da atividade anticoagulante de indivíduos submetidos à terapêutica anticoagulante oral acompanhados no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hemocentro Regional de Uberaba/Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

Material e Métodos

III.a. LOCAL E ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido no Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro e no Hemocentro Regional de Uberaba. A Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro aprovou o estudo em 03/09/2004, sob o protocolo de número 497 (Anexo 1) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

III.b. CASUÍSTICA

Inicialmente, obteve-se uma lista contendo 197 nomes dos pacientes submetidos à terapia anticoagulante oral, acompanhados pelo Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hemocentro Regional de Uberaba. Com o objetivo de selecionar os indivíduos elegíveis para a pesquisa, foi feito o levantamento dos prontuários dos pacientes, sendo excluídas as mulheres com idade abaixo de 45 anos, os homens com idade inferior a 21 anos, os portadores de trombose mesentérica, pacientes com níveis séricos das transaminases hepáticas, uréia e/ou creatinina plasmática acima dos valores de referência.

A casuística final foi determinada a partir da análise do comportamento dos valores de INR das 10 últimas avaliações laboratoriais dos 54 indivíduos potencialmente elegíveis para o estudo. Nesta etapa, foram excluídos os indivíduos que apresentassem mais de três valores de INR acima do limite superior ao desejado para a doença base. Os critérios de inclusão foram a concordância voluntária na participação da pesquisa, ter capacidade cognitiva para responder ao questionário, não usar suplementos vitamínicos ou minerais. Numa análise posterior, foram excluídos os homens com idade inferior a 35 anos, com o objetivo de parear a idade entre os grupos, restando 28 pacientes que foram efetivamente incluídos no estudo.

III.c. METODOLOGIA

Para cada um dos participantes, foram registrados 10 valores de INR, que incluiu aquele do dia da entrevista e as nove dosagens obtidas nos retornos ambulatoriais precedentes. A partir da análise do comportamento destes valores durante o período do seguimento clínico, os indivíduos foram classificados em dois grupos:

1) Grupo anticoagulação insuficiente (n=10), quando quatro ou mais dosagens de INR estivessem abaixo do limite inferior à faixa desejada para manter a anticoagulação segura para a doença específica;

2) Grupo anticoagulação suficiente (n=18), quando duas ou menos dosagens de INR estivessem abaixo do limite inferior à faixa desejada para manter a anticoagulação segura na doença específica, sendo que destas, apenas uma poderia estar entre as três últimas avaliações.

A abordagem inicial ao paciente foi feita durante os retornos periódicos dos pacientes ao Hemocentro, quando foi proposta a inclusão na pesquisa. Para cada participante, foi preenchido o protocolo de avaliação (Anexo 3), que incluiu a caracterização clínica geral, a antropometria, a avaliação da ingestão alimentar e os dados laboratoriais.

Caracterização geral e avaliação clínica

Os diagnósticos e dados clínicos relevantes foram obtidos nos prontuários médicos dos pacientes e foram discutidos com o responsável pelo atendimento médico. Dados de identificação, incluindo cor da pele, idade e gênero foram registrados num banco de dados eletrônico, o mesmo ocorrendo com o diagnóstico da doença de base, história de perda de peso e medicamentos em uso. O termo cor foi empregado em substituição à raça, por entender-se que não foram utilizados critérios minuciosos para classificação racial.

Os pacientes foram questionados sobre a quantidade e frequência de consumo de álcool e do hábito tabagista antes e durante o tratamento anticoagulante. A avaliação sócio-econômica foi feita de acordo com os critérios descritos por Graciano, 1980 (Anexo 4). Para a determinação da dose diária de anticoagulante oral (mg/dia) foram consideradas a apresentação do medicamento (Marevan®, 5 mg/comprimido ou Macomar® 3mg/comprimido) e a posologia prescrita.

Antropometria

A avaliação antropométrica foi realizada de acordo com técnicas padronizadas, descritas por JELLIFFE (1966). Consistiu na medida da estatura, do peso corporal, do comprimento e da circunferência braquial e da prega cutânea tricipital. A estatura foi aferida por meio de haste metálica graduada e o peso corporal em balança Filizola®, com precisão de 100 gramas, estando o indivíduo de pé, ereto, descalço e com o mínimo de roupas. O comprimento do braço foi determinado com fita métrica inextensível, pela distância entre olécrano e acrômio do membro não dominante. No ponto médio do braço, foi aferida a circunferência do braço (CB, em centímetro) e a prega cutânea tricipital (PC, em milímetros), usando-se um plicômetro Holtain Ltda®. A circunferência muscular do braço ($CM = CB - 3,14216 \times PT$, em cm) foi determinada conforme padronizado por Rombeau e colaboradores (1989). Os dados da antropometria foram expressos em porcentagem dos valores ideais, específicos para homens e mulheres.

O índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/(\text{altura})^2$) foi determinado pelo peso (quilograma) dividido pela altura (metro) ao quadrado. Foram adotados os pontos de corte da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000) e os indivíduos foram classificados em baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutrófico ($19 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Para cálculo do peso ideal dos indivíduos com

sobrepeso ou obesidade, utilizaram-se os valores superiores da faixa de normalidade do IMC para cada gênero (24 para as mulheres e 25 para os homens).

Avaliação da ingestão alimentar

Foi aplicado o Questionário de Frequência Semi-quantitativa do Consumo de Alimento, obtendo-se informações sobre o consumo habitual de alimentos no período de 6 meses precedentes, a partir de uma listagem de itens alimentares dos diversos grupos (Anexo 3). O grupo dos cereais, raízes, tubérculos e leguminosas (Grupo I) incluía alimentos como o arroz, batata cozida, batata doce, batata frita, biscoito caseiro, bolacha de água e sal, bolo simples, cará, feijão, inhame, macarrão, mandioca, mandioquinha (aipó), pão de forma, pão francês e pão integral. O grupo dos legumes e vegetais folhosos (Grupo II) incluía abóbora, abobrinha, acelga, agrião, alface, almeirão, berinjela, beterraba, cenoura, chuchu, couve, ervilha, espinafre, pepino, pimentão, quiabo, repolho, tomate e vagem. No Grupo III, selecionaram-se as frutas como o abacaxi, banana, caqui, goiaba, laranja, maçã, mamão, manga, melancia, melão, morango, pêra, pêssego, tangerina e uva. Entre as carnes (Grupo IV), selecionaram-se a de porco, de vaca, seca, peixe, fígado de boi, lingüiça de porco, lingüiça mista (vaca e porco), frango e ovo de galinha. O grupo de leite e derivados (Grupo V) incluía o leite, os queijos, o requeijão e o iogurte.

A determinação da quantidade da porção ingerida foi feita com o auxílio de um mostruário contendo utensílios domésticos, incluindo copos, xícaras, pratos e talheres de diversos tamanhos, habitualmente utilizados pela população local. A quantificação da ingestão diária dos diversos nutrientes foi realizada segundo método proposto por Margetts e colaboradores (1989) e consistiu na determinação de um escore de cada item alimentar consumido. Esse escore foi obtido multiplicando-se o peso da porção de cada alimento, expresso em gramas, pela frequência do consumo diário (multiplicado por um), semanal (multiplicado pelo número de vezes na semana e dividido por sete) e mensal (multiplicado

pelo número de vezes no mês e dividido por trinta). A porção *per-capita* diária de óleo foi determinada pelo consumo mensal familiar deste alimento, dividido por trinta dias e pelo número de pessoas que fazem refeições na casa. Para a quantificação do consumo de açúcar em preparações líquidas, como o leite, os sucos, o café ou o chá, considerou-se a adição de 10% de sacarose proporcional ao volume ingerido.

A quantificação da ingestão diária dos nutrientes foi feita utilizando-se programa de computador (Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição da Escola Paulista de Medicina, versão 2.5a), a partir do escore obtido para cada item alimentar consumido, considerando-se o peso da porção e sua frequência de consumo. No banco de dados eletrônico, foram inseridos os valores referentes à da composição centesimal de vitamina K (DORES *et al*, 2001), vitamina E e fibra dietética (NEPA, 2004) em alimentos previamente cadastrados. Os dados obtidos a partir da análise da avaliação da ingestão dos nutrientes foram comparados com as recomendações para a faixa etária (RDA, 1989; RDI, 2000).

O consumo (em gramas) de cada alimento ingerido foi dividido pelo peso pré-determinado da porção (CUNHA, 1998), obtendo-se o número de porções ingeridas dos itens alimentares. As somatória dos valores obtidos do número de porções para alimentos classificados em grupos resultou no número de porções de alimentos dos diferentes Grupos Alimentares.

Avaliação laboratorial

De acordo com a rotina do serviço, o paciente retornava ao acompanhamento médico no Hemocentro, em jejum de 8 horas, quando era feita a coleta de sangue de veias cubitais, com agulhas e seringas descartáveis, com a finalidade de avaliar a atividade anticoagulante. Apenas um paciente não estava em jejum, ele foi excluído da casuística. Desde que devidamente autorizado, procedeu-se a coleta de amostras de sangue para as

análises laboratoriais da presente pesquisa. Utilizaram-se tubos estéreis com tampa rosca, que permitiam uma coleta a vácuo em sistema fechado (vacutainer-BD). Para análise do TP, foram utilizados tubos de tampa azul, com volume nominal de 4,5 mL, contendo citrato de sódio na proporção de uma parte de anticoagulante para nove de sangue, para impedir a ativação do sistema de coagulação. Para a realização do hemograma, o sangue foi colhido em tubos com tampa roxa, volume nominal de 4,5 mL contendo EDTA para impedir a ativação do sistema de coagulação. Dois tubos de tampa amarela com volume nominal de 8 mL, contendo gel e ativador de coagulação, foram destinados para a realização das dosagens bioquímicas e de vitamina B12 e ácido fólico.

O controle do nível de anticoagulação foi feito pelos valores do *International Normalized Ratio* (INR), derivados do tempo de protrombina (TP). As dosagens foram realizadas no Laboratório do Hemocentro do HE-UFTM e o tempo de protrombina (TP) foi determinado pelo método de Quick e colaboradores (1935), utilizando-se um aparelho marca *Option 4* da *bioMerieux*, protrombina padrão marca *HemoStat Fibrinogem*, produzido pela *Human Gesellschaft für Biochemica e Diagnostica, Germany*), com um índice de sensibilidade internacional (ISI) de 1,30.

As dosagens do TP foram convertidas em valores de INR pela equação:

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

onde,
 INR = International Normalized Ratio (Índice Normalizado Internacional)
 ISI = International Sensitivity Index (Índice Internacional de Sensibilidade)
 PT_{pt} = Tempo de Protrombina do paciente
 PT_{ref} = Tempo de Protrombina Padronizado

A faixa desejada dos valores de INR variou de acordo com as diferentes situações clínicas. Assim, para pacientes com fibrilação atrial e tromboembolismo, o INR deveria

variar entre 2 e 3, enquanto para aqueles com próteses valvares o INR esperado era de 2,5 a 3,5 (BRIGDEN, 1996).

Os exames para a avaliação nutricional e bioquímica foram realizados no Laboratório Central do Hospital Escola-UFTM e incluíram: hemograma completo, glicemia, níveis séricos de sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, ferro, ácido úrico, uréia, creatinina, proteína total, albumina, capacidade total de transporte do ferro (CTTFe), ferritina, ferro sérico, colesterol total e suas frações, triglicérides, ácido úrico, alanina aminotransferase (TGP), VHS de 1º hora, α 1-glicoproteína, proteína C reativa, complementos C3 e C4, imunoglobulinas IgA e IgM.

O hemograma foi analisado pelo método de automação utilizando-se um contador eletrônico de células modelo T-890, marca Coulter® (Flórida-USA). Com aparelho eletrônico marca Cobas Integra-700, com kits da Roche Switzerland, aplicou-se o método automatizado colorimétrico para a determinação dos níveis séricos de glicose, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, proteínas totais, albumina, globulina, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase (TGP), além das dosagens de colesterol total e frações (HDL, VLDL e LDL) e o triglicérides. Os valores séricos de ácido úrico foram realizados aferidos pelo método enzimático, a ferritina pelo método de automação *immulite*, utilizando-se aparelho *Immulite-1000 Systems* (*Diagnostic Products Corporation, USA*). A proteína C reativa foi dosada pelo método de aglutinação e as determinações de alfa-1 glicoproteína ácida, imunoglobulinas IgA, IgM, complemento C-3 e C-4 foram obtidas pelo método de turbidimetria.

Para a dosagem de ácido fólico e vitamina B₁₂, o sangue foi centrifugado, embrulhado em papel alumínio e armazenado em congelador à temperatura de -70° C para análise posterior. As dosagens foram feitas em duplicatas e realizadas no Laboratório

Dissertação de Mestrado – Silvia Cristina Beozzo Junqueira de Andrade

Lamel Medicina Laboratorial-Uberaba, utilizando-se um aparelho analisador marca Immulite-1000 Systems (*Diagnostic Products Corporation, USA*). As dosagens foram obtidos pelo método de imunoensaio competitivo de fase sólida de enzimas quimioluminescentes.

Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados em planilha eletrônica *EXCEL* e a análise estatística foi feita no programa computadorizado *STATISTICS 6.0*. O teste de *Shapiro-Wilks* foi aplicado para testar a normalidade da distribuição de todos os dados obtidos. Variáveis numéricas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão; aquelas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana e valores mínimos e máximos. Variáveis categóricas foram expressas como proporções. A comparação de duas variáveis numéricas com distribuição normal foi feita pelo teste t de *Student*. A comparação de variáveis numéricas com distribuição não-normal foi feita pelo teste de *Mann-Whitney*. Comparação entre as proporções foi feita pelo teste do qui-quadrado. Diferenças entre as variáveis foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

De acordo com o comportamento dos níveis dos INR, 10 pacientes foram alocados no Grupo Anticoagulação Insuficiente e 18 no Grupo Anticoagulação Suficiente. Os indivíduos foram pareados para a idade ($51,90 \pm 7,72$ vs. $59,28 \pm 12,26$ anos) e, em ambos os grupos, houve predomínio do gênero masculino, da cor branca, da inatividade física e do nível sócio econômico médio inferior (Tabela 1). A ocorrência de tabagismo e o consumo habitual de bebidas alcoólicas foi estatisticamente semelhante nos dois grupos de estudo. Dentre os indivíduos que ingeriam habitualmente bebidas alcoólicas, o consumo de etanol foi considerado baixo, já que não excedeu 12 g/dia.

Segundo os critérios previamente estabelecidos, foram incluídos pacientes com fibrilação atrial, seqüela de acidente vascular encefálico ou infarto do miocárdio e os portadores de válvulas cardíacas metálicas; não houve diferença estatística nas situações clínicas que determinaram o uso crônico de anticoagulante oral entre os indivíduos dos grupos de estudo (Tabela 2). A dose habitual da droga anticoagulante oral foi maior nos pacientes do Grupo Anticoagulação Insuficiente [5,10 (3,00- 10,00) vs. 2,50 (1,10- 7,50) mg/dia].

Dentre os pacientes avaliados nenhum deles apresentou diagnóstico de subnutrição e os dados antropométricos são mostrados na Tabela 3, assim como a ocorrência de sobrepeso/obesidade. Os valores normais de circunferência muscular do braço e a prega cutânea tricipital superior ao esperado para a idade e o gênero ($122,99 \pm 45,69$ vs $137,22 \pm 59,19$ % do ideal) sugerem que o aumento do índice de massa corporal [123,99 (95,78- 146,69) vs. 122,82 (90,71-217,64) % do ideal] deveu-se exclusivamente à maior massa corporal gorda.

A ingestão energética e protéica excedeu às necessidades em ambos os grupos e a contribuição dos lipídeos para o valor energético total (VET) da alimentação superou os 25% recomendados para este macronutriente (Tabela 4). O consumo de fibras alimentares

apresentou-se abaixo das recomendações em ambos os grupos ($8,28 \pm 3,90$ vs. $9,89 \pm 5,74$ g/dia) e houve uma tendência à maior ingestão de colesterol nos indivíduos do Grupo Anticoagulação Insuficiente [(225,68 (68,54-369,67) vs. 180,16 (27,12-597,22) mg/dia, $p=0,08$]. Considerando-se ingestão nutricional insuficiente, aquela inferior à 2/3 das recomendações, o consumo de minerais como o ferro, zinco, cálcio, fósforo, magnésio e potássio podem ser considerados satisfatórios, conforme mostrado na Tabela 5. De maneira geral, a ingestão de vitaminas excedeu as recomendações nutricionais (Tabela 6). Houve uma tendência à menor ingestão de vitamina K nos pacientes do Grupo Anticoagulação Insuficiente ($164,49 \pm 73,16$ vs. $248,50 \pm 120,26$ $\mu\text{g/dia}$, $p=0,06$).

Conforme mostrado na Tabela 7, não houve diferença no padrão de consumo do número de porções de alimentos dos diferentes Grupos. O número de porções consumidas de alimentos do Grupo dos Cereais, Raízes, Tubérculos e Leguminosas excedeu as recomendações em ambos os grupos de estudo. Para os demais grupos de alimentos, o número de porções ingeridas foi abaixo do recomendado, comparados com os valores mínimos propostos pela *Food Guide Pyramid* (1992).

Os dados laboratoriais da avaliação clínica (Tabela 8), imunológica (Tabela 9) e nutricional (Tabela 10) não diferiram entre indivíduos agrupados de acordo com a estabilidade da atividade anticoagulante.

Tabela 1 – Dados sócio-demográficos dos 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Variáveis	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	
Idade (anos)	51,90 ± 7,72	59,28 ± 12,26	0,10
Gênero masculino (%)	70,00	61,11	0,64
Cor branca (%)	80,00	82,35	0,88
Ingestão de bebidas alcoólicas (%)	40,00	22,22	0,32
Tabagismo (%)	20,00	11,11	0,52
Fisicamente inativos (%)	90,00	77,78	0,42
Classificação sócio econômica:			
Média (%)	30,00	5,56	
Média inferior (%)	70,00	94,40	

Tabela 2 – Doença determinante da terapêutica anticoagulante crônica e dose habitual do anticoagulante oral em 28 pacientes, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Variáveis	GRUPOS DE ESTUDO	
	Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)
Fibrilação atrial (%)	30,00	44,40
Prótese Valvar (%)	60,00	33,30
AVE ou IAM (%)	10,00	16,70
Dose do anticoagulante oral (mg/d)	5,10 (3,00- 10,00)	2,50 (1,10- 7,50)*

AVE = Acidente Vascular Encefálico

IAM = Infarto Agudo do Miocárdio

* p< 0,05

Tabela 3 - Dados antropométricos, expressos em valores % dos valores ideais e ocorrência de sobrepeso/obesidade em 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

GRUPOS DE ESTUDO			
Variáveis	Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	Valor de p
IMC (% do ideal)	123,99 (95,78-146,69)	122,82 (90,71-217,64)	0,85
CB (% do ideal)	103,51 ± 8,18	106,06 ± 16,24	0,65
PT (% do ideal)	122,99 ± 45,69	137,22 ± 59,19	0,52
CM (% do ideal)	100,60 ± 8,93	100,54 ± 21,18	0,99
Sobrepeso/Obesidade	80,00% (8)	72,22% (13)	0,51

IMC: Índice de massa corporal
 CB: Circunferência braquial
 PT: Prega cutânea tricúspita
 CM: Circunferência muscular do braço

Tabela 4 - Consumo diário habitual de energia, macronutrientes, fibras alimentares e colesterol em 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Nutrientes	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	
Energia (% do ideal)	120,10 ± 34,09	145,24 ± 46,27	0,15
Proteínas (% do ideal)	132,43 ± 46,39	127,83 ± 56,38	0,83
Lipídeos (% VET)	36,99 ± 8,13	41,99 ± 8,65	0,15
Carboidratos (% VET)	48,40 ± 9,92	47,39 ± 8,57	0,78
Fibras (g)	8,28 ± 3,90	9,89 ± 5,74	0,44
Colesterol (mg)	225,68 (68,54-369,67)	180,16 (27,12-597,22)	0,08

VET= Valor Energético Total

Tabela 5 - Consumo diário habitual de minerais em 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Minerais	RDA	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
		Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	
Cálcio (mg)	800	626,79 ± 373,15	708,65 ± 431,27	0,62
Fósforo (mg)	800	1114,35 ± 526,67	1057,30 ± 551,16	0,79
Magnésio (mg)	M: 350 F: 280	139,54 ± 64,07	166,79 ± 94,83	0,43
Ferro (mg)	M: 10 F: 15	17,77 (7,62-27,68)	12,09 (7,02-32,12)	0,29
Zinco (mg)	M: 15 F: 12	16,90 (2,21-37,54)	11,52 (4,98-40,95)	0,25

Tabela 6 - Consumo diário habitual de vitaminas em 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Vitaminas	RDA		GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
			Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação Suficiente (n=18)	
Vitamina C (mg)	60		156,10 (22,87-297,83)	87,17 (12,84-583,86)	0,79
Niacina (mg)	M:19	F:15	15,19 (7,05-67,82)	12,30 (6,88-31,11)	0,63
Ac. fólico (mg)	M:200	F:150	172,05 ± 84,81	189,47 ± 136,96	0,72
Ac. pantotênico (mg)	4-7		3,26 ± 1,79	3,77 ± 2,14	0,53
Vitamina B ₆ (mg)	M: 2	F:1,6	2,02 (0,15-3,55)	1,58 (0,72-5,95)	0,68
Vitamina B ₁₂ (µg)	2		3,76 ± 2,20	3,26 ± 1,91	0,53
Vitamina A (UI)	M: 1000	F: 800	3415,64 (112,15 – 22414,79)	4301,29 (855,54– 26529,87)	0,92
Vitamina E (mg)	M: 10	F: 8	51,84 ± 30,44	72,39 ± 32,13	0,11
Vitamina K (µg)	M: 80	F: 65	164,49 ± 73,16	248,50 ± 120,26	0,06

Tabela 7 – Número de porções consumidas dos grupos de alimentos em 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Grupos de alimentos	Recomendação	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
		Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	
Tubérculos, cereais, raízes, leguminosas	6 a 11	15,28 (3,80-19,50)	10,37 (6,10-29,81)	0,63
Verduras e legumes	3 a 5	1,88 (0,00- 7,85)	1,66 (0,34-11,09)	0,96
Frutas	2 a 4	1,73 (0,03- 3,87)	1,96 (0,06- 12,65)	0,47
Carnes	2 a 3	1,68 (0,31- 3,20)	1,15 (0,10- 3,86)	0,17
Leite e derivados	2 a 3	1,41 (0,00- 3,21)	1,22 (0,03-6,78)	0,92

Recomendação do *Food Guide Pyramid*, (1992)

Tabela 8 – Dados laboratoriais da avaliação clínica em 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Parâmetros	Valores de referência	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
		Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	
Glicose (mg/dL)	70–110	89,00 (43,00-292,00)	87,00 (67,00-138,00)	0,57
Uréia (mg/dL)	16–46	29,33 ± 6,10	35,50 ± 18,82	0,35
Creatinina (mg/dL)	0,7 – 1,3	1,10 (0,60-1,40)	1,00 (0,70-1,50)	0,36
Sódio (mmol/L)	135–145	137,78 ± 2,68	136,94 ± 2,54	0,44
Potássio (mmol/L)	3,5–5,1	4,70 ± 0,25	4,30 ± 0,69	0,11
Cálcio (mg/dL)	8,8-10,2	9,62 ± 0,51	9,70 ± 0,54	0,73
Fósforo (mg/dL)	2,7-4,5	3,34 ± 0,74	3,02 ± 0,55	0,22
Magnésio (mg/dL)	1,2-2,2	2,00 (1,80 – 2,10)	2,00 (1,70 – 3,80)	0,49
TGP (U/L)	10-144	21,33 ± 5,72	20,06 ± 5,07	0,56
Ácido úrico (mg/dl)	2,4-7,0	5,68 ± 1,99	6,06 ± 1,82	0,71

Tabela 9 – Dados laboratoriais da resposta imunológica em 28 pacientes sob terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Parâmetros	Valores de referência	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
		Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	
Proteína C reativa (md/L)	< 6	3,80 (0,40-31,40)	22,25 (0,60-15,80)	0,82
VHS 1º hora (mm)	< 13	20,80 ± 15,84	27,56 ± 21,98	0,40
IgA (g/L)	0,85-4,90	1,30 (0,90-4,30)	1,60 (0,50-7,10)	0,45
IgM (g/L)	0,8-1,7	0,50 (0,20-1,40)	0,40 (0,20-2,00)	0,66
C3 (g/L)	0,5-0,9	1,30 (0,90-1,60)	1,20 (0,70-1,40)	0,53
C4 (g/L)	0,1-0,4	0,40 (0,20-0,40)	0,30 (0,20-0,40)	0,66

Tabela 10 – Dados laboratoriais de avaliação nutricional em 28 pacientes em uso de terapêutica anticoagulante oral, de acordo a permanência do INR abaixo ou não do valor mínimo desejado. Uberaba-MG, 2005.

Parâmetros	Valores de referência	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
		Anticoagulação insuficiente (n=10)	Anticoagulação suficiente (n=18)	
Hemoglobina (g/dL)	12	15,81 ± 1,45	15,11 ± 1,39	0,22
VCM (µm ³)	90	91,11 ± 3,67	93,15 ± 3,88	0,19
Plaquetas (mil/mm ³)	150-450	210,10 ± 39,52	208,17 ± 38,78	0,90
Linfócitos (mil/mm ³)	-	7,38 ± 2,44	6,05 ± 1,63	0,10
Ferro sérico (µg)	49-167	73,00 (54,00 –168,00)	91,00 (45,00 –131,00)	0,33
CTLFe (mg/dL)	250-410	314,11 ± 88,95	271,11 ± 71,47	0,19
Ferritina (ng/mL)	M:20-300 F:12-120	72,90 (31,20-348,00)	120,00 (39,00-330-40)	0,22
Proteína total (g/dL)	6-8	7,33 ± 0,76	7,09 ± 0,55	0,35
Albumina (g/dL)	3,0-5,5	4,33 ± 0,33	4,17 ± 0,24	0,16
Colesterol total (mg/dL)	< 200	177,00 (127,70-279,00)	200,00 (121,00-256,00)	0,45
Triglicérides (mg/dL)	40-160	96,00 (52,00–455,00)	112,00 (63,00-361,00)	0,22
HDL (mg/dL)	M: <55 F: <65	46,56 ± 16,24	41,53 ± 13,97	0,42
VLDL (mg/dL)	0-40	19,00 (10,00–67,00)	24,00 (13,00 –72,00)	0,07
LDL (mg/dL)	<110	120,00 ± 46,93	121,88 ± 37,97	0,92
Ácido Fólico (ng/mL)	3-17	9,49 ± 3,12	9,17 ± 3,58	0,80
Vitamina B ¹² (pg/mL)	128-648	452,22 (300,50-628,00)	447,86 (129,00-929,50)	0,66

Discussão e Conclusão

Os indivíduos participantes da presente pesquisa estavam clinicamente estáveis e os Grupos “Anticoagulação Insuficiente” e “Anticoagulação Suficiente” foram pareados para a idade, o gênero, as condições sócio-econômicas e dados antropométricos. A ocorrência de sobrepeso e de obesidade foi alta em ambos os grupos, provavelmente devido à inatividade física e à restrição de alimentos vegetais imposta pela orientação médica ou por serem condições comuns no nosso meio. Os indivíduos com anticoagulação insuficiente recebiam maior dose do medicamento e apresentavam tendência à menor ingestão de vitamina K. Não houve diferença no consumo energético, de macronutrientes, de vitaminas, de minerais e de fibras alimentares entre os grupos estudados, assim como nos dados laboratoriais.

Não há consenso na literatura sobre a classificação entre o comportamento de estabilidade ou não da atividade anticoagulante entre os indivíduos que fazem uso regular de drogas anticoagulantes orais. Sorano e colaboradores (1993) consideraram os pacientes que necessitaram mais que 20 retornos ambulatoriais por ano como tendo controle pobre da atividade anticoagulante. Lourenço e colaboradores (1997) consideraram instáveis os pacientes que necessitaram de consultas com intervalos menores do que três semanas. A variação nos valores de INR maior que 0,5 e a necessidade de mudança na dose da droga anticoagulante oral, pelo menos três vezes durante o período de seis meses, foram os critérios utilizados por Sconce e colaboradores (2005) para determinar a instabilidade dos pacientes. Em nosso meio, o intervalo entre os retornos ambulatoriais pode ter influências diversas, especialmente pela ausência de protocolos pré-definidos. Independente do intervalo entre os retornos, a análise dos valores de INR traz informação sobre o comportamento de estabilidade da atividade coagulante, visto que indivíduos que se apresentam dentro da faixa do INR esperada são aqueles onde o intervalo entre os retornos é maior. Dessa forma, no presente estudo optamos por analisar o comportamento dos

valores do INR do dia avaliação e nas nove dosagens precedentes, independente do período avaliado. Tal critério tem como vantagem o fato de minimizar os efeitos da subjetividade do médico responsável ao determinar as datas dos retornos ambulatoriais, dos aspectos relacionados à dificuldade de locomoção e transporte dos pacientes ao Hemocentro.

O efeito da ingestão diária de vitamina K na sensibilidade da droga anticoagulante oral é conhecido a partir de relatos de casos e poucos estudos clínicos. A instabilidade da anticoagulação é atribuída à ingestão elevada de grandes quantidades de alimentos vegetais (QURESHI *et al*, 1981; KEMPIN, 1983). Uma dieta com conteúdo restrito e constante de vitamina K (20-40 µg) foi capaz de aumentar de 53 para 84% as dosagens de INR para faixa terapêutica desejada. Entretanto, mesmo com quantidade extremamente restrita de ingestão de vitamina K, uma porcentagem das dosagens do INR não permaneciam na faixa terapêutica, indicando que outros fatores independentes da ingestão de vitamina K possam estar influenciando na atividade anticoagulante (SORANO *et al*, 1993). Os participantes da presente pesquisa que mantinham a anticoagulação instável ingeriam quantidades menores de vitamina K que aqueles considerados estáveis, embora sem diferença estatística. É provável que os indivíduos com anticoagulação insuficiente tenham recebido orientação dietética com o objetivo de manterem maior restrição na ingestão de alimentos ricos em vitamina K, justificando a tendência aos menores níveis de ingestão desta vitamina. Sob condições alimentares habituais, 32% dos pacientes anticoagulados apresentaram diminuição da sensibilidade à droga anticoagulante quando a ingestão de vitamina K foi maior ou igual a 250 µg/dia (LUBETSKY *et al*, 1999). No presente estudo, a ingestão de vitamina K excedeu 250 µg/dia em seis indivíduos (33,3%) com Anticoagulação Suficiente e em dois pacientes (20%) com Anticoagulação Insuficiente. Destes, a maioria dos indivíduos (80%) manteve anticoagulação insuficiente apesar da ingestão de vitamina K

em quantidades menores que aquela considerada prejudicial à sensibilidade da droga anticoagulante.

Schurgers e colaboradores (2004) avaliaram o comportamento do INR em 12 indivíduos saudáveis que ingeriam droga anticoagulante oral até atingir o valor de 2. Mantendo a dose fixa da droga anticoagulante, os indivíduos receberam suplementação de quantidades crescentes de comprimidos contendo vitamina K1 (50 a 500 µg/dia) e de alimentos com quantidades variáveis desta vitamina (103 a 1500 µg/dia). A suplementação de 150 µg/dia de vitamina K diminui os valores de INR em 25% dos voluntários. A ingestão de alimentos contendo 100 µg/dia de vitamina K não interferiu significativamente na terapia anticoagulante oral e o consumo de brócolis (700 µg de vitamina K/dia) e espinafre (1500 µg de vitamina K/dia) não foram capazes de alterar o INR, provavelmente pela interferência dos outros fatores alimentares na biodisponibilidade da vitamina no alimento. Os autores concluíram que o consumo irregular de vegetais verdes em quantidades normais poderá contribuir marginalmente para as flutuações dos valores de INR, o que vem de encontro com os achados do presente estudo.

Os estudos que avaliam a influência dos fatores alimentares na atividade anticoagulante de pacientes submetidos à terapia anticoagulante oral não valorizam o padrão de ingestão alimentar, exceto pelo consumo de vitamina K (PEDERSEN, 1991; LUBETSKY, 1999; FRANCO, 2004; SCHURGERS, 2004). No presente estudo não observamos diferenças no padrão de consumo de alimentos (número de porções/dia) ou de nutrientes (energia, macro e micronutrientes, fibras, vitaminas e minerais) entre os grupos de estudo. Houve grande variação individual nos níveis de ingestão de colesterol e é possível que o aumento da casuística determine diferença estatística entre os grupos de estudo. Habitualmente, os indivíduos que ingerem quantidades restritas de vegetais e

frutas, consomem maiores quantidades de alimentos de origem animal, ricos em colesterol. Assim, a tendência observada ao maior consumo de colesterol nos indivíduos com anticoagulação insuficiente pode ser um fenômeno associado à menor ingestão de alimentos ricos em vitamina K.

Gijbers e colaboradores (1996), estudando o efeito da composição dos alimentos na absorção da vitamina K observaram que a biodisponibilidade da vitamina K é baixa e dependente de componentes dos outros alimentos, principalmente dos lipídeos. Entretanto, comparando-se a biodisponibilidade da fitoquinona presente em vegetais crus e cozidos, como o brócolis, o espinafre e a alface, numa dieta com conteúdos variados de lipídeos (30 ou 45% do VCT). Garbers e colaboradores (1999) verificaram que não houve diferença estatística na absorção da vitamina K1 (165–214 µg), com uma grande variabilidade individual. Outras pesquisas são necessárias para quantificar as interações entre as diversas fontes e fórmulas químicas da vitamina, além de outros fatores alimentares que possam interferir na atividade anticoagulante. Recentemente, foram descritos dois relatos de casos associando o controle insuficiente da anticoagulação com a ingestão de dietas hiperprotéicas e hipoglicídicas, atribuído à maior afinidade da droga anticoagulante com a albumina plasmática (BEATTY *et al*, 2005).

A dose incorreta da varfarina, especialmente durante a fase inicial do tratamento, determina alto risco de hemorragia grave e/ou falha na prevenção do tromboembolismo. A dosagem da concentração sérica da droga anticoagulante oral poderia trazer informações referentes à aderência da ingestão do medicamento, da capacidade absorptiva e da metabolização da droga, permitindo ajustes mais precisos na sua posologia. Recentemente, tem sido mostrada uma grande variação na resposta individual à droga anticoagulante oral, devido a uma combinação de fatores, incluindo principalmente um polimorfismo no código genético de enzimas como a vitamina K epóxido redutase e a gama glutamil carboxilase

(GEISEN *et al*, 2005; WADELIUS, 2005). A variação na sensibilidade ao efeito do anticoagulante pode estar relacionada não só com a interindividualidade, mas também ser devido às diferenças entre etnias, sendo apontado o modulador genético VKORC1, complexo vitamina K epóxireductase 1 (GEISEN *et al*, 2005). Variações nos genes que codificam o (VKORC1) podem afetar a resposta à medicação e parece que mecanismos moleculares da dose/resposta do anticoagulante são regulados pela transcrição do DNA (HARRINGTON, 2005; RIEDER *et al*, 2005; STAFFORD, 2005). No futuro, a análise do genótipo dos indivíduos que necessitam da terapêutica anticoagulante oral permitirá uma projeção individualizada da dose terapêutica, desde o início do uso da varfarina.

O guia alimentar americano recomenda que adultos saudáveis tenham ingestão diária de 100 a 570 µg de vitamina K1, o que representa o consumo semanal de três copos de vegetais verde escuro (JOHNSON, 2005). É provável que a orientação alimentar com redução na ingestão de vitamina K possa ser adequada a muitos indivíduos com anticoagulação insuficiente. Entretanto, a restrição de alimentos de origem vegetal como folhosos e frutas, parece não ser adequada para todos os pacientes indistintamente, além do fato que uma quantidade constante e moderada de vitamina K não interfere com a atividade anticoagulante. Os dados obtidos indicam que é possível uma orientação alimentar que inclua alimentos de origem vegetal em quantidades moderadas para grupo de indivíduos em uso de anticoagulante oral. O consumo diário de frutas e vegetais possui um efeito protetor para as doenças cardiovasculares e a ingestão adicional de porções destes alimentos pode reduzir em até 11% o risco destas doenças (GILLMAN, 1995; DAUCHET, 2003; DAUCHET, 2005; RISSANEN, 2003; SAUVAGET, 2003).

É provável que fatores independentes da ingestão da alimentar estejam influenciando o adequado controle da atividade anticoagulante em um número considerável de indivíduos submetidos à terapia anticoagulante oral. A abordagem

dietoterápica para pacientes em uso da terapêutica anticoagulante oral deve ser individualizada e a orientação no consumo de alimentos ricos em vitamina K poderá depender do comportamento prévio dos valores de INR, após estabilização da dose terapêutica do anticoagulante. O papel da equipe multidisciplinar no acompanhamento de tais pacientes poderá interferir positivamente no controle da atividade anticoagulante, assim como nas melhores condições de alimentação e nutrição.

Resumo

INFLUÊNCIA DOS FATORES ALIMENTARES NA HEMOSTASIA DE PACIENTES SOB TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

INTRODUÇÃO: Pacientes submetidos à terapia anticoagulante oral são orientados para restringirem os alimentos de origem vegetal ricos em vitamina K, que constituem a base dietética de várias doenças concomitantes.

OBJETIVO: Determinar os fatores nutricionais que interferem no controle da atividade anticoagulante em indivíduos submetidos à terapêutica anticoagulante oral.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: De um total de 197 pacientes em uso de terapêutica anticoagulante oral, 28 voluntários participaram da pesquisa, após exclusão das mulheres em idade fértil, dos homens com idade menor que 21 anos, dos casos submetidos à ressecção intestinal, os portadores de insuficiência renal e hepática. Os pacientes foram agrupados em “Anticoagulação Insuficiente” quando mantinham níveis de INR abaixo da faixa desejada e “Anticoagulação Suficiente” se os valores de INR estavam acima do mínimo desejado. Foi realizada a avaliação antropométrica, laboratorial e da ingestão alimentar dos seis meses precedentes, pelo método de Frequência Semiquantitativa do Consumo de Alimentos. A análise estatística descritiva e comparativa foi feita no programa *Statistics 6.0*. **RESULTADOS:** Os grupos foram pareados para a idade ($51,90 \pm 7,72$ vs. $59,28 \pm 12,26$ anos), gênero, cor e condições socioeconômicas. Não houve diferença estatística na porcentagem de indivíduos que consumiam bebidas alcoólicas (40,00 vs. 22,22%), naqueles com hábito tabagista (20,00 vs. 11,11%) e nos sedentários (90,00 vs. 77,78%) entre os Grupos Anticoagulação Insuficiente e Anticoagulação Suficiente, respectivamente. Os dados antropométricos foram semelhantes e a porcentagem de indivíduos com sobrepeso/obesidade foi igualmente elevada (80,00 vs. 72,22%). A dose habitual do anticoagulante oral foi estatisticamente maior no Grupo Anticoagulação Insuficiente [5,12

(3,0-10,0) vs. 2,5 (1,1-7,5) mg/dia]. Os diversos parâmetros laboratoriais foram semelhantes, indicando que os indivíduos estavam clinicamente estáveis. Não houve diferença estatística no padrão de consumo de energia ($120,1 \pm 34,1$ vs. $145,2 \pm 46,3$ % do ideal), de proteínas ($132,4 \pm 46,4$ vs. $127,8 \pm 56,4$ % do ideal), de lipídeos ($37,0 \pm 8,1$ vs. $42,0 \pm 8,6$ % do VET), de fibras alimentares ($8,3 \pm 3,9$ vs. $9,9 \pm 5,7$ g/dia), das diversas vitaminas e minerais, incluindo a vitamina K ($164,5 \pm 73,1$ vs. $248,5 \pm 120,3$ µg/dia).

CONCLUSÕES: Entre os pacientes em uso da terapêutica anticoagulante oral, o controle insuficiente da hemostasia dentro da faixa desejada para o INR não pode ser atribuído a diferenças nos parâmetros clínicos, na antropometria, assim como no padrão de ingestão alimentar habitual. Tais dados indicam que outros fatores podem estar contribuindo para o controle inadequado da atividade anticoagulante e que a orientação dietética para restringir alimentos ricos em vitamina K pode ser imprópria.

Abstract

THE INFLUENCES OF THE ALIMENTARY FACTORS IN THE PATIENTS' HEMOSTASIS UNDER ORAL ANTICOAGULANT THERAPY

INTRODUCTION: Patients under oral anticoagulation therapy are oriented to reduce all kinds of vegetables rich in vitamin K, which can be the dietary baseline for several diseases.

PURPOSE: Determine the dietary factors that interfere with the control of the anticoagulant activity in individuals submitted to the oral anticoagulant therapeutics.

METHODS: After selecting 197 patients under oral anticoagulation therapy, 28 patients voluntary took part in the anticoagulation research, after exclusion criteria (woman in posmenopause, man under 21 years old, patients submitted to an intestinal surgery, liver and kidney disease), the patients were grouped in “Insufficient Anticoagulation” when they kept INR's below the therapeutic range and “Sufficient Anticoagulation” if INR's values were above of the wished minimum therapeutic range. Each patient were evaluated clinically, antropometric and the daily dietary intake were assessed by semiquantitative food-frequency questionnaire reporting the last six months. The descriptive and comparative statistical analysis was made in the program *Statistics 6.0*.

RESULTS: Both groups were matched for the age ($51,90 \pm 7,72$ vs. $59,28 \pm 12,26$ years), gender, color and socioeconomic status. Among alcoholics drinks (40,00 vs. 22,22%), smoking (20,00 vs. 11,11%) and in the sedentary (90,00 vs. 77,78%) there wasn't statistical difference between Insufficient Anticoagulation and Sufficient Anticoagulation, respectively. The antropometrics measures were similar and the percentage of obesity (80,00 vs. 72,22%) was equally elevated. Clinical characteristics were similar, indicating that the patients were clinically stable. The habitual dose of the oral anticoagulant was statistically higher in the patients with Insufficient Anticoagulation [5,12 (3,0-10,0) vs. 2,5

(1,1-7,5) mg/day]. There was not statistical difference in the energy consumption standard ($120,1 \pm 34,1$ vs. $145,2 \pm 46,3$ % of the ideal), of proteins ($132,4 \pm 46,4$ vs. $127,8 \pm 56,4$ % of ideal), of lipids ($37,0 \pm 8,1$ vs. $42,0 \pm 8,6$ % do VET), of dietetic fiber ($8,3 \pm 3,9$ vs. $9,9 \pm 5,7$ g/day) and of the several vitamins and minerals, including the vitamin K ($164,5 \pm 73,1$ vs. $248,5 \pm 120,3$ $\mu\text{g/day}$).

CONCLUSIONS: Among the patients in use of oral anticoagulant therapy, the insufficient control of hemostasy in desire INR range can't be attributed the difference in the clinical parameters, antropometrics measures as well as in the food intake habits. Such data indicate that other factors can be contributing for the inadequate control of the anticoagulant activity and that the dietary orientation to restrict rich food in vitamin K can be inappropriate.

Referências Bibliográficas

1. BENDICH, ADRIANNE. Physiological role of antioxidants in the immune system. **J. Dairy Science**, v.76, n. 9, p. 2789-2794, 1993.
2. BEATTY, S. J.; MEHTA, B. H.; RODIS, J. L. Decreased warfarin effect after initiation of high-protein, low-carbohydrate diets. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, p.744-747, 2005.
3. BENTLEY, R.; MEGANATHAN, R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. **Microbiol. Rev.**, v. 46, n.3, p.241-280, 1982
4. BOOTH, S. L.; CENTURELLI, M. A. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. **Nutrition Reviews**, v. 57, n. 9, p. 288-296, 1999.
5. BRIGDEN, M. Oral anticoagulant therapy practical aspects of management. **Postgraduate Medicine**. Minneapolis: McGraw-Hill, v. 99, n. 6, p. 81-102, 1996.
6. BURTON, B. T. (Ed) **Nutrição Humana**. São Paulo: McGraw-Hill, 1979. p. 107-109
7. CAMPOS, M. A. P. Fibra Dietética. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S. (Ed.). **Ciências Nutricionais**. São Paulo: Sarvier, 1998. p. 209-215.
8. CONLY, J. M.; STEIN, K. E. The absorption and bioactivity of bacterially synthesized menaquinones. **Clin. Investment. Med.**, v. 16, p. 45-57, 1993.
9. CONLY, J. M.; STEIN, K. E.; WOROBEZ, L.; RUTLEDGE-HARDING, S. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 89, n. 6, p. 915-923, 1994.
10. CUNHA, S. F. C. Guia Alimentar da Pirâmide: Experiência em Uberaba-MG. In: WORKSHOP ALIMENTAÇÃO EQUILIBRADA PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA, 1998, Florianópolis. **Anais...** p.107-114.
11. DAUCHET, L.; AMOUYEL, P.; DALLONGEVILLE, J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. **Stroke**, v. 34, p. 2355-2360, 2003.
12. DAUCHET, L.; AMOUYEL, P.; DALLONGEVILLE, J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke. **Neurology**, v. 65, p. 1193-1197, 2005.
13. DEITCHER, S. R. Terapia antiplaquetária anticoagulante e fibrinolítico. In: KASPER, D. L.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. (Ed.). **Harrison Medicina Interna**, 16^a ed. MacGrawhill, Interamericana do Brasil Ltda, 2006. cap. 103, p. 722-729.
14. DÔRES S. M. C.; PAIVA, A. S. R.; CAMPANA, A. O. Vitamina K: metabolismo e nutrição. **Rev. Nutr.**, n. 14, p. 207-218, 2001.
15. DÔRES, S. M. C., FREITAS Jr. I. F., PAIVA, S. A. R., MAFFEI, F. H. A., CAMPANA, A. O. **Estimativa da ingestão usual e fontes dietéticas de vitamina K1 em pacientes ambulatoriais**. Botucatu, 2001. Tese (Doutorado em Metabolismo e Nutrição) Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.
16. FOOD AND NUTRITION BOARD. **National Research Council**. National Academy of Science. Recommended Dietary Allowances. 10. ed. Washington: The National Academy Press, 1989.
17. FRANCO, V.; POLANCZYK, A.; CLAUSELL, N.; ROHDE, L. E. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. **Am. J. Med.**, v. 116, p. 651-656, 2004.

18. GALLOWAY, M. J.; FOGGIN, J. J.; DIXON, S. Introduction of computer assisted control of oral anticoagulation in general practice. **J Clin Pathol**, v.48, p.1144-1146, 1995.
19. GARBER, A. K.; BINKLEY, N. C., DIANE C. K; SUTTIE, J. W. Comparison of Phylloquinone Bioavailability from Food Sources or a Supplement in Human Subjects. **Journal of Nutrition**, n. 129, p. 1201-1203, 1999.
20. GEISEN, C.; MATTIAS, W.; KATJA, S.; MICHAEL, S.; LAURYNAS. DAUGELA; ERHARD SEIRIED; CLEMENS R. MÜLLER; THOMAS F. WIENKER; JOHANNES OLDENBURG. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. **Thromb Haemost.**, v. 94, p. 773-779, 2005.
21. GELEIJNSE, J. M.; VERMEER, C.; GROBBEE, D. E.; SCHURGERS, L. J.; KNAPEN, M. H. J.; VAN DER MEER, I. M.; HOFMAN, A.; WITTEMAN, J. C. M. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study. **J. Nutr.** n. 134, p. 3100-3105, 2004.
22. GIJSBERS, B. L. M. G.; KON-SIONG, J.; VERMEER, C. Effect of food composition on vitamin k absorption in human volunteers. **British Journal of Nutrition**, n. 76, p. 223-229, 1996.
23. GILLMAN, M. W.; CUPPLES, L. A.; GAGNON, D.; POSNER, B. M.; ELLISON, R. C.; CASTELLI, W. P.; WOLF, P. A. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. **Journal of American Medical Association**, v. 273, n. 14, April 12, 1995.
24. GRACIANO, M. I. G. Critérios de avaliação para classificação sócio-econômica. **Serviço social e sociedade**, v.3, p.81-103, 1980.
25. HARRIGTON, D. J; UNDERWOOD, S.; MORSE, C.; SHEARER, M. J.; TUDDENHAM, E. G.; MUMFORD, A. D. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. **Thromb Haemost.**, v. 93, n. 1, p. 23-26, 2005.
26. HIRSH, J.; FUSTER, V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. **Circulation**, v. 89, p. 1469-1480, 1994.
27. HIRSH, J.; POLLER, L. Practical dosing considerations with warfarin and optimal therapeutic range. In: POLLER, L.; HIRSH, J. **Oral Anticoagulants**. New York: Arnold, 1996. p. 167-179.
28. JELLIFFE, D. B. **The assessment of the nutritional status of the community** (with special reference to field surveys in developing regions of the world). Geneva: World Health Organ, 1966, p. 271.
29. JOHNSON, M. A. Influence of vitamin K on anticoagulant therapy depends on vitamin K status and the source and chemical forms of vitamin K. **Nutrition Reviews**, v. 63. n. 3, p. 91-97, march 2005.
30. KEMPIN, S. J. Warfarin resistance caused by brocoli. **New England Journal Medicine**, Boston: Massachusetts Medical Society, v. 308, p. 1229-1230, 1983.
31. LEGNANI, C.; PALARETI, G. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic pharmacodynamic considerations. **Clin. Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Relationship**, v. 30, n. 4, p. 300-313, 1996.
32. LEHNINGER, A. L. Lipídeos. In: LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. (Ed). **Princípios de bioquímica**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p.1917-1986.
33. LOELIGER, E. A. Laboratory control, optical therapeutic ranges and therapeutic control in oral anticoagulation. **Acta Haematol.**, v. 74, p. 125-131, 1985.
34. LOURENÇO, D. M.; ALVES, E. C. Controle laboratorial da anticoagulação oral. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, v. 41, p. 103-108, 1994.

35. LOURENÇO, D. M.; LOPES, L. H. C.; VIGNAL, C. V.; MORELLI, V. M. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. **Arq. Bras. de Cardiologia**, v. 68, n. 5, p. 353-356, 1997.
36. LUBETSKY, A. et al. Vitamin k intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. **Thromb. Haemost.**, v. 81, p. 396-399, 1999.
37. MARCUS, R.; COULSTON, A. M. Fat soluble vitamins A, K and E. In: HARDMAN, J. G. et al. (Ed.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9. ed. New York: Mac Graw-Hill, 1996. p. 1573-1590.
38. MARGETTS, B. M.; CADE JE, O. C. Comparison of a food frequency questionnaire with a diet record. **Int. J. Epidemiol.**, v. 18, n. 4, p. 868-873, 1989.
39. MAYES, P. A. Estrutura e função das vitaminas lipossolúveis In: MURRAY, R. K. et al. **Harper: Bioquímica**. 7. ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 603-605.
40. MAYRUS, P. W.; GEORGE J. B.; MILETICH, J. P.; TOLLEFSEN, D. M. Anticoagulant, thrombolytic and antiphatelet drugs. In: HARDMAN, J. G.; LEE, E. L.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. (Ed.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9. ed. New York: Mac Graw-Hill, 1996. p. 1341-1359.
41. MIALE, J. B. Hemostasis and blood coagulation. In: (Ed.). **Laboratory Medicine Hematology**. 5. ed. Saint Louis: Mosby Company, 1977. p. 883-985.
42. MOURÃO, D. M.; SALES, N. S. DE; COELHO, S. B.; SANTANA, H. M. P. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 4, Campinas, 2005.
43. NEPA (NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO), Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos, Unicamp, Campinas, 2004.
44. OLSON, R. E. Vitamin K. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M. (Ed.). **Modern Nutrition in Health and Disease**. 8. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. p. 342-358.
45. OLSON, R. E. The Function and Metabolism of Vitamin K. **Annual Rev. Nutr.**, n. 4, p. 281-337, 1984.
46. OMS. CID 10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. São Paulo: Editora Universidade de São Paulo, 2000.
47. PAIVA, S. A.; SEPE, T.E.; BOOTH, S. L.; CAMILO, M. E.; O'BRIEN, M. E.; DAVIDSON, K. W.; SADOWSKI, J. A.; RUSSELL, R. M. Interaction between vitamin K nutriture and bacterial overgrowth in hypochlorhydria induced by omeprazole. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 68, p. 699-704, 1998.
48. PEDERSEN, F. M; HÁMBERG, O.; HESS, K.; OVESEN, I. The effect of dietary vitamin k on warfarin-unduced anticoagulation. **Journal of Internal Medicine**, v. 229, p. 517-520, 1991.
49. POLLER, L; HIRSH, J. Laboratory monitoring of anticoagulants. (Ed.). In: POLLER, L.; HIRSH, J. **Oral Anticoagulants**. New York: Arnold, 1996. p. 49-64.
50. QUICK, A. J.; STANLEY-BROWN, M.; BANCROFT, F. W. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. **Am. Journal Med. Sci.**, v. 190, p. 601-611, 1935.
51. QURESHI, G. D.; REINDERS, T. P.; SWINT, J. J.; SLATE, M. B. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. **Arch. Int. Med.**, v. 141 p. 507-509, 1981.
52. RAND, M.; MURRAY, R. K. Proteínas plasmáticas, imunoglobulinas e coagulação sangüínea. In: MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; MAYES, P. A.; RODWELL, V. W. (Ed.). **Harper: Bioquímica**. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 737-761.

53. RIEDER, M. J.; REINER, A. P.; GAGE, B. F.; NICKERSON, D. A.; EBY, C. S.; McLEOD, H. L.; BLOUGH, D. K.; TUHMMEL, K., E.; VEENSTRA, D. L.; RETTIE, A. E. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, p. 2285-2293, 2005.
54. RISSANEN, T. H.; VOUTILAINEN, S.; VIRTANEN, J. K.; VENHO, B.; VANHARANTA, M.; MURSU, J.; SALONEN, J. T. Low Intake of Fruits, Berries and Vegetables Is Associated with Excess Mortality in Men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. **J. Nutr.**, n. 133, p. 199-204, 2003.
55. ROMBEAU, J. L.; CALDWELL, M. D.; FORLAW, L.; GUENTER, P. A. **Atlas of nutritional support techniques**. Boston: Bittle Brown, 1989, p. 331.
56. RONCADA, M. J. Vitaminas Lipossolúveis In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S. (Ed.). **Ciências Nutricionais**. São Paulo: Sarvier; p. 167-189, 1998.
57. SADOWSKI, J. A.; BOOTH, S. L.; MANN, K. G.; MALHOTRA, O. P.; BOVILL, E. G. Structure and mechanism of activation of vitamin K antagonism. In: POLLER, L.; HIRSH, J. **Oral Anticoagulants**. New York: Arnold, 1996. p. 9-29.
58. SAUVAGET, C.; NAGANO, J.; ALLEN, N.; KODAMA, K. Vegetable and Fruit Intake and Stroke Mortality in the Hiroshima/Nagasaki. **Stroke**. v. 34, p. 2355-2360, 2003.
59. SCHURGERS, L. J.; SHEARER, M. J.; HAMULYAK, K.; STOCKLIN, E.; VERMEER, C. Effect of vitamin k intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in health subjects. **The American Society of Hematology**, v. 104, p. 2682-2689, 2004.
60. SCONCE, E.; KHAN, T.; MASON, J.; NOBLE, F.; WYNNE, H.; KAMALI, F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin k compared to patients with stable control of anticoagulation. **Thromb. Haemost.**, v. 93, p. 872-875, 2005.
61. SORANO, G. G.; BIOND, G.; CONTI, M.; MAMELI, G.; LICHERI, D.; MARONGIU, F. Controlled vitamin k content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. **Haemostasis**, v. 23, p. 77-82, 1993.
62. STAFFORD, D. W. The vitamin K cycle. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford: Blackwell Pub., v. 3, n. 8, p. 1873-1878, 2005.
63. STULTS, B. M.; DERE, W. H.; CAINE, T. H. Long-term anticoagulation. Indications and management. **Western J. Med.**, v. 151, p. 414-429, 1989.
64. THE FOOD GUIDE PYRAMID, (1992) U. S. Department of Agriculture, Human Nutrition Information Service, Home and Garden Bulletin, No. 252, Washington, D. C.
65. US NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (USA). Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington D.C.: **National Academy Press** (A report on the antioxidants and related compounds. Subcommittees on Upper Reference Intake Levels of Nutrients and Interpretation of Uses of Dietary Reference Intakes and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board). 2000. p. 506.
66. WADELIUS M.; CHEN L.; DOWNES K.; GHORI J.; HUNT, S.; ERIKSSON, N.; WALLERMAN, O.; MELHUS, H.; WADELIUS, C.; BENTLEY, D.; DELOUKAS, P. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 5, p. 262-270, 2005.

67. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO (Reports of WHO), 1998.

Anexos

Anexo 1

6/6



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA DO TRIÂNGULO MINEIRO - Uberaba-MG
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP



Parecer Consubstanciado
PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS

IDENTIFICAÇÃO

TÍTULO DO PROJETO: INFLUÊNCIA DOS FATORES ALIMENTARES NA HEMOSTASIA DE PACIENTES SOB TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Selma Freire de Carvalho da Cunha

INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA: FMTM

DATA DE ENTRADA NO CEP/FMTM: 05/07/2004

PROTOCOLO CEP/FMTM: 497

ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS
 Não há risco previsto, exceto o desconforto decorrente da coleta de sangue para as dosagens laboratoriais. Para minimizar tal desconforto, este procedimento será realizado por profissionais treinados, com técnicas previamente padronizadas. O pesquisador se compromete a manter sigilo sobre as informações obtidas. Para evitar a perda de confidencialidade, os participantes serão identificados por números.

RETORNO DE BENEFÍCIOS PARA O SUJEITO E/OU PARA A COMUNIDADE
 Os voluntários da pesquisa, assim como outros pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais poderão ser beneficiados com os conhecimentos adquiridos nesta pesquisa.

ADEQUAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO E FORMA DE OBTÊ-LO
 O termo de consentimento e de esclarecimento estão claros e adequados. O termo de consentimento livre e esclarecido será obtido na ocasião do primeiro contato com os pacientes submetidos à terapia anti-coagulante, pela pós-graduanda Sílvia Cristina Beozzo de Andrade.

INFORMAÇÃO ADEQUADA QUANTO AO FINANCIAMENTO
 O pesquisador receberá apenas o salário de professor da FMTM.

PARECER DO CEP
APROVADO

(O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início do processo).

DATA DA REUNIÃO
 03/09/2004



Virgínia Resende Silva Weffort
Relator



João Batista Ribeiro
Coordenador

Avenida Frei Paulino, 30 - 2º andar - CEA - Abadia - 38025-180-Uberaba-MG - Telefax (0**34)3318-5854
 E mail cep@prodepe.fmtm.br

Anexo 2
TERMO DE ESCLARECIMENTO

Muitas pessoas fazem uso de anticoagulantes orais para controle do tempo de coagulação sanguínea e isso pode ser influenciado por alguns fatores alimentares. Por isso, você está sendo convidado a participar do estudo “Influência dos fatores alimentares no tempo de coagulação sanguínea em pacientes sob terapia anticoagulante oral”. Sua participação é importante, pois a partir de estudos como este será possível uma orientação mais específica para pessoas que recebem a terapêutica anticoagulante. O objetivo deste estudo é identificar os níveis de ingestão de vitamina K que atendam às necessidades nutricionais e que não interfiram com o controle da atividade anticoagulante. Caso você participe, serão feitas perguntas sobre sua alimentação habitual; não será feito nenhum procedimento que lhe traga qualquer desconforto ou risco à sua vida, mas você poderá ter algum desconforto quando receber uma picada para a coleta do sangue do seu braço, conforme você já tem feito no seu acompanhamento de rotina no Hemocentro Regional de Uberaba. Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não será divulgado para outras pessoas, pois você será identificado com um número ou com uma letra.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

Uberaba,/...../.....

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Documento de identidade

Sílvia Cristina Beozzo J. de Andrade
(Pesquisadora)

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o Comitê Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, pelo telefone 3318-5854.



Anexo 3

**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
DE PACIENTES SUBMETIDOS À
TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE**

Data da avaliação: ___/___/200__

Nome: _____		RG: _____	
Idade: _____	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Cor: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Não-Branco	Data de nasc: / /
Profissão: _____		Estado	civil: _____
Tel: _____			
Endereço: _____			
Bairro: _____			

Valores de INR no último trimestre

/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

Intercorrências hemorrágicas no último trimestre

MEDICAMENTOS EM USO

a) **Anticoagulante:** (nome, apresentação, posologia):

b) que potencializam o efeito anti-coagulante

- Salicilatos
- Clofibrato
- Cefalosporina
- Cloranfenicol
- Sulfoniluréias
- Fenilbutazona
- Acetaminofen

c) que diminuem o efeito anti-coagulante

- Fenobarbital
- Diuréticos
- Cardiotônicos
- Corticoesteróides
- Estrogênios

d) Outros medicamentos:

.....
.....

Diagnósticos

a) Doenças de base: _____

b) Controle da atividade anticoagulante

bom moderado ruim oscilante

c) Nutricional:

Baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$)

Sobrepeso ($25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$)

Eutrófico ($19 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$)

Obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Padrão de frequência de consumo de alimentos (marque com um x nos espaços correspondentes)

GRUPO DE ALIMENTOS	TAMANHO DA PORÇÃO	Diário						Semanal						Mensal			Escore	
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3		
Arroz																		
Feijão																		
Macarrão																		
Pão																		
Rosca																		
Bolacha																		
Biscoito																		
Polenta/Angu																		
F. milho/mandioca																		
Mandioca																		
Farinha de trigo																		
Batata																		
Trigo																		
Aveia																		
Cará/Inhame																		
Milho																		
Banana																		
Maçã																		
Laranja/mixirica																		
Pêssego																		
Morango																		
Uva																		
Mamão																		
Melancia																		
Melão																		
Abacaxi																		
Suco de frutas																		
Vagem																		
Brócolis																		
Abóbora																		
Cenoura																		
Couve flor																		
Tomate																		
Ervilha																		
Nabo																		
Pimenta																		
Alface																		
Espinafre																		
Repolho																		

Avaliação laboratorial do estado nutricional

Glicemia	Prot. Totais	Hb
Na+	Albumina	VCM
K+	Prot. C reat.	Leucócito.
Ca ⁺⁺	Ig A	Linfócito
Mg ⁺⁺	Ig M	Uréia
P+	Ig G	Creatinina
Fe sérico	C ₃	TGP
TIBC	C ₄	Plaquetas
Ferritina	Ácido urico	Colesterol
VHS	FA	Triglicérides
Fibrinogênio	α1 glicoproteína	

ANEXO 4 - AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

1 – Situação Econômica da Família

Faixa salarial	Pontos
1 – acima de 24 SM (muito/rica)	10 ()
2 – entre 16 e 24 SM (rica)	7 ()
3 – entre 08 e 16 SM (média)	5 ()
4 – entre 04 e 08 SM (remediada-média)	3 ()
5 – entre 02 e 04 SM (remediada)	1 ()
6 – abaixo de 02 SM (pobre)	0 ()

2 - Número de Membros da Família

Número de Membros	Pontos
1 a 2	8 ()
3 a 4	5 ()
5 a 7	3 ()
acima de 7	0 ()

3 - Grau de Instrução dos Chefes

Nível	Pontos
Superior completo	8 ()
Superior incompleto	7 ()
Colegial completo	6 ()
Colegial incompleto	5 ()
Ginasial completo	4 ()
Ginasial incompleto	3 ()
Primário completo	2 ()
Primário incompleto	1 ()
Analfabeto e Semi-alfabetizado	0 ()

4 - Habitação

Habitação	Pontos
Casa própria	4 a 8 ()
Residência compromissada	4 a 6 ()
Casa cedida por benefício	3 a 5 ()
Casa alugada	2 a 6 ()
Casa cedida por necessidade	2 ()

5 - Profissão do Chefe

Profissão	Pontos
1 – grandes industrial, comerciante, fazendeiro, empresário	10 ()
2 – profissional liberal, oficial, funcionário de nível superior	7 ()
3 - médio industrial, comerciante, agricultor, empresário, profissional de nível médio e/ou técnico, médio funcionário	5 ()
4 - funcionário ou empregado de nível inferior (empregado burocrático e outros), mestre oficial, pequeno comerciante e pequeno agricultor (autônomo)	3 ()
5 - pequeno funcionário ou trabalhador; operário, trabalhador rural, suboficial e outros	2 ()
6 – subemprego: trabalhador volante ou ambulante (rural, etc)	0 ()

6 - Sistema de Pontos para Classificação Sócio-Econômica

Pontos	Classe sócio-econômica	Código	Intervalo
0 a 5	Classe Baixa Inferior	BI	5 ()
6 a 11	Classe Baixa Superior	BS	5 ()
12 a 20	Classe Média Inferior	MI	8 ()
21 a 29	Classe Média	M	8 ()
30 a 38	Classe Média Superior	MS	8 ()
39 ac.	Classe Alta	A	/ ()

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)