

Uso *off-label* da vitamina K injetável em pacientes internados em um hospital universitário

Off-label use of injectable vitamin K in a university hospital

Bárbara Gomes¹

Farmacêutica, Especialista em Saúde do Adulto com ênfase em Doenças Cardiovasculares, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA.

Regina Santos

Farmacêutica, Doutora, Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA.

Lúcia Noblat

Farmacêutica, Doutora, Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA.

Resumo: *Introdução:* A Vitamina K age no organismo promovendo a síntese dos fatores de coagulação podendo ser administrada por via diferentes vias. No Brasil, existem disponíveis apenas apresentações para administração por via parenteral. *Objetivo:* Descrever o uso por via oral da solução injetável da vitamina K em pacientes hospitalizados. *Método:* Estudo observacional, retrospectivo realizado em um hospital terciário no período de janeiro 2014 a julho de 2016. *Resultados:* Dos 54 pacientes, 31 (57%) utilizaram a vitamina K para reverter o efeito da varfarina e 23 (43%) pacientes utilizaram para um motivo diferente. Dez (32%) apresentavam RNI > 10, treze (42%) apresentavam RNI entre 10 e 4,5, cinco (16%) apresentam RNI entre 4,5 e 3. Três (10%) apresentavam RNI entre 2-3 e apenas 1 paciente apresentava RNI inferior a 2. Após a utilização da vitamina K, vinte pacientes (64%) apresentaram RNI subterapêutico. Os 23 (43%) pacientes que utilizaram a vitamina por outro motivo, a faixa de RNI antes da utilização variou entre 7,18 e 1,31, sendo que 10 (43%) apresentavam RNI entre 7,18 e 2 e os 13 (57%) restantes apresentavam RNI inferior a 2. *Conclusão:* A administração da vitamina K por via oral foi bem tolerada, porém houve divergências com relação à recomendações de doses e indicações encontradas na literatura.

Palavras-chave: Vitamina K; Fitomenadiona; Uso oral; Uso *off-label*.

Abstract: *Introduction:* Vitamin K acts in the body promoting the synthesis of coagulation factors and can be administered by different routes. In Brazil, only presentations for parenteral administration are available. *Objective:* To describe the oral use of the injectable solution of vitamin K in hospitalized patients. *Method:* Observational, retrospective study performed in a tertiary hospital from January 2014 to July 2016. *Results:* Of the 54 patients, 31 (57%) used vitamin K to reverse the effect of warfarin, and 23 (43%) patients used it for a different reason. Ten (32%) had INR > 10, thirteen (42%) had INRs between 10 and 4.5, five (16%) had INR between 4.5 and 3. Three (10%) had INR between 2-3 and only one patient had INR less than 2. After the use of Vitamin K, twenty (64%) had subtherapeutic INR. The 23 (43%) patients who used the vitamin other motif, the INR before use ranged from 7.18 to 1.31, and 10 (43%) had INR between 7.18 and 2 and thirteen (57%) had INR of less than 2. *Conclusion:* Administration of oral vitamin K was well tolerated, but there were differences regarding dose recommendations and indications found in the literature.

Keywords: Vitamin K; Phytonadione; Oral use; Off-label use.

¹ bsaldanagomes@gmail.com

Introdução

A Vitamina K é tida como um grupo de substâncias, dispersas na natureza, que apresentam uma atividade biológica similar.¹ Ela é essencial para o processo de coagulação sanguínea, porque é um cofator para a síntese pós-ribossômica de fatores de coagulação II, VII, IX e X. A fitonadiona é o metabólito ativo com efeito terapêutico prolongado.^{2,3} A fitomenadiona (vitamina K1) é encontrada em plantas e é a única vitamina K natural disponível para uso terapêutico.⁴

Seu uso está indicado para tratamento de hemorragia ou risco de hemorragia por hipoprotrombinemia grave, ou seja, insuficiência dos fatores de coagulação II, VII, IX, X; para profilaxia e tratamento de doença hemorrágica no neonato, e para reversão de anticoagulação excessiva em pacientes em uso de anticoagulantes antagonistas de vitamina K.^{3,5,6} Também está indicada para hipoprotrombinemia secundária resultante de deficiência na absorção ou na síntese de vitamina K como em doenças do aparelho gastrointestinal.^{5,6}

A vitamina K pode ser absorvida por via oral ou parenteral, sendo necessária a presença de bile para a absorção oral.² O metabolismo é hepático e a excreção se dá pela urina e fezes. O início de sua ação para aumentar os fatores de coagulação, por via oral, se dá entre 6-10 horas e, por via intravenosa, entre 1-2 horas. Os valores da Razão Normatizada Internacional (RNI) retornam ao normal entre 24-48 horas, quando da administração por via oral, e entre 12-14 horas, quando por via intravenosa.^{3,6}

A vitamina K pode ser administrada por via intravenosa (IV), subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou oral (VO).^{3,6,7} A administração por via oral da vitamina K é efetiva e tem, como vantagem, ser mais segura e conveniente que a via parenteral.⁷

No Brasil, estão disponíveis, atualmente, apenas apresentações por via parenteral da vitamina K em monoterapia, sendo que o Kanakion® MM solução injetável 2mg/0,2mL é a única apresentação registrada que permite o uso por via oral, além do uso por via intravenosa e intramuscular. Todas as outras apresentações disponíveis no mercado (Eskavit®, Kavita®, Vikatron®, Vita K®, Menadion®) são de uso por via intramuscular, intravenoso ou subcutâ-

neo, não constando em bula qualquer informação quanto ao uso oral dessas apresentações.⁸

Cada medicamento registrado no Brasil recebe aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uma ou mais indicações que são as respaldadas pela Agência, as quais passam a constar na sua bula. Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação, isso não implica que essa seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela: outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, e que, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula.⁹

Quando a utilização do medicamento difere das condições contidas em bula, caracteriza-se o uso *off-label* desde medicamento. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.¹⁰

As indicações de uso *off-label* se caracterizam como situações em que se avalia a segurança e a não inocuidade do produto, propiciando a liberação para a utilização, porém este uso difere do contido em registro na agência regulatória.¹¹

Existem situações onde a alternativa medicamentosa disponível para uso não atende às necessidades identificadas no cuidado assistencial, utilizando-se, muitas vezes, de forma não contemplada em bula. Nesse contexto, foi observada a prescrição de administração por via oral da vitamina K da apresentação injetável intramuscular, em um hospital universitário.

Considerando que a bula não faz referência ao uso por via oral dessa apresentação nem há registro para sua administração por tal via na agência reguladora, caracteriza-se, assim, o uso *off-label* desse medicamento. Assim o objetivo deste estudo foi descrever o uso da vitamina K solução injetável por via oral e a evolução clínica dos pacientes internados em um hospital universitário.

Método

Tipo de estudo

Estudo observacional descritivo, retrospectivo do tipo longitudinal realizado no período de janeiro de 2014 a julho de 2016.

Variável independente: Uso oral da vitamina K solução injetável.

Variável dependente: Pacientes internados em um hospital universitário.

Fonte de dados

A identificação dos pacientes foi realizada por meio da análise do Registro de Dispensação da vitamina K, obtido por meio do sistema de gestão hospitalar SMART®.

Caracterização do local de estudo

O Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) é órgão estruturante da Universidade Federal da Bahia (UFBA), integra a rede de atenção à saúde do Sistema Único de Saúde e tem, como característica principal, a assistência de média e alta complexidade.

População

Participaram desse estudo os pacientes, de ambos os sexos, admitidos nas unidades hospitalares de internamento do HUPES.

Critério de inclusão

Pacientes com registro de dispensação da vitamina K injetável, durante a hospitalização no HUPES no período do estudo;

Critérios de exclusão

- Paciente com registro de uso da vitamina K por outra via diferente da via oral durante a hospitalização no HUPES;
- Pacientes com registro de dispensação da vitamina K injetável com ausência de internamento no HUPES;
- Paciente com indisponibilidade de exame de RNI antes da administração da vitamina K;

Análise de dados

As informações presentes nos prontuários dos pacientes selecionados foram coletadas utilizando um formulário específico, criado na plataforma

Google Drive®. Foram obtidas informações relacionadas a dados sociodemográficos (idade, sexo e cor) e doenças de base, listadas as indicações clínicas para utilização da vitamina K. Foram analisados os dados das prescrições da vitamina K como dose utilizada e dias de uso da vitamina K, e foram registrados os valores do exame de RNI prévios e após a utilização da vitamina K. Os valores de normalidade do RNI foram considerados de 0,9-1,2.¹²

Para análise dos dados, foi utilizada a estatística descritiva e sumarizados com análises de Frequência Absoluta, Frequência Relativa, e Razão de Frequências. A medida de tendência central utilizada foi a Média e medida de dispersão utilizada foi o Desvio Padrão. O programa utilizado para o cálculo dos dados foi o Microsoft Excel®.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES e recebeu o número CAAE: 62742416.2.0000.0049.

Resultados

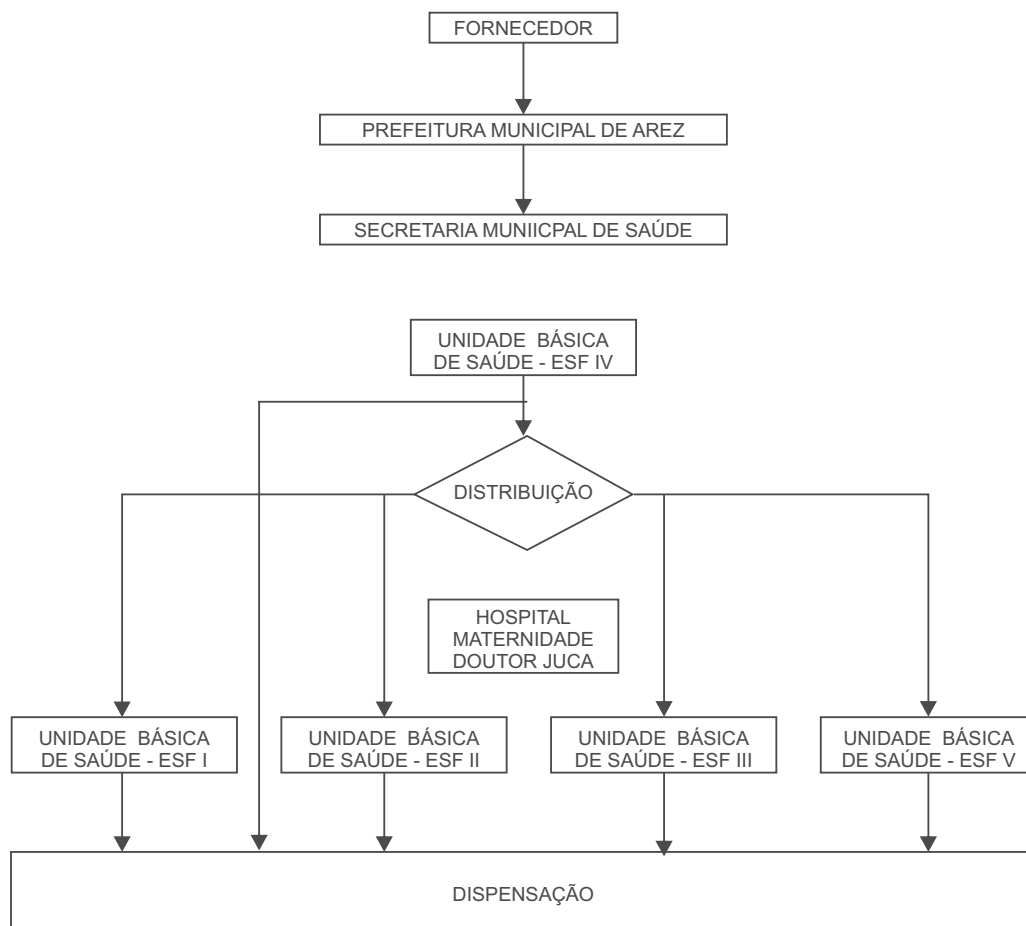
No período de janeiro de 2014 a julho de 2016, foi identificado um total de 476 pacientes com registro de dispensação de vitamina K solução injetável. Nesse período, as duas apresentações disponíveis no hospital eram, ambas, soluções injetáveis não micelares Kavit® e Eskavit®. Dos pacientes analisados, 54 (11%) pacientes preencheram os critérios de inclusão e exclusão, conforme demonstrado no Fluxograma 1.

As características sociodemográficas, motivo de internamento e doenças de base da população do estudo estão representadas na Tabela 1.

Destes, 25 (46%) pacientes era do sexo feminino e 29 (54%) pacientes do sexo masculino. A maioria dos pacientes incluídos (42 pacientes – 78%) possuía cor parda, seguido de 7 (13%) declarados brancos e 5 (9%) declarados negros.

Os motivos de internamento dos pacientes incluídos no estudo e as doenças de base identificadas foram listadas na Tabela 1. Dos pacientes analisados, 53(98%) apresentavam algum tipo de comorbidades, a mais frequente das quais foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

Fluxograma 1. Composição da amostra do estudo.



Os motivos para a utilização da vitamina K foram agrupados em quatro categorias: reversão do efeito de antagonista de vitamina K – AVK; paciente hepatopata com RNI alterado; RNI alterado em um paciente com sangramento ativo, e RNI alterado. (Gráfico 1).

Dos 54 pacientes do estudo, 31 (57%) estavam em uso de varfarina e 23 (43%) não utilizaram anticoagulante antagonista de vitamina K.

Para avaliação do comportamento do RNI foi levado em consideração o tempo de resposta após administração da vitamina K. Assim, foram registrados valores de RNI no dia da administração da vitamina K (RNI mais próximo disponível antes da administração) e os valores de RNI encontrados após 24 horas da administração da vitamina K. Considerando a variação de RNI após a utilização da vitamina K esses dois grupos foram analisados separadamente. (Gráfico 2).

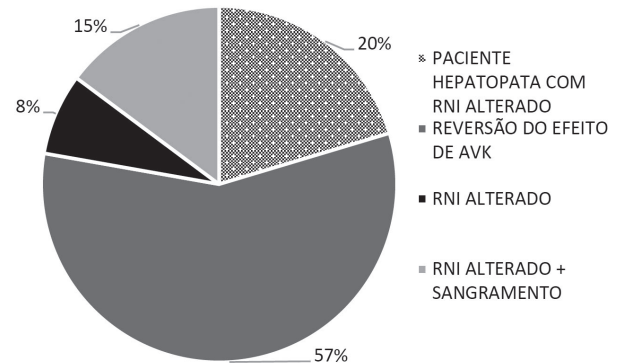
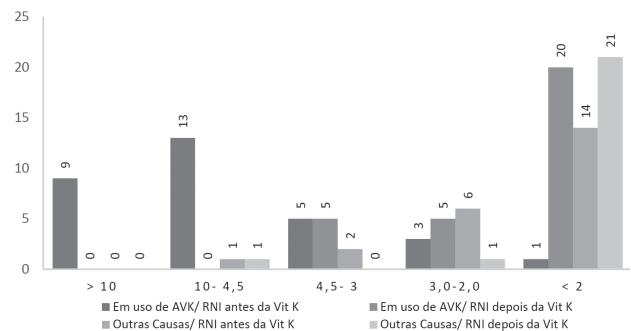
Dos 31 pacientes que fizeram uso da vitamina K para reverter efeito da varfarina, o RNI variou entre superior a 10 e 1,98. Desses pacientes, 9(32%) apresentavam RNI > 10, 13(42%) apresentavam RNI entre 10 e 4,5, 5(16%) apresentam RNI entre 4,5 e 3. RNI entre 2-3 foi identificado em 3(10%) pacientes e apenas um paciente apresentava RNI inferior a 2.

Destes 31, apenas 6(19%) utilizaram a vitamina K por mais de um dia; os outros 25(81%) fizeram apenas uma dose de vitamina K. Com relação às doses utilizadas, 2 pacientes utilizaram a dose de 20mg e 3 pacientes utilizaram a dose de 5 mg. Os 26(84%) pacientes restantes fizeram a dose de 10mg. Após a utilização da vitamina K, a faixa de RNI variou entre 4,18 e 1,17, sendo que, dos 31 pacientes, 5(16%) apresentaram RNI entre 4,18 e 3,5; 5(16%) apresentaram RNI entre 2 e 3, e 20(64%) apresentaram RNI subterapêutico (abaixo de 2).

Tabela 1. Características da população do estudo

<i>Característica</i>	
Idade – em anos	52±18
Sexo feminino – n(%)	25(46%)
<i>Cor – n(%)</i>	
Parda	42(78%)
Branca	7(13%)
Negra	5(9%)
<i>Motivo de internamento – n(%)</i>	
C ¹ descompensada	10 (18%)
Discrasia sanguínea	7 (13%)
Sida ²	7 (13%)
Hepatopatia descompensada	6 (11%)
Investigação diagnóstica	5 (9%)
Tratamento oncológico	5 (9%)
Sepse	3 (6%)
Troca valvar	3 (6%)
Infecção bacteriana	2 (4%)
Implante de dispositivo cardíaco	2 (4%)
Outros	4 (7%)
<i>Doença de base – n(%)</i>	
Insuficiência cardíaca	17 (31%)
Doença oncológica	12 (22%)
HIV	7 (13%)
Doença hepática	6 (11%)
Doença renal	4 (7%)
TEV ³	3 (6%)
Fibrilação atrial ⁴	1 (2%)
Neuropatia	1 (2%)
<i>Comorbidades – n(%)</i>	
HAS	18(33%)
Fibrilação atrial	15 (28%)
Doença renal	10(18%)
Hepatopatia	10(18%)
Diabetes mellitus tipo II (DMII)	8(15%)
Chagas	7(13%)
TEV ³	7(13%)
Cardiopatia reumática	5(9%)
Prótese valvular metálica	5(9%)
Doença oncológica	4(7%)
Valvulopatia	4(7%)
AVCi ⁴	3(6%)
Dislipidemia	2(4%)

1- Insuficiência cardíaca; 2- Síndrome da imunodeficiência adquirida; 3- Tromboembolismo venoso; 4- Acidente vascular cerebral isquêmico.

Gráfico1. Motivo para utilização da vitamina K**Gráfico 2.** RNI antes e após a utilização da vitamina K por motivo de uso

Os 23(43%) pacientes que utilizaram a vitamina K para um motivo diferente da reversão do efeito de anticoagulante apresentaram valores de RNI antes da utilização da vitamina K variando entre 7,18 e 1,31, sendo que 10(43%) apresentavam RNI entre 7,18 e 2 e os 13(57%) restantes apresentavam RNI inferior a 2.

Destes 23 pacientes, apenas 4(17%) utilizaram a vitamina K por 1 dia. Os 19(83%) restantes utilizaram a vitamina K por 2 dias ou mais. Todos os 23 pacientes fizeram uso da dose de 10mg de vitamina K. Apenas um paciente não se enquadrava nesse padrão, visto que apresentava RNI prévio de 7,18, porém era portador de hepatopatia grave descompensada não responsiva às medidas. Durante todo tratamento com vitamina K o RNI manteve-se com pouca alteração, variando entre 7,18- 7,78.

Dos 54 pacientes, 7(13%) fizeram uso de algum hemocomponente e/ou medicamento que poderia interferir no valor do RNI.

Não foram identificados eventos adversos relacionados ao uso, por via oral, da vitamina K na apresentação para uso por parenteral nos prontuários dos pacientes avaliados, bem como no banco de dados do Centro de Farmacovigilância do HUPES.

Discussão

Neste estudo, a maioria dos pacientes (57%) estava em uso de anticoagulante antagonista de vitamina K, especialmente varfarina. Considerando as indicações e doses da vitamina K da diretriz do *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2012 e 2008, percebe-se que, de forma geral, as doses de vitamina K utilizadas para ajuste do RNI foram diferentes da recomendação. Para aqueles 9 pacientes com RNI acima do terapêutico, porém menor que 4,5, não seria necessário a administração de vitamina K, apenas a suspensão da dose da varfarina e sua reintrodução quando o RNI retornasse aos níveis terapêuticos.¹³

Já os 13 pacientes com RNI entre 4,5 e 10 também tiveram condutas diferentes do previsto na AACCP, visto que utilizaram, a grande maioria, a dose de 10 mg de vitamina K, o dobro do recomendado. Com relação aos pacientes com RNI acima de 10 com ou sem sangramento, as condutas foram compatíveis com a recomendação, muitas vezes utilizando a vitamina K por mais de um dia. Por conta dessa dose maior da vitamina K encontrada nos pacientes com RNI entre 4,5 e 10 deste estudo, foi observado um efeito de correção excessiva do RNI após a utilização da vitamina K, sendo encontrado em 20(64%) pacientes um RNI menor que 2,0, considerado subterapêutico para todas as indicações.

Essa correção excessiva do RNI está descrita na literatura, sendo dose dependente (quanto maior a dose, maior o efeito de redução do RNI), e deve ser evitada considerando que aumenta o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos e efeito de “resistência” à varfarina, que se caracteriza pelo aumento o tempo ou dose de varfarina necessária para atingir novamente um RNI terapêutico.^{14,15}

Para aqueles pacientes que não estavam em uso de anticoagulante antagonista de vitamina K, as indicações de uso são controversas, especialmente no grupo de hepatopatas com alteração de RNI, visto que a literatura mostra que não há benefício na redução do RNI ou redução de eventos hemorrágicos em pacientes cirrose hepática estabelecida.^{16,17,18}

O perfil de pacientes identificado nesse estudo com hepatopatia diagnosticada variou entre doença crônica parenquimatosa do fígado (DCPF)

de diversas causas a hepatomegalia a esclarecer e leishmaniose visceral. Porém a grande maioria, 9(82%) dos 11 pacientes, apresentavam DCPF como diagnóstico confirmado. Assim, considerando os valores de RNI encontrados, variando entre 7,02-1,31, antes da administração da vitamina K, e 7,78-1,15, após a administração da vitamina K, com média de RNI variando de 2,20 para 2,13, observa-se uma alteração absoluta de 0,07 nos valores de RNI, equivalente a 3% de redução nos valores de RNI, valor menor que 10%, mínima redução efetiva do RNI, achado condizente com a literatura.^{16,17,18}

Já para os pacientes sem hepatopatia diagnosticada com RNI alterado e sangramento ativo ou não, foi observado que, na sua maioria, eram pacientes oncológicos e pacientes com SIDA, demonstrando uma maior gravidade no perfil desses pacientes. Também foi observada nesse grupo a maior frequência de utilização de hemoderivados e medicamentos como ácido tranexâmico. Nessa população o RNI variou entre 4,1-1,46 antes da administração da vitamina K e 2,44-0,97 após a administração da vitamina K.

A média variou de 2,12 para 1,45 com redução geral de 0,67 (31%) nos valores de RNI. Esses pacientes poderiam se enquadrar em casos de hipovitaminose ou deficiência de vitamina K clinicamente significativa como em situações de má absorção de vitaminas lipossolúveis secundárias a icterícia obstrutiva ou com a má absorção causada por doenças intrínsecas do intestino delgado. Porém por se tratar de um estudo retrospectivo, a análise fica limitada às informações disponíveis no prontuário, não tendo então mais dados que auxiliem a avaliação da indicação de uso da vitamina K nesses pacientes.¹⁹

As apresentações para uso injetável registradas no Brasil podem ser agrupadas em dois grandes grupos de formulações: as soluções injetáveis presentes nas formulações Eskavit®, Kavite®, e a formulação “micelas mistas”, presente nas apresentações Kanakion® MM. Os estudos que analisaram as formulações de vitamina K, de forma geral, citam as apresentações como comprimidos e cápsulas para administração por via oral ou a utilização do Kanakion® MM.^{20,21,22,23}

O Kanakion® MM é preparado com a lecitina fosfolipídica e o ácido glicólico bile-sal, e os estudos mostraram que esta solução de “micela mista” tem

maior confiabilidade de absorção em recém-nascidos normais quando realizados por via oral que as soluções injetáveis comumente empregadas.²³ Por outro lado, a via de metabolização da vitamina K mostra que, em indivíduos sem alterações na secreção de ácidos biliares, ocorre a formação endógena de micelas, permitindo assim que ocorra a absorção da vitamina K, independentemente da apresentação encontrada.²⁴

A administração por VO da vitamina K é efetiva e tem como vantagem ser mais segura e conveniente que a via parenteral. No presente estudo, não foram identificados eventos adversos relacionados à administração por via oral da vitamina K, corroborando os achados da literatura.⁷

Este estudo pôde mostrar como é o perfil de pacientes que utilizaram a vitamina K injetável por via oral e como foi a resposta clínica e laboratorial desses pacientes. Evidenciou que os pacientes obtiveram modificação nos valores de RNI após a utilização da vitamina K, porém, por se tratar de um estudo retrospectivo, apresentou limitações de dados e fatores externos não controlados relacionados ao próprio tipo de estudo.

Conclusão

O uso por via oral da vitamina K em apresentação para uso injetável foi identificado, principalmente, em pacientes que estavam em uso de varfarina para reversão do efeito da anticoagulação, mas também em pacientes hepatopatas e pacientes críticos.

Houve divergências com relação às recomendações de indicação de uso e doses encontradas na literatura, nos grupos analisados.

Para os pacientes que vinham em uso de anticoagulantes antagonistas da vitamina K, foi identificada, na maioria dos casos, uma correção excessiva dos valores de RNI.

Não foram identificados eventos adversos relacionados ao uso oral da apresentação injetável da vitamina K nos pacientes analisados.

Referências

1. Martindale. The Complete Drug Reference. (35 ed.). Londres: Pharmaceutical Press, 2007.

2. Barkhan P, Shearer MJ. Metabolism of vitamin K, (phylloquinone) in man. Proc. Roy. Soc. Med. 1977; 70:93-96.
3. Up To Date. Vitamin K (phytonadione): Drug information. Hudson: Lexi-comp, 2016. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/vitamin-k-phytonadione-drug-information?source=search_result&search=Vitamina%20k&selectedTitle=1~15 Acesso em 6 set. 2016.
4. Goodman and Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. (12 ed.) Porto Alegre: AMGH, 2012.
5. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals (22ed). Hudson: Lexi-comp, 2006.
6. Micromedex. Phytonadione. Greenwood Village: Truven Health Analytics, 2016. Disponível em <http://www.micromedexsolutions.com.ez10.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpevi.DoIntegratedSearch#> Acesso em 6 set. 2016.
7. Hanslik T, Prinseau J. The use of Vitamin K in patients on anticoagulant therapy: A practical guide. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4(1):43-55.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a produtos: Fitomenadiona. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=4696> . Acesso em 10 ago. 2016.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como a Anvisa vê o uso *off-label* de medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true. Acesso em 10 ago. 2016.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/do>

- cuments/33880/2568070/res0004_10_02_2009.pdf/05f05642-1cae-4a60-9485-5ff63cfb22af; Acesso em 13 out. 2017.
11. Nobre PFS. Prescrição *Off-label* no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciência & Saúde Coletiva* 2013; 18(3):847-854.
 12. DePond W. The Relationship of the International Normalized Ratio (INR) to the Prothrombin Time (PT). Disponível em: <http://www.themedlab.com/wp-content/uploads/2012/08/Relationship-of-INR-to-PT.pdf>. Acesso em 21 jan. 2017
 13. Guyatt GH *et al.* Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):7-47
 14. Denas G *et al.* Effectiveness and safety of a management protocol to correct over anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27:340-347
 15. Lubetsky *et al.* Comparison of oral vs intravenous phytonadione (Vitamin K1) in patients with Excessive Anticoagulation. *Arch Intern Med.* 2003 10 nov.; 163(20):2469-73.
 16. Rivosecchi *et al.* The effectiveness of intravenous vitamin K in correcting cirrhosis-associated coagulopathy. *Int J Pharm Pract.* 2017 17 fev. doi: 10.1111/ijpp.12355. Cited in Pubmed; PMID 28211589
 17. Meyer *et al.* Impact of vitamin K administration on INR changes and bleeding events among patients with cirrhosis. *Ann Pharmacother.* 2016 fev.; 50(2):113-72015.
 18. Saja *et al.* The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013 jan.; 24(1):10-7.
 19. Rezende JR *et al.* Diagnóstico da deficiência de vitamina k. *Revista Científica do ITPAC* 2012; 5(1)
 20. Watson HG *et al.* A comparison of the efficacy and the rate response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Brit J Haematology* 2001; 115:145-9.
 21. Crowther MA *et al.* Oral Vitamin K Lowers the International Normalized Ratio More Rapidly Than Subcutaneous Vitamin K in the Treatment of Warfarin-Associated Coagulopathy. *Ann Intern Med.* 2002 ago. 20;137(4):251-4.
 22. Pautas E. Reversal of Over anticoagulation in Very Elderly Hospitalized Patients with an INR above 5.0: 24-Hour INR Response after Vitamin K Administration. *The American Journal of Medicine* 2011; 124(6): 527-33.
 23. Greer FR *et al.* A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast-fed infants. *Arch Dis Child.* 1998; 79:300–305.
 24. Hasselt PMV. Vitamin K prophylaxis revisited: Focus on risk factors. Orell Füssli Verlag: Zürique, 2009.

Recebido em: 14/10/2017.

Aceito em: 31/01/2018.