VITAMINA K1

Vitamina antihemorrágica

DENOMINAÇÃO QUÍMICA: 2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona

CAS NUMBER: 84-80-0

SINÔNIMOS: Fitomenadiona; Filoquinona; Fitonadiona; Vitamina K1 oleosa; Vitamina K1; Vitamina K oleosa

INTRODUÇÃO

Vitaminas são compostos orgânicas necessários, em pequenas quantidades, para o metabolismo corpóreo normal. A maior parte delas não é sintetizada pelo organismo ou é sintetizada em pequenas ou insuficientes quantidades no intestino.

As vitaminas podem ser classificadas em solúveis ou insolúveis em lipídeos, sendo denominadas vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis, respectivamente.

As vitaminas A, D, E e K constituem as vitaminas lipossolúveis. A biotina, o ácido fólico, a niacina, o ácido pantotênico, as vitaminas B1, B2, B3, B6 e B12 e a vitamina C constituem as vitaminas hidrossolúveis.

As vitaminas lipossolúveis, na maior parte das vezes, são absorvidas com outros lipídeos e uma absorção eficiente requer a presença de bile e suco pancreático. No geral, são transportadas ligadas aos quilomícrons e às lipoproteínas através da via linfática até o fígado e são estocadas em vários

tecidos corpóreos, embora não todas nos mesmos tecidos, nem na mesma extensão. Normalmente são excretadas pela via urinária.

A deficiência dietética desses compostos pode provocar déficits metabólicos específicos. A ingestão inadequada a partir da dieta, o aumento da necessidade de vitaminas em condições específicas, como por exemplo, durante a gestação e a lactação, e algumas doenças e fármacos podem promover estados de deficiência vitamínica.

As necessidades de vitaminas variam consideravelmente, e dependem de outros fatores além dos já citados, entre eles, tamanho corporal, velocidade de crescimento, grau de exercícios, doença e presença de febre. Além disso, ocorrem vários déficits metabólicos patológicos nos quais as vitaminas não podem ser adequadamente utilizadas no organismo. Nessas condições, a necessidade de uma ou mais vitaminas pode ser aumentada.

As vitaminas têm sido utilizadas clinicamente não só para prevenção, mas também nos tratamentos de estados especificos de deficência. Doses altas têm sido propostas no manejo de uma variedade de doenças; no entanto, evidências adequadas de eficácia ainda são necessárias.

A ingestão excessiva de vitaminas hidrossolúveis promove poucos efeitos colaterais, principalmente devido a sua rapida excreção urinária; no entanto, a administração excessiva de vitaminas lipossolúveis pode provocar acúmulo no organismo e ser potencialmente perigosa.

DESCRIÇÃO

Vitamina K é um termo utilizado para designar um grupo de subtâncias com propriedades anti-hemorrágicas derivadas da naftoquinona. Trata-se de uma variedade de compostos que incluem acetomenaftona, o menadiol, a menadiona, a menatetrenona e a fitomenadiona. Trata-se de um liquido muito viscoso, limpido, de coloração amarelo a âmbar.

PROPRIEDADES

A vitamina K encontra-se presente em alimentos de origem vegetal (filoquinonas ou vitamina K1) ou é sintetizada pelas bactérias intestinais (menaquinonas ou vitamina K2), diferindo apenas na estrutura da cadeia lateral.

A vitamina K encontra-se amplamente distribuida na natureza; no entanto, em baixas concentrações, uma vez que os alimentos mais ricos contêm cerca de 1mg/100g.

Costuma aparecer de forma abundante em vegetais folhosos de coloração verde-escura, como couve, espinafre, alface e brocólis. A microbiota intestinal é capaz de sintetizar menaquinona.

A vitamina K é absorvida no intestino delgado e transportada por via linfática até o fígado, onde é armazenada. De lá é distribuída pelo sangue aos diferentes tecidos, associada a lipoproteínas. A absorção necessita de um fluxo normal de bile e suco pancreático, além de níveis adequados de gordura na dieta.

Para processo de coagulação sanguínea ocorrer normalmente, a conversão de fibrinogênio em fibrina insolúvel é necessária. Essa conversão se dá pela ação de uma enzima proteolítica, a trombina. Esta se origina da protrombina (fator II), através de vários fatores, sendo um deles a vitamina K (a proconvertina, fator VII); portanto, a vitamina K é um cofator essencial para a síntese hepática de protrombina (fator II) e para outros fatores de coagulação sanguínea (fatores VII, IX e X e proteinas C e S).

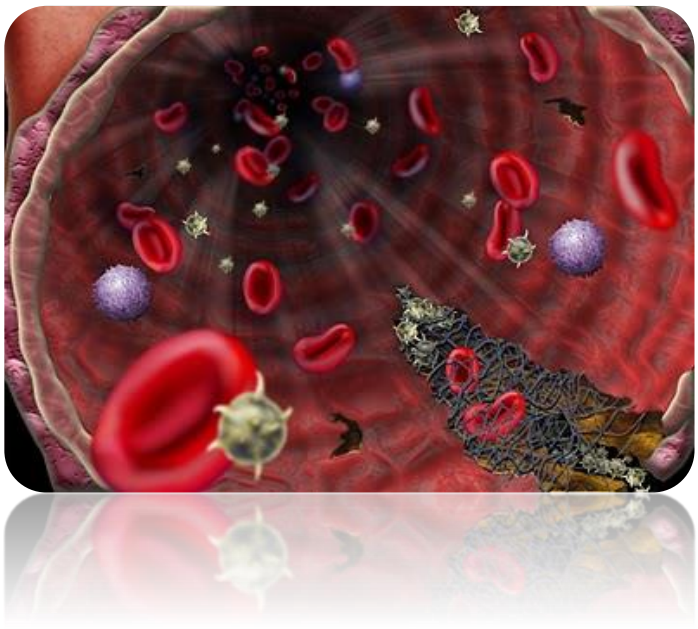
É utilizada no tratamento e na prevenção de hemorragias associadas à deficiência de vitamina L. A fitomenadiona é uma substância com atividade de vitamina K de ocorrência natural. É a única forma que reverte a hipoprotrombinemia e a hemorragia causada pela terapia anticoagulante.

O aumento do tempo de coagulação pode ser um indicativo da deficiência de vitamina K.

A vitamina K interfere também na produção de proteínas presentes nos ossos e rins. É importante para a função de proteínas como osteocalcina, essencial para o desenvolvimento ósseo.

Os níveis de vitamina K nas pessoas osteoporóticas correspondem a, aproximadamente , 1/3 dos níveis das pessoas normais. Baixos níveis de vitamina K podem ser fator de agravação da osteoporose. A vitamina K participa da fixação do cálcio na matriz óssea convertendo a proteína óssea de sua forma inativa para a forma ativa (osteocalcina). Também é necessária para unir a osteocalcina ao cálcio e ao seu depósito no osso.

A deficiência de vitamina K pode ocorrer em neonatos, sendo incomum em adultos, apesar de poder ocorrer em pacientes com sindrome de má-absorção, obstrução biliar ou doença hepática. Tal deficiência leva ao desenvolvimento de hipoprotrombinemia, na qual o tempo de coagulação do sangue é prolongado e podem ocorrer sangramentos.



ESTUDOS

Vitamina K: Avaliação nutricional

Os métodos laboratoriais tradicionais para avaliação do estado nutricional relacionado à vitamina K são baseados em testes funcionais como tempo de protrombina (TP) e outros tempos de sangramento. Porém, sabe-se que o TP pode permanecer normal, mesmo quando a concentração de protrombina declina em 50% no plasma (Suttie, 1992) em conseqüência, este pode ser considerado um teste de baixa sensibilidade para detectar deficiências subclínicas de vitamina K.

A concentração da filoquinona plasmática não se correlaciona adequadamente com o estado nutricional da vitamina K, pois é dependente da ingestão recente da vitamina (nas 24 horas). Booth et al. (1997) mostraram que, entre todas as vitaminas lipossolúveis, somente a filoquinona apresentou correlação significativa entre a ingestão dietética e as concentrações plasmáticas em jejum. Em trabalho anterior, observou-se em ratos que, sob condições de restrição de vitamina K dietética, as concentrações hepáticas de filoquinona mostram-se correlacionadas ao suprimento dietético da vitamina. Entretanto, somente quando o fígado contém vitamina K suficiente para garantir atividade ótima da carboxilase hepática, é que a filoquinona será liberada em quantidade suficiente pelo fígado de forma à elevar suas concentrações séricas. Conclui-se, portanto, que o nível sérico de filoquinona não se constitui em marcador ideal para a avaliação do estado nutricional relacionado à vitamina K.

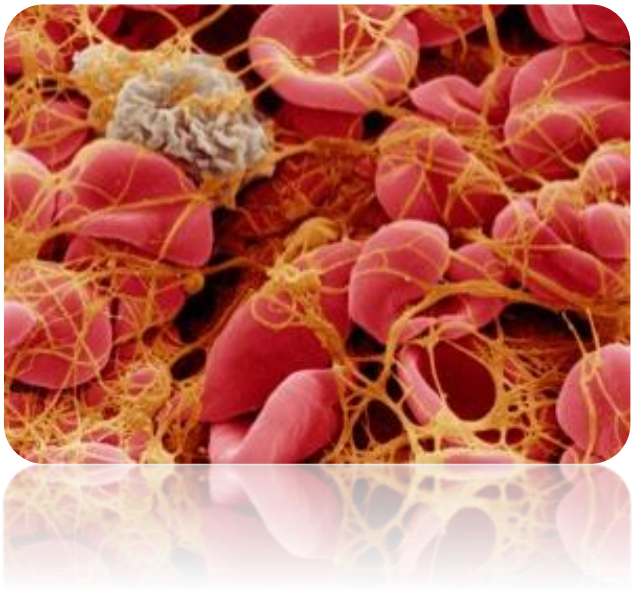
Com a descoberta de novas funções da vitamina, principalmente no metabolismo ósseo, novos indicadores do estado nutricional, foram identificados e incluem: a excreção urinária de Gla, a proteína induzida pela deficiência ou antagonismo de vitamina K-Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonism (PIVKA) e a osteocalcina pouco carboxilada -undercarboxylated Osteocalcin (ucOc).

O Gla é normalmente excretado na urina, por adultos, em taxa de 40 µmol por dia. Essa substância é liberada durante o catabolismo das proteínas dependentes de vitamina K e aparece na urina sem alterações. Na vigência de deficiência vitamínica, as proteínas dependentes de vitamina K são sintetizadas com um número reduzido de resíduos de Gla, o que condiciona menor excreção urinária de Gla nesse período. A excreção de Gla portanto, pode ser medida como um índice do catabolismo dessas proteínas.

Da mesma forma, durante períodos de deficiência de vitamina K, várias proteínas que contêm Gla, entram na circulação na forma total ou parcialmente descarboxilada, sendo, portanto, importantes indicadores do estado nutricional relacionado à vitamina K. As proteínas mais freqüentemente citadas em estudos são a protrombina descarboxilada (PIVKA II) e a osteocalcina descarboxilada (ucOc). Vermeer et al. (1995) relataram que, à medida que a ingestão de filoquinona decresce, a osteocalcina circulante parece ser a primeira proteína Gla a aparecer no plasma na forma

descarboxilada; portanto, os autores consideram a ucOc o marcador mais sensível do estado nutricional relativo à vitamina K. A PIVKA II é medida no plasma por anticorpos específicos; em pessoas saudáveis, sua concentração é próxima a zero, enquanto que, em pessoas com deficiência de vitamina K, os valores podem aumentar em até 30% de toda a protrombina.

A sensibilidade de diversos indicadores é avaliada quando o estado de vitamina K é alterado tanto por dietas restritivas como pela administração de drogas antivitamina K (varfarina). Alison et al. (1987) mantiveram 33 indivíduos em dieta líquida padronizada contendo aproximadamente 5 µg de vitamina K por dia, durante 13 dias. As concentrações de filoquinona plasmática caíram em média 70% e a PIVKA II elevou-se em 67%. Essas alterações ocorreram tanto em controles como em indivíduos tomando antibióticos. Suttie et al. (1988) estudaram 10 indivíduos nos quais a ingestão de vitamina K foi reduzida em média de 82 µg para menos de 40µg por dia, por restrição voluntária da ingestão de vegetais e saladas verdes. Em três semanas, a filoquinona plasmática caiu 50% e houve aumento significativo da PIVKA II e decréscimo da excreção de Gla urinário. Foram estudados 32 indivíduos em unidade metabólica; após um período de consumo de dieta com aproximadamente 80µg de filoquinona/dia, os participantes do estudo foram colocados em dieta contendo aproximadamente 10 µg/dia. Após 13 dias, a excreção de Gla caiu e PIVKA aumentou. Uma reposição gradual de vitamina K com 45µg promoveu elevação dos níveis de Gla urinário para os valores basais; entretanto, os níveis de TP não se alteraram nesse estudo.



Sokoll & Sadowski (1996) mostraram também que, num grupo de 263 indivíduos saudáveis, a ucOc parece refletir o estado nutricional de vitamina K, porque existe uma associação negativa significante entre a porcentagem de ucOc e a filoquinona plasmática. Os indivíduos com os menores valores de filoquinona plasmática apresentaram, em média, maiores concentrações de ucOc e vice-versa. Além disso, as concentrações de ucOc se correlacionam positivamente com as concentrações de PIVKA II. Esses mesmos autores mostraram que existe influência da idade, sexo e menopausa nos indicadores, como filoquinona plasmática, Gla urinário, PIVKA II, osteocalcina sérica, e ucOc; entretanto, este fato parece não constituir impedimento para sua utilização na avaliação do estado da vitamina K.

Sokoll & Sadowski (1996) mostraram também que, num grupo de 263 indivíduos saudáveis, a ucOc parece refletir o estado nutricional de vitamina K, porque existe uma associação negativa significante entre a porcentagem de ucOc e a filoquinona plasmática. Os indivíduos com os menores valores de filoquinona plasmática apresentaram, em média, maiores concentrações de ucOc e vice-versa. Além disso, as concentrações de ucOc se correlacionam positivamente com as concentrações de PIVKA II. Esses mesmos autores mostraram que existe influência da idade, sexo e menopausa nos indicadores, como filoquinona plasmática, Gla urinário, PIVKA II, osteocalcina sérica, e ucOc; entretanto, este fato parece não constituir impedimento para sua utilização na avaliação do estado da vitamina K.

O antagonismo à vitamina K, produzido pela administração de doses baixas (minidoses) do anticoagulante varfarina, também é usado para avaliar a sensibilidade de vários marcadores de vitamina K. Foi mostrado previamente que o TP permaneceu em níveis normais enquanto a porcentagem de osteocalcina descarboxilada (ucOc) aumentou em média 170% em relação aos níveis basais de 9 indivíduos, após receberem 1mg de varfarina/dia por 7 dias. Observou-se, após reposição com 5mg de filoquinona/dia, durante 2 dias, decréscimo nas concentrações de ucOc, abaixo das concentrações basais.

Pesquisadores estudaram dois grupos de indivíduos, nove idosos e nove jovens. Após período pré- tratamento, onde todos consumiam suas dietas habituais (em torno de 1µg/Kg/dia de filoquinona nos jovens e aproximadamente o dobro nos idosos), foram administradas minidoses de varfarina (1mg/dia), durante 14 dias. Esse período foi sucedido pelo fornecimento de 1mg de filoquinona/dia, por 5 dias, para reversão da deficiência provocada de vitamina K. Foi notada a elevação das concentrações de PIVKA II, mas não decréscimo significativo do Gla urinário. A alteração mais importante foi o aumento das concentrações de ucOc em até três vezes, em relação ao período pré-tratamento, nos indivíduos jovens e em até seis vezes nos idosos. As concentrações de ucOc, durante a suplementação com vitamina K, foram menores não só em relação ao último dia do uso da varfarina, como também em relação ao período pré-tratamento. Alguns autores sugerem que o antagonismo à vitamina K, resultante da inibição da enzima epoxi redutase, pode produzir efeito diverso na produção de proteínas por diferentes tecidos, sendo a ucOc o indicador mais sensível do referido estado de antagonismo à vitamina K, resultante de tratamento com varfarina. Deve-se destacar portanto, que o comportamento de alguns marcadores nutricionais na deficiência de vitamina K são distintos daqueles observados na situação de antagonismo à vitamina. Observa-se na deficiência alterações como: redução dos níveis séricos de filoquinona e aumento da PIVKA II, enquanto que no estado de antagonismo, a alteração mais preponderante é a elevação acentuada da ucOc e aumento da epoxi-filoquinona no soro.

INDICAÇÕES

- Profilaxia e tratamento de doença hemorrágica do recém-nascido
- Deficiência de protrombina
- Distúrbios hemorrágicos
- Pacientes com sindrome de má-absorção, obstrução biliar ou doença hepática ocasionada por deficiência de vitamina K

CONCENTRAÇÃO RECOMENDADA

Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido: uma dose IM de 0,5 a 1,0 mg dentro da primeira hora de vida. Tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido: 1,0 mg via IM ou subcutânea; doses mais elevadas podem ser requeridas se a mãe consumia anticoagulantes orais antes do parto.

Deficiência de protrombina induzida por anticoagulantes ou por outras causas: em adultos recomenda-se uma dose inicial de 2,5 a 10 mg, que pode chegar a 25 e ainda 5 0mg; a resposta deve aparecer em 6 a 8 horas (via parenteral) ou em 12 a 48 horas (via oral).

EVENTOS ADVERSOS

Doses intravenosas de fitomenadiona podem causar reações graves de hipersensibilidade e anafilaxia. Os sintomas incluem *flushing* facial, contração e dor no peito, dispneia, cianose e colapso cardiovascular.

A menadiona e o menadiol, administrados em neonatos, especialmente em prematuros ou em gestantes durante a fase tardia da gestação, podem estar associados ao desenvolvimento de anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e kernicterus; por isso, seu uso não é recomendado nesses pacientes.

A fitomenadiona apresenta baixo risco de hemólise. A menadiona e o menadiol podem causar hemólise em pacientes com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase) ou deficiência de vitamina E.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes orais (anulação do efeito). Antiácidos que contêm alumínio, antibióticos de amplo espectro, latamoxef, quinidina, quinina, salicilatos em doses elevadas, sulfamidas antibacterianas, anticoagulantes derivados da cumarina ou da indandiona, colestiramina, colestipol, óleo mineral, sucralfato, dactinomicina, primaquina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allison, P.M., Mummah-Schendel, L.L., Kindberg, C.G., Harms, C.S., Bang, N.U., Suttie, J.W. *Effects of a vitamin K-deficient diet and antibiotics in normal human volunteers.* Journal of Laboratory Clinical Medicine, St. Louis, v.110, n.2, p.180-188, 1987.

Batistuzzo, J.A.O., Itaya, M., Eto, Y. *Formulário Medico Farmacêutico*. 3ed, São Paulo: Pharmabooks, 2006.

Booth, S.L., Tucker, K.L., McKeown, N.M., Davidson, K.W., Dallal, G.E., Sadowski, J.A. *Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans*. Journal of Nutrition, Bethesda, v.127, n.4, p.587-592, 1997.

Moura, J.G.P de. Nutrientes e terapêutica. 1ed, Rio Grande do Sul: Visão artes gráficas, 2006.

Ruiz, K. *Nutracêuticos na prática: terapias baseadas em evidências*. 1ed, São Paulo: Innedita, 2012.

Suttie, J.W., MummahSchendelL, L.L., Shah, D.V., Lyle, B.J., Greger, J.L. *Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans*. American Journal of Clinical Nutrition, Bethesda, v.47, n.3, p.475-480, 1988

Vermeer, C., Jie, K.S., Knapen, M.H. *Role of vitamin K in bone metabolism*. Annual Review of Nutrition, Palo Alto, v.15, p.1-22, 1995.

Revisão nº: 01	Data: 20/05/2014
Elaborado por: Camilla França	Conferido por: Gisele Masini