

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



A importância clínica da vitamina K

Diana Prazeres Pais de Faria

Monografia orientada pela Professora Doutora Cristina Maria Martins Almeida,
Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



A importância clínica da vitamina K

Diana Prazeres Pais de Faria

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Cristina Maria Martins Almeida,
Professor Auxiliar.

2023

Agradecimentos

À minha mãe, ao meu avô Pum Pum e à minha avó Ruth, a quem dedico esta monografia, que sei que teriam tido o maior orgulho em ver-me chegar aqui. Tenho a certeza de que estarão em algum lugar a torcer por mim.

À Carol, a pessoa que mais me aturou durante este processo, obrigada por estares sempre ao meu lado. Não é desde sempre mas espero que seja para sempre.

À minha família, mana, pai, avós, Mó, Jorge, Gonçalo e Catarina, por perceberem todas as vezes que andava a mil e não estive disponível para vocês e, ainda assim, continuarem a fazer tudo por mim.

Às minhas madrinhas, afilhadas e amigas que este curso me deu e me acompanharam ao longo destes 5 anos, sem vocês não teria tido metade da piada e o dobro da dificuldade. Obrigada por todos os bons momentos, que espero que não fiquem por aqui.

Aos meus colegas da Farmácia Parque do Estoril, Teresa, Joana, Sílvia, Fátima, Cristina, Zézinha, Emanuel e Bruno, obrigada por me terem feito descobrir que afinal o mundo da farmácia comunitária até é para mim e por animarem todos os meus dias. Não podia estar mais contente com a equipa e o sítio que escolhi para terminar o meu percurso académico e, agora, ingressar no mundo do trabalho.

Por último, mas não menos importante, deixo um agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Cristina Almeida, por toda a paciência, disponibilidade e apoio essenciais para a concretização desta monografia.

E parece que, finalmente, cheguei ao fim.

Resumo

A vitamina K é uma família de vitaminas lipossolúveis composta por duas formas principais, a K1 (filoquinona) e a K2 (menaquinona), ambas com estruturas contendo um anel conhecido como menadiona, ou vitamina K3, e cadeias laterais isoprenoides variáveis. Enquanto a vitamina K1 é sintetizada por organismos vegetais e amplamente presente em dietas ocidentais, a vitamina K2 é produzida por bactérias intestinais e possui diferentes formas com diferentes tamanhos de cadeias laterais, designados por "MK-n".

A absorção de ambas as formas de vitamina K ocorre através do sistema linfático e é influenciada pela presença de sais biliares. A vitamina K1 é transportada no sangue por quilomicras, enquanto a vitamina K2 é associada a lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ou muito baixa densidade (VLDL), com a MK-7 demonstrando maior biodisponibilidade em relação à vitamina K1. Vários fatores podem afetar a absorção da vitamina K, incluindo o estado nutricional, doenças concomitantes ou a utilização de determinados fármacos. No fígado, a vitamina K1 é metabolizada e armazenada, enquanto a vitamina K2 também é distribuída para tecidos extra-hepáticos, sendo que ambas são catabolizadas, gerando metabolitos de cadeias laterais mais curtas, que são subsequentemente excretados.

Na dieta é encontrada em diversos alimentos sendo a vitamina K1 mais abundante em vegetais e a K2 presente em alimentos fermentados, laticínios e carnes provenientes de animais alimentados com menadiona. Suplementos de vitamina K, principalmente na forma de K1 e K2 (MK-4 e MK-7), são comumente utilizados de modo a promover a saúde e prevenir a doença.

A vitamina K desempenha, então, um papel fundamental na ativação de proteínas dependentes da vitamina K (VKDPs), que estão envolvidas em diversas funções fisiológicas, tais como a coagulação sanguínea, saúde óssea, resposta imunológica entre outras.

Quanto à ingestão adequada, as diretrizes são adaptadas para diferentes faixas etárias, sendo expressa em microgramas (μg) e destinada a indivíduos saudáveis. Em casos específicos, como doentes sob nutrição parenteral total ou em terapia anticoagulante com varfarina, a ingestão de vitamina K requer atenção e ajustes cuidadosos para evitar interferências no efeito anticoagulante do medicamento.

A deficiência em vitamina K pode resultar num aumento da propensão a hemorragias, devido à redução dos fatores de coagulação dependentes dessa vitamina. Em adultos saudáveis, a deficiência é rara, no entanto, em bebés já se torna mais comum e preocupante, podendo levar à DHRN. Por outro lado, não existem registos significativos de toxicidade sistémica relacionada com a ingestão de vitamina K.

Atualmente, o doseamento preciso dos níveis de vitamina K representa um desafio, sendo frequentemente utilizados questionários alimentares ou parâmetros indiretos para estimar sua ingestão. A ausência de um biomarcador único para a determinação da ingestão de vitamina K a longo prazo é uma limitação na pesquisa científica nesta área.

Palavras Chave: Vitamina K; varfarina; coagulação; VKDP; DHRN;

Abstract

Vitamin K is a family of fat-soluble vitamins composed of two primary forms, K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone), both with structures containing a ring known as menadione, or vitamin K3, and variable isoprenoid side chains. While plant organisms synthesize vitamin K1 and is widely present in Western diets, vitamin K2 is produced by intestinal bacteria and has different forms with varying side chain lengths, designated as "MK-n."

Both vitamin K forms are absorbed through the lymphatic system and influenced by the presence of bile salts. Vitamin K1 is transported in the blood by chylomicrons, whereas vitamin K2 is associated with low-density lipoproteins (LDL) or very low-density lipoproteins (VLDL), with MK-7 demonstrating higher bioavailability compared to vitamin K1. Several factors can affect vitamin K absorption, including nutritional status, concurrent diseases, or the use of certain drugs. Vitamin K1 is metabolized in the liver, while vitamin K2 is also distributed to extrahepatic tissues. Both are catabolized, producing metabolites with shorter side chains, which are subsequently excreted.

As for its sources, vitamin K is found in various foods, with K1 being more abundant in vegetables and vitamin K2 in fermented foods, dairy, and meats from animals fed menadione. Vitamin K supplements, mainly in K1 and K2 (MK-4 and MK-7), are commonly used to promote health and prevent disease.

Vitamin K plays a crucial role in activating vitamin K-dependent proteins (VKDPs), which are involved in several physiological functions, such as blood coagulation, bone health, and immune response.

Regarding adequate intake, guidelines are adjusted to different age groups, expressed in micrograms (μg), and targeting healthy individuals. In specific cases, such as patients receiving total parenteral nutrition or on anticoagulant therapy with warfarin, vitamin K intake requires careful attention and adjustments to avoid interference with the medicine's anticoagulant effect.

Vitamin K deficiency may lead to an increased propensity for bleeding due to a reduction in vitamin-dependent coagulation factors. In healthy adults, deficiency is rare. However, it becomes more common and concerning in infants, potentially leading to

Hemorrhagic Disease of Newborn (HDN). On the other hand, there are no significant records of systemic toxicity related to vitamin K intake.

The accurate measurement of vitamin K levels is a challenge, with dietary questionnaires or indirect parameters often used to estimate intake. The absence of a unique biomarker for determining long-term vitamin K intake remains a limitation in scientific research in this area.

Keywords: Vitamin K; warfarin; coagulation; VKDP; HDN;

Siglas, Acrónimos e Abreviaturas

AI	<i>Adequate Intake</i> , Ingestão Adequada
AO	Osteoartrite
ApoE	Apolipoproteína E
AR	Artrite Reumatoide
AVK	Antagonistas da Vitamina K
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BMP-2	Proteína Morfogenética Óssea-2
CYP2C9	Citocromo P2C9
CYP450	Citocromo P450
CYP4F2	Citocromo P4F2
DA	Dose Adequada
DCV	Doenças Cardiovasculares
DDR	Dose Diária Recomendada
DHRN	Doença Hemorrágica do Recém Nascido
DLI	Doses-limite Inferiores
DMO	Densidade Mineral Óssea
DOACS	Anticoagulantes Orais Diretos
dp-ucMGP	Proteína Gla da Matriz Desfosforilada e Descarboxilada
DR	Dose de Referência
DRC	Doença Renal Crônica
DRP	Dose de Referência para a População
DRV	<i>Dietary Reference Values</i> , Valores Dietéticos de Referência
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i> , Necessidade Média Estimada
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>

FA	Fibrilhação Auricular
GGCX	γ -glutamylcarboxilase
Gla	γ -carboxiglutamato
Glu	Glutamato
GRP	Proteína rica em Gla
HDN	Hemorrhagic Disease of Newborn
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> , Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IM	Intramuscular
INR	<i>International Normalized Ratio</i> , Razão Normalizada Internacional
KH2	Hidroquinona
KO	Vitamina K-2,3-epóxido
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massa tandem
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i> , Lipoproteínas de Baixa Densidade
LDLR	<i>Low Density Lipoproteins Receptor</i> , Recetor de LDL
LRP1	Recetor de Lipoproteínas de Baixa Densidade
MGP	Proteína Gla da matriz
MK	Menaquinona
MTP	Proteína Trifuncional Mitocondrial
NADPH	Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
OC	Osteocalcina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIVKA	Proteína Induzida pela Ausência ou Antagonismo da Vitamina K
PIVKA-II	Proteína Induzida pela Ausência ou Antagonismo da Vitamina K-II

PRGP1 e 2	Proteínas Gla ricas em Prolina
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
RM	Requisitos Médios
TERE1	Proteína 1 de Resposta Epitelial de Transição
TEV	Troboembolismo Venoso
TMG3 e 4	Proteínas Gla Transmembranares
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UBIAD1	Proteína 1 que contém o domínio de Preniltransferase UbiA
ucMGP	Proteína Gla da Matriz Descarboxilada
ucOC	Osteocalcina Descarboxilada
UGT	UDP- glucuronosiltransferase
UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i> , Nível de Ingestão Superior Tolerável
VK	Vitamina K
VKDP	<i>Vitamin K Dependent Proteins</i> , Proteínas Dependentes de Vitamina K
VKOR	Vitamina K Epóxido Redutase
VLDL	<i>Very Low Density Lipoproteins</i> , Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Siglas, Acrónimos e Abreviaturas	xi
Índice	xv
Índice de Tabelas	xvii
Índice de Figuras	xviii
Introdução	1
Capítulo I. Materiais e Métodos	3
Capítulo II. Vitamina K	5
2.1. Contextualização Histórica	5
2.2. Caracterização Físico-química	5
2.3. Farmacocinética	7
2.3.1. Absorção	7
2.3.2. Distribuição	8
2.3.3. Metabolismo e Eliminação	9
2.4. Fontes Alimentares de Vitamina K	10
2.5. Papel dos Suplementos Alimentares	12
Capítulo III. Vitamina K e Saúde	13
3.1. Papel Fisiológico	13
3.2. Ingestão Adequada de Vitamina K	16
3.3. Deficiência em Vitamina K	18
3.4. Toxicidade em Vitamina K	20
Capítulo IV. Importância Clínica da Vitamina K	23
4.1. Profilaxia da Doença Hemorrágica do Recém-nascido	23

4.2. Interação da Vitamina K com Fármacos Anticoagulantes	25
4.3. Vitamina K e Saúde Óssea	28
Capítulo V. Doseamento da Vitamina K	31
5.1 Biomarcadores dos Métodos Indiretos	31
5.1.1 Tempo de protrombina (TP)	31
5.1.2 Osteocalcina (OC)	32
5.1.3. PIVKA-II	32
5.1.4. γ -carboxiglutamato (Gla) Urinário	33
5.1.5. Metabolitos Urinários da vitamina K	33
5.2. Métodos Diretos	33
Conclusões	35
Referências Bibliográficas	37

Índice de Tabelas

Tabela 1. Conteúdo em vitamina K de alguns alimentos, que pode variar dependendo do óleo utilizado para os confeccionar.	11
Tabela 2. Proteínas dependentes da vitamina K (VKDPs).....	13
.....	13
Tabela 3. Ingestão adequada (AI) de vitamina K.	17
Tabela 4. Tipos de DHRN com respectivos locais de hemorragias mais frequentes.	24

Índice de Figuras

Figura 1. Principais acontecimentos históricos relacionados com a descoberta da vitamina K.	5
Figura 2. Estruturas químicas da filoquinona, menaquinonas, Mk-4 e menadiona	6
Figura 3. Absorção e distribuição da vitamina K.	8
Figura 4. Metabolismo e eliminação da vitamina K.....	9
Figura 5. Ciclo da vitamina K	14
Figura 6. Funções da vitamina K nos vários órgãos e respetiva ação biológica.	16

Introdução

As vitaminas são micronutrientes essenciais para o crescimento normal e manutenção do estado de saúde do organismo. Regra geral, estas pequenas moléculas orgânicas não são sintetizadas pelos vertebrados ou são sintetizadas em baixas concentrações, o que realça a importância e necessidade da sua obtenção através da dieta (1–3).

O termo "*vitamin*" é resultante da junção das palavras "*vital*" e "*amine*" (*aminas vitais*), embora se tenha descoberto à posteriori e que nem todas as vitaminas são aminas. As vitaminas são classificadas com base na sua solubilidade em hidrossolúveis e lipossolúveis, a qual influencia significativamente as suas propriedades farmacocinéticas (1).

No caso das vitaminas hidrossolúveis, que incluem o complexo de vitaminas B, entre elas, a vitamina B1 (tiamina), a vitamina B2 (riboflavina), a vitamina B3 (niacina), a vitamina B5 (ácido pantoténico), a vitamina B6 (piridoxina), a vitamina B9 (ácido fólico) e a vitamina B12 (cianocobalamina), a vitamina C (ácido ascórbico) e a vitamina H (biotina), após ingestão na dieta são facilmente absorvidas e os excessos excretados. Já as vitaminas lipossolúveis, como a vitamina A (retinol), vitamina D (D2, ergocalciferol e D3, colecalciferol), vitamina E (tocoferol) e vitamina K (K1, filoquinona e K2, menaquinona), como são compostos hidrofóbicos, para serem absorvidas eficientemente, necessitam de uma absorção normal de gordura na dieta, porque são transportadas no sangue por lipoproteínas ou ligadas a proteínas específicas. Ao contrário das vitaminas hidrossolúveis, estas permanecem armazenadas no corpo, nomeadamente no fígado e no tecido adiposo (2,4).

Por sua vez, estas vitaminas, tendo em conta as suas estruturas, também se podem subdividir. No âmbito desta monografia, a vitamina K apresenta essencialmente duas formas, a vitamina K1 (filoquinona), de origem vegetal e a vitamina K2 (menaquinona), sintetizada principalmente pela flora intestinal anaeróbia. Existe ainda, uma forma sintética, a vitamina K3 (menadiona), (1). A vitamina K é bastante conhecida em termos do seu papel fulcral na hemóstase, através do seu envolvimento nas modificações pós-tradução de vários fatores de coagulação. No entanto, atualmente já se chegou à conclusão de que a sua importância clínica não se resume apenas ao papel na coagulação sanguínea,

sendo este o desafio desta monografia, ou seja, abordar de forma holística as funções da vitamina K e a sua relevância na clínica.

O trabalho está organizado em quatro grandes capítulos, começando pela apresentação da família de compostos da vitamina K, no capítulo II, incluindo as suas características físico-químicas, farmacocinética e fontes de obtenção.

O capítulo seguinte é dedicado ao papel fisiológico desta vitamina, focando-se no seu ciclo e mecanismo de ação, deficiência e toxicidade.

Com as bases dos capítulos II e III, o capítulo IV é considerado o principal foco da monografia, no qual é abordada a importância clínica propriamente dita da vitamina K, sendo a DHRN, a osteoporose e a interação da VK com fármacos anticoagulantes, os casos selecionados para comprovar e ilustrar a sua relevância.

Por fim, no capítulo V, são descritos os biomarcadores e métodos, tanto diretos como indiretos, utilizados atualmente para o doseamento da vitamina K.

Capítulo I. Materiais e Métodos

Para a concretização desta monografia foi realizada uma análise crítica e minuciosa da literatura disponível sobre o tema em questão, recorrendo a bases de dados como o PubMed, b-on, e UpToDate. Para além destas, também foram utilizados artigos e publicações de organizações oficiais, como a Ordem dos Farmacêuticos (OF), WHO (*World Health Organization*), EFSA (*European Food Safety Authority*), ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) e o NIH (*The National Institutes of Health*).

A pesquisa bibliográfica e compilação da informação decorreu no período de fevereiro a julho de 2023, priorizando artigos relacionados com o tema, publicados na língua inglesa e portuguesa, tendo em consideração o local e a data de publicação, idealmente entre os últimos 10 anos, bem como as fontes utilizadas nos mesmos. Quanto aos principais fatores de exclusão, recaíram sobre *sites*, fontes não fiáveis ou desconhecidas, se se encontravam escritos noutra idioma que não os mencionados anteriormente e o ano de publicação, sendo que, devido ao facto de alguns dos tópicos abordados já terem sido investigados há largos anos, nem sempre foi possível recorrer aos artigos mais recentes.

Aquando da pesquisa, foram utilizadas palavras-chave, como “vitamins”, “fat soluble vitamins”, “vitamin K”, “vitamin k history”, “vitamin k deficiency”, “vitamin K toxicity”, “vitamin k intake interaction with VKAs”, “vitamin k in supplementation”, “vitamin k intake”, “vitamin k in food”, “vitamin k and osteoporosis”, “vitamin k and bone health” ou “vitamin k measurement”. Em contraste, palavras-chave como “vitamins overview”, “vitamin k physicochemical characterization”, “reference daily intake”, “vitamin K measurement” não contribuíram positivamente para encontrar as fontes selecionadas. A pesquisa também foi realizada com os mesmos termos mas em português.

Capítulo II. Vitamina K

2.1. Contextualização Histórica

A história da Vitamina K começa em 1929, quando Henrik Dam, um bioquímico dinamarquês, durante um trabalho sobre o metabolismo do esterol, observou que os pintainhos alimentados com dietas sem gordura e sem colesterol desenvolviam hemorragias subcutâneas e musculares, levando-o à conclusão de que existiria um novo composto lipossolúvel, distinto das restantes vitaminas lipossolúveis descobertas até então. Em 1935, o novo fator anti-hemorrágico passa a ser designado de Vitamina K, derivado da palavra Alemã e Escandinava, “Koagulation”(5). Mais tarde, é Edward Doisy, um bioquímico americano, que consegue isolar e descobrir a estrutura, tanto da Vitamina K1, a partir da alfafa, como da Vitamina K2 a partir de peixe putreficado (6,7).

A importância e reconhecimento destas descobertas, culmina, então, com a atribuição do Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina, em 1943, a Carl Peter Henrik Dam e a Edward Adelbert Doisy, pela descoberta da Vitamina K e da sua natureza química, respetivamente (Figura 1) (8).

Atualmente apresenta diversas aplicações, mas começou por ser utilizada em medicina para tratar hemorragias associadas a icterícia e insuficiência biliar e, ainda, como profilaxia na doença hemorrágica do recém-nascido (5).

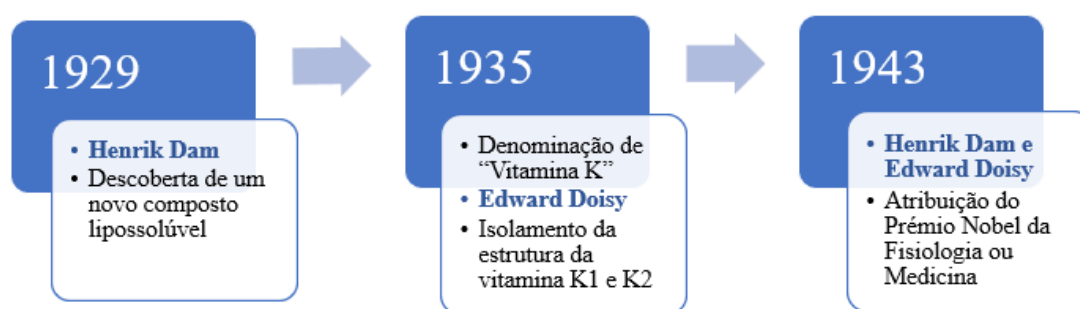


Figura 1. Principais acontecimentos históricos relacionados com a descoberta da Vitamina K.

2.2. Caracterização Físico-química

A vitamina K representa uma família de compostos pertencentes ao grupo das vitaminas lipossolúveis. Estes compostos pertencem ao grupo das quinonas isoprenoides

e apresentam na sua constituição um anel 2-metil-1,4-naftoquinona, designado por menadiona ou vitamina K3, comum a todas as formas de vitamina K, e uma cadeia lateral isoprenoide, hidrofóbica, na posição 3 da menadiona, que pode variar, tanto em dimensão (número átomos de carbono), como em grau de saturação (Figura 2) (8,9). Por sua vez, é esta variação da cadeia lateral, que vai originar os diferentes compostos, nomeadamente, a vitamina K1 e a família da vitamina K2 (menaquinonas). A vitamina K3 não existe na natureza, sendo então, um composto sintético que pode ser alquilado e convertido em vitamina K2 no intestino (9).

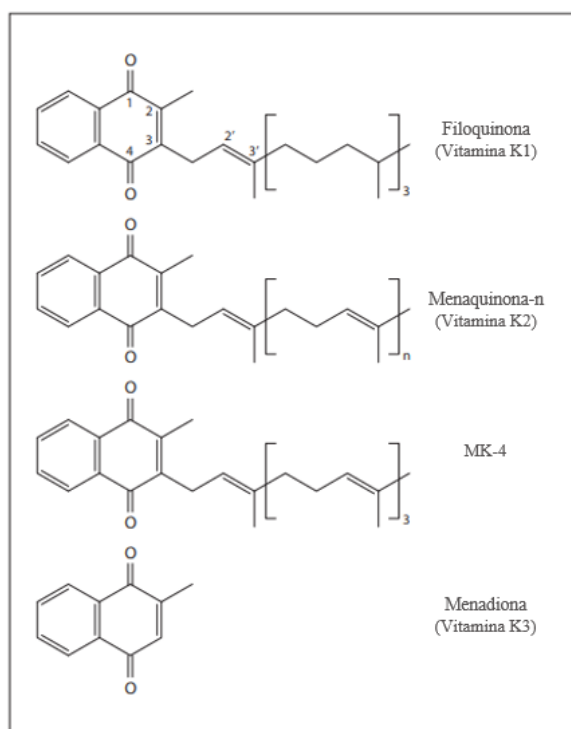


Figura 2. Estruturas químicas da filoquinona, menaquinonas, Mk-4 e menadiona (9)

A vitamina K1, filoquinona, fitomenadiona ou f.itonadiona (2-metil-3-fetil-1,4-naftoquinona) é sintetizada por plantas e distingue-se das restantes por apresentar uma cadeia lateral fitilo, igual aquela que se encontra na estrutura química da clorofila. Quimicamente, também poderá sofrer variações na sua cadeia lateral isoprenoide e originar uma série de compostos, no entanto, esta é a forma mais relevante a nível biológico e a forma de vitamina K mais presente nas dietas ocidentais (10).

Já a família de compostos da vitamina K2, também designada por menaquinona e abreviada como MK, tem origem bacteriana e é caracterizada por apresentar diferentes

tamanhos das cadeias laterais de isoprenilo que, dependendo do número de unidades de isopreno, n , variando entre 4 e 13, os compostos serão nomeados na forma “MK- n ” (5,8,10,11). As menaquinonas são sintetizadas no intestino grosso por bactérias anaeróbias, no entanto, uma destas, a MK-4 não é sintetizada pelo mesmo processo. Esta é formada a partir da realquilação de uma menadiona, presente, por exemplo, em rações para animais ou, pode ser ainda, um produto da conversão direta a partir de uma filoquinona, vitamina K1, obtida através da dieta, sendo esta conversão realizada pela proteína UBIAD1, proteína 1 que contém o domínio de prenilttransferase UbiA, também conhecida como proteína 1 de resposta epitelial de transição, TERE1 (8,10,12).

2.3. Farmacocinética

2.3.1. Absorção

Tal como existem diferentes formas de vitamina K, a sua absorção também difere entre as mesmas, sendo a vitamina K2 a mais absorvida, apesar da mais prevalente na dieta ser a vitamina K1(13).

De um modo geral, tanto a vitamina K1, como a vitmina K2, são absorvidas no intestino delgado e transportadas para a circulação sistémica através do sistema linfático (14). Para que esta absorção ocorra, é necessária a presença de sais biliares, que permitem a formação de micelas mistas, essenciais para a absorção das formas lipofílicas de vitamina K pelos enterócitos. Após a captação da vitamina K para o enterócito, através da micela formada previamente, a vitamina K é integrada em lipoproteínas ricas em triglicéridos, que farão o seu transporte pela circulação sanguínea até aos seus órgãos alvo (Figura 3)(8,13).

Enquanto a vitamina K1 é maioritariamente transportada por quilomicras, a vitamina K2 está mais associada a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ou lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), o que pode justificar o maior tempo de semivida, biodisponibilidade e bioatividade da MK-7, um composto da família da vitamina K2, em relação à vitamina K1(13).No entanto, a vitamina K1 pura apresenta melhor absorção do que aquela que é obtida através da dieta, uma vez que a última está fortemente ligada ao tecido vegetal.

Por outro lado, é importante que exista, ainda, um aporte adequado de gordura na dieta, uma vez que estimula a secreção de ácidos biliares, aumentando a biodisponibilidade da vitamina K. Fatores como por exemplo, a fisiologia e estado nutricional do indivíduo, outras comorbilidades, má absorção gastrointestinal, fármacos, como a colestiramina, rifampicina e o orlistato, que podem diminuir a absorção de vitamina K, nutrição parentérica total, podem afetar este processo de absorção (8,14).

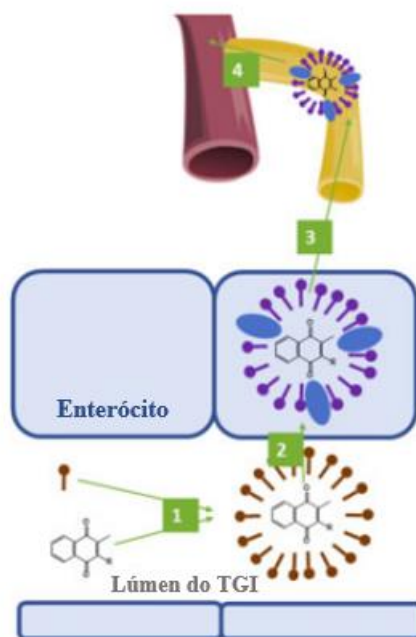


Figura 3. Absorção e distribuição da vitamina K (8).

2.3.2. Distribuição

Tal como na absorção, a distribuição das diferentes formas de vitamina K também não é igual, devido ao facto de serem transportadas por lipoproteínas diferentes. A vitamina K1 é transportada por quilomicras que, por sua vez, circulam na corrente sanguínea até ao fígado, onde são absorvidas e metabolizadas num processo mediado por recetores específicos da apoE, enquanto a vitamina K2 está principalmente presente nas partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa/lipoproteínas de baixa densidade (VLDL/LDL) que são transportadas do fígado para o tecido extra-hepático (8,15).

Deste modo, a vitamina K1 é transportada primeiramente até ao fígado, onde será metabolizada e a vitamina K2, para além do fígado, também surge predominantemente acumulada em artérias e em outros tecidos extra-hepáticos (16).

2.3.3. Metabolismo e Eliminação

Já no fígado, como representado no esquema da figura 4, as quilomicras com a vitamina K integrada, ligam-se à proteína I relacionada com o recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LRP1); no caso da vitamina K2, as partículas de LDL, ligam-se aos recetores de LDL (LDLRs), o que resulta na absorção de vitamina K pelo hepatócito. Nos tecidos extra-hepáticos, também acontece um processo semelhante com as partículas de VLDL. O catabolismo de ambas as formas de vitamina K é semelhante, começando com uma ω -hidroxilação mediada pela Citocromo P4F2 (CYP4F2) no retículo endoplasmático, seguida de uma β -oxidação, pela proteína trifuncional mitocondrial (MTP), em ácidos carboxílicos, com o objetivo de encurtar a cadeia lateral isoprenoide a 5, 7 ou 10 C. Estes metabolitos são, então, glucuronidados pela UDP-glucuronosiltransferase (UGT) (8).

Por fim, os metabolitos resultantes da glucuronidação, são excretados na urina e na bÍlis, sendo que, cerca de 20% é excretada pela urina em três dias e 40% a 50% pelas fezes, o que justifica a rápida depleção das reservas hepáticas em pessoas com uma dieta deficiente em vitamina K (8,14).

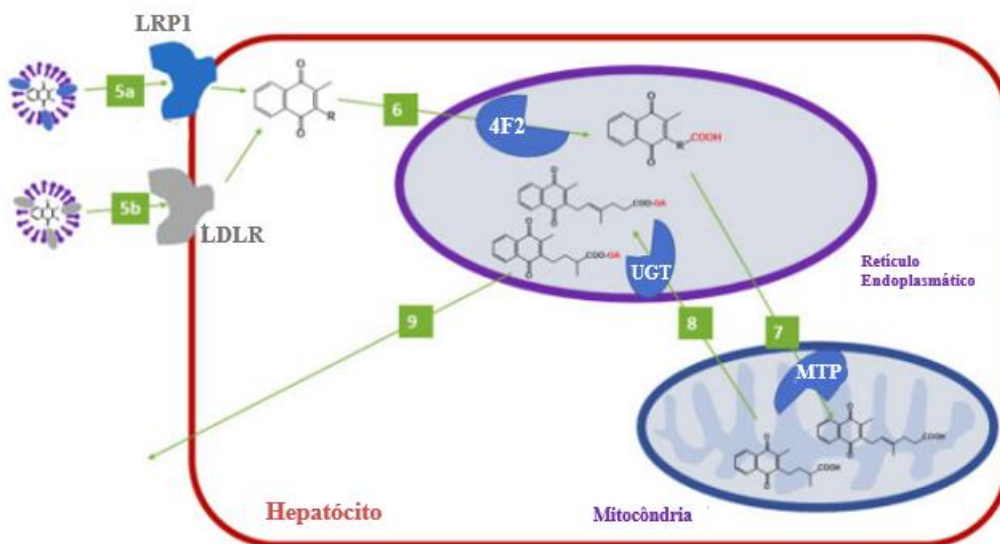


Figura 4. Metabolismo e Eliminação da vitamina K (8).

2.4. Fontes Alimentares de Vitamina K

Tal como existem várias formas de vitamina K, também são diversas as fontes alimentares para obtenção da mesma, sendo a vitamina K1 a mais presente, constituindo cerca de 75-90% de toda a vitamina K presente na nossa dieta (8)

Devido à sua composição química, é encontrada em organismos fotossintéticos, tais como, cianobactérias, algas e em plantas, mais especificamente nas partes verdes das mesmas em que, quanto mais escuras, maior a concentração de filoquinona (12). Os vegetais crucíferos são os que apresentam o maior teor em vitamina K1, como os brócolos, couve-bruxelas, repolho, couve *kale*, couve chinesa, entre outros, mas também vegetais como os espinafres, acelgas, alface e salsa apresentam quantidades consideráveis desta vitamina. Pode, ainda, ser encontrada em plantas selvagens comestíveis, como na urtiga, alho selvagem e dente-de-leão, em ervas aromáticas, entre elas a manjerona, menta e segurelha e, por fim, em alguns óleos vegetais, por exemplo, óleo de soja, de canola, e o azeite. Assim, a utilização destes óleos para a confeção dos vegetais acima mencionados enriquecerá o alimento, aumentando o teor em filoquinona, uma vez que as temperaturas também não alteram de uma forma significativa o teor de ambas as fontes (8). Por outro lado, este modo de confeção aumenta também a absorção de filoquinona pelo organismo, uma vez que, nos vegetais, esta forma da vitamina K está fortemente ligada aos cloroplastos, diminuindo, assim, a sua biodisponibilidade comparativamente à dos óleos vegetais e suplementos alimentares (12,17).

No caso da vitamina K2, como tem origem bacteriana, o tipo e quantidade de menaquinona encontrada vai depender da estirpe bacteriana que foi utilizada na produção do alimento. Apesar de existir numa menor variedade de alimentos que estão presentes na nossa dieta, pode ser obtida através do consumo de laticínios, maioritariamente a partir de queijos, devido à fermentação bacteriana que ocorre aquando da sua produção e, nestes, quanto menor o seu teor em gordura, menor será também o teor em vitamina K2. Vegetais fermentados, como é o exemplo do “chucrute”, uma conserva tipicamente alemã de repolho fermentado, ou do “natto”, um alimento tipicamente japonês à base de soja fermentada, são também uma importante fonte de menaquinonas e, ainda, carne ou produtos de animais, de aves ou porco, que tenham sido alimentados com rações onde foi adicionada menadiona, a forma sintética de vitamina K, uma vez que, a partir desta, os animais são capazes de sintetizar a MK-4 (8,17). A Tabela 1 apresenta o conteúdo em vitamina K de vários alimentos.

Tabela 1. Conteúdo em Vitamina K de alguns alimentos, que pode variar dependendo do óleo utilizado para os confeccionar(17).

Alimento	µg / dose
<i>Natto</i> , 85g (MK-7)	850
Couve-galega, congelado, cozido, ½ chávena	530
Folhas de Nabo, congelado, cozido ½ chávena	426
Espinafre, fresco, cru, 1 chávena	145
Couve <i>Kale</i> , fresco, cru 1 chávena	113
Bróculos, cortado, cozido, ½ chávena	110
Couve-bruxelas, fresco, cozido, ½ chávena	110
Repolho, cozido, ½ chávena	80
Espargo, congelado, cozido, ½ chávena	72
Soja, assado, ½ chávena	43
Couve Chinesa <i>Pak Choi</i> , cozida, ½ chávena	28
Sumo de Cenoura, ¾ chávena	28
Óleo de Soja, 1 colher de sopa	25
Pickles, pepino, 1 pickle	25
Edamame, congelado, preparado, ½ chávena	21
Abóbora, enlatado, ½ chávena	20
Sumo de Romã, ¾ chávena	19
Quiabo, cru, ½ chávena	16
Molho para salada, <i>Caesar</i> , 1 colher de sopa	15
Pinhão, seco, 28g	15
Mirtilo, cru, ½ chávena	14
Alface Iceberg, cru, 1 chávena	14
Peito de Frango, assado, 85g (MK-4)	13
Uva, ½ chávena	11
Cocktail de sumo de vegetais, ¾ chávena	10
Óleo de Canola, 1 colher de sopa	10
Caju, torrado, 28g	10
Cenoura, cru, 1 média	8
Azeite, 1 colher de sopa	8
Carne picada, grelhado, 85g (MK-4)	6
Figo, seco, ¼ chávena	6
Fígado de Galinha, refogado, 85g (MK-4)	6
Fiambre, assado ou grelhado, 85g (MK-4)	4
Queijo <i>Cheddar</i> , 42.5g (as MK-4)	4
Mistura de Frutos secos, torrado, 28g	4
Ovo, cozido, 1 classe L (MK-4)	4
Queijo <i>Mozzarella</i> , 42.5g (MK-4)	2
Leite, 2%, 1 chávena (MK-4)	1
Salmão <i>Sockeye</i> , cozido, 85g (MK-4)	0.3
Camarão, cozido, 85g (MK-4)	0.3

2.5. Papel dos Suplementos Alimentares

A vitamina K está presente em diversos suplementos alimentares e, cada vez mais, surge associada a outras vitaminas ou nutrientes, como é o exemplo do cálcio, magnésio e vitamina D. A vitamina K1 é a mais utilizada em suplementos, no entanto, também é possível encontrar vitamina K2 nos mesmos, nomeadamente na forma de MK-4 e MK-7, sendo que a última apresenta maior tempo de semivida, o que é uma vantagem em detrimento das outras formas, que apresentam todas uma boa absorção (18). A vitamina K3 deixou de ser utilizada em suplementos, por ter sido demonstrado, através de estudos laboratoriais, que não apresenta segurança nem uma boa relação benefício/risco, uma vez que danifica as células hepáticas (17).

Os suplementos alimentares ricos em vitamina K, ao estarem relacionados com várias funções biológicas, têm um importante papel na promoção da saúde, especialmente na prevenção e diminuição do risco de desenvolvimento determinadas doenças, nomeadamente, algumas doenças inflamatórias, doenças relacionadas com a idade, como é o exemplo das doenças ao nível dos ossos (osteoporose) e do sistema cardiovascular, doença de Alzheimer ou demência (13).

Capítulo III. Vitamina K e Saúde

3.1. Papel Fisiológico

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que funciona como cofator da enzima γ -glutamylcarboxilase (GGCX), responsável pela modificação pós-tradução de proteínas dependentes da vitamina K (VKDPs), através da carboxilação dos resíduos de glutamato (Glu) em γ -carboxiglutamato (Gla), no retículo endoplasmático, o que, por sua vez, permite que as proteínas dependentes da vitamina K (VKDPs) desempenhem as suas funções biológicas (19). Até à data, foram identificadas 17 VKDPs, também conhecidas como “proteínas Gla”, que se podem dividir em VKDPs hepáticas e extra-hepáticas, dependendo do local de síntese (Tabela 2).

Tabela 2. Proteínas dependentes da vitamina K (VKDPs) (13)

	VDKP	Função
Hepáticas	Fator II	Pró-coagulante
	Fator VII	Pró-coagulante
	Fator IX	Pró-coagulante
	Fator X	Pró-coagulante
	Proteína C	Anticoagulante, anti-inflamatória, anti-apoptótica
	Proteína S	Cofator da proteína C ativada, anticoagulante, anti-inflamatória, <i>turnover</i> ósseo
	Proteína Z	Regulação da coagulação, antitrombótica
Extra-hepáticas	OC	Reguladora negativo da formação óssea, reguladora da densidade mineral óssea, estabilizador mecânico da matriz óssea, regulação do metabolismo da glucose
	MGP	Inibição da calcificação de tecidos moles, modulador da angiogénese e carcinogénese
	Gas6	Transdução de sinal, regulação da proliferação, migração, diferenciação, adesão e apoptose, anti-inflamatória, ativação plaquetária, estabilização do trombo
	GRP	Inibição da calcificação de tecidos moles, anti-inflamatória
	Periostina	Regulação das interações célula-matriz, e processos de adesão, proliferação e diferenciação, remodelação dos tecidos e cicatrização de feridas, angiogénese
	PRG1/PRG2	Transdução de sinal
	TGM3/TGM4	Transdução de sinal
Reticulo Endoplasmático/ Complexo de Golgi	GGCX	γ -carboxilação de VKDPs

Tal como o nome indica, as VKDPs hepáticas são sintetizadas no fígado, sendo essenciais para a regulação da coagulação sanguínea. Entre estas proteínas estão os fatores

de coagulação II, VII, IX e X, assim como as proteínas C, S e Z (13). Já as VKDPs extra-hepáticas, distribuídas pelos vários tecidos, apresentarão outras funções biológicas dependendo do local onde se encontram, destacando, por exemplo, a proteção óssea e do sistema cardiovascular. Incluem a proteína Gla da matriz (MGP), a osteocalcina (OC), a proteína rica em Gla (GRP), a proteína Gas6, as proteínas Gla ricas em prolina (PRGP1 e 2), as proteínas Gla transmembranares (TMG3 e 4), a periostina e a enzima GGCX.

Na figura 5 está representado o chamado “ciclo da vitamina K”. Este ciclo tem como base reações de oxidação/redução da vitamina K proveniente da dieta. A vitamina K é incorporada nas células do retículo endoplasmático rugoso, é hidroxilada a hidroquinona (KH2) pela ação da vitamina K quinona redutase, originando a forma biologicamente ativa. Esta hidroquinona é que vai atuar como cofator da γ -glutamylcarboxilase (GGCX), catalisando a carboxilação das proteínas dependentes de vitamina K (VKDPs), ao transformar os resíduos Glu em ácido γ -carboxiglutâmico (Gla), ativando assim estas proteínas. Esta ativação das VKDPs que ocorre paralelamente ao ciclo da vitamina K, é induzida pela oxidação da hidroquinona (KH2) a vitamina K-2,3-epóxido, a forma inativa da vitamina K, também por ação da GGCX. Por fim, a vitamina K epóxido redutase (VKOR), reduz a KO à quinona correspondente e a vitamina K quinona redutase transforma-a novamente em hidroquinona, recomeçando o ciclo, criando-se assim um processo de reciclagem da vitamina K (5,20–22).

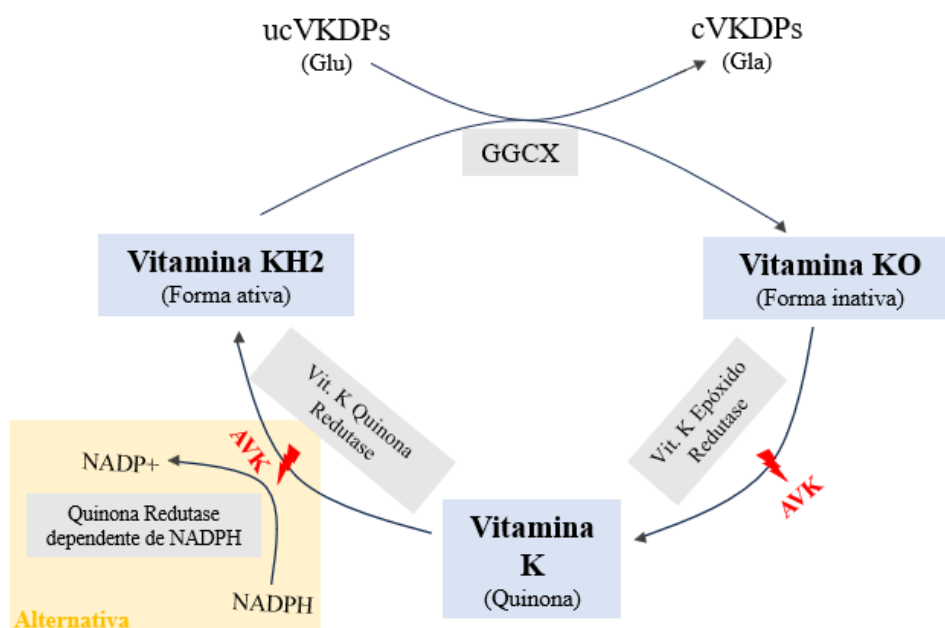


Figura 5. Ciclo da Vitamina K

Os anticoagulantes cumarínicos, como a varfarina, atuam como antagonistas da vitamina K ao interferirem em duas reações deste ciclo, bloqueando as duas enzimas necessárias para as mesmas, mais precisamente, a vitamina K quinona redutase e a vitamina K epóxido redutase (VKOR), o que, por conseguinte, originará uma deficiência funcional da vitamina K. No entanto, pelo menos no fígado, a redução da vitamina K a hidroquinona, também pode ser assegurada por uma quinona redutase dependente de NADPH, enzima esta que, para além de atuar em situações de concentrações tecidulares elevadas de vitamina K, não é sensível à inibição dos anticoagulantes cumarínicos. Consequentemente, funciona como uma alternativa, permitindo que a carboxilação hepática de VKDPs não deixe de ocorrer na presença de cumarinas (5,20).

Na ausência de vitamina K ou na presença de antagonistas da vitamina K, a carboxilação de VKDP é incompleta e as proteínas são segregadas no plasma na forma descarboxilada. Estas proteínas, designadas por PIVKAs (proteínas induzidas pela ausência ou antagonismo da vitamina K), não têm atividade biológica e podem ser utilizadas para avaliar o estado nutricional de vitamina K (5).

Assim, apesar do importante, e já bem conhecido, contributo da vitamina K na coagulação sanguínea, a sua relevância fisiológica estende-se também a outros órgãos e tecidos, como o cérebro, intestino, músculos, ossos, fígado ou sistema cardiovascular. Esta vitamina também apresenta um importante papel, independentemente da sua atividade como cofator enzimático noutros processos celulares e fisiológicos, como por exemplo, no *stress* oxidativo, resposta imunitária, anti-inflamatória e na progressão tumoral (Figura 6) (13,21).

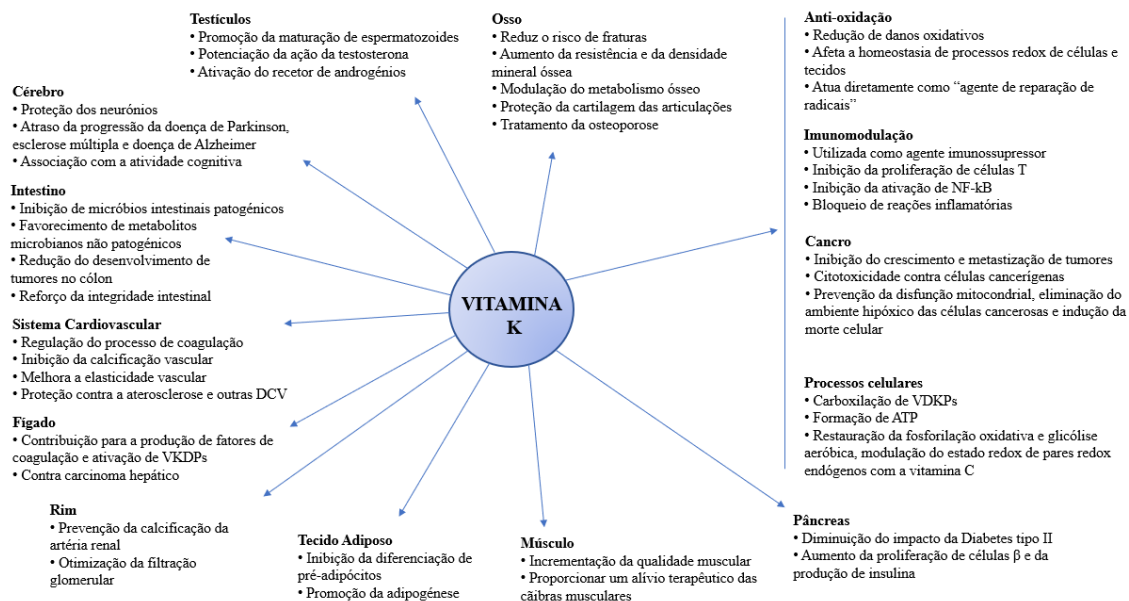


Figura 6. Funções da vitamina K nos vários órgãos e respetiva ação biológica (19).

3.2. Ingestão Adequada de Vitamina K

Atualmente existem inúmeras organizações com diversas sugestões do que serão os valores médios de referência adequados para a ingestão de vitamina K, sendo o mais consensual, o sugerido pelo Conselho da Alimentação e Nutrição do Instituto de Medicina das Academias Nacionais (*Food and Nutrition Board do Institute of Medicine of the National Academies*) (23). Segundo estas recomendações, os valores de referência para a ingestão de vitamina K são apresentados sob a forma de Valores Dietéticos de Referência (DRVs, *Dietary Reference Values*), os quais representam o conjunto completo de valores de referência para a ingestão de um dado nutriente, incluindo doses de referência para a população (DRP), requisitos médios (RM), doses adequadas (DA), doses-limite inferiores (DLI) e doses de referência (DR) desenvolvidos para planear e avaliar a ingestão de determinado nutriente, por pessoas saudáveis, tendo ainda como variáveis a idade e o sexo (24). Estes, por sua vez, englobam a Dose Diária recomendada (DDR), do inglês, *Recommended Dietary Allowance* (RDA), o qual indica o nível médio de ingestão diária considerado suficiente para satisfazer as necessidades de 97-98% dos indivíduos saudáveis, a Ingestão Adequada (AI, *Adequate Intake*), utilizada quando não existem dados suficientes para se estabelecer uma DDR, correspondendo à quantidade que se presume que assegure um aporte nutricional adequado do nutriente em questão. Inclui, ainda, a Necessidade Média Estimada (EAR, *Estimated Average Requirement*), uma

estimativa do nível médio de ingestão diária que satisfaz as necessidades de 50% dos indivíduos saudáveis, a qual é usualmente utilizado para a avaliação e planeamento de dietas nutricionalmente adequadas e, por fim, o Nível de Ingestão Superior Tolerável (UL, *Tolerable Upper Intake Level*), ou seja, a quantidade máxima de um nutriente que pode ser consumido durante um longo período de tempo, proveniente de todas as fontes, com segurança, sendo improvável que constitua um risco de efeitos adversos (17).

No caso da vitamina K, os valores de referência fornecidos pelo instituto anteriormente mencionado, correspondem apenas à ingestão adequada (AI), em microgramas (μg), adaptada a cada idade, para indivíduos saudáveis, que se encontram resumidos na tabela 3 (17,25).

Tabela 3. Ingestão adequada (AI) de vitamina K (17,23).

Idade	Vitamina K (μg)	
0 – 6 meses	2,0	
7 – 12 meses	2,5	
1 – 3 anos	30	
4 – 8 anos	55	
9 – 13 anos	60	
14 – 18 anos	75	
+ 19 anos	Mulheres	90
	Homens	120

De salientar que os valores de referência obtidos relativos aos bebés se baseiam em bebés saudáveis amamentados, e no pressuposto de que os mesmos receberam vitamina K profilática à nascença, como é recomendado em muitos países (17).

Em populações especiais, como no caso dos doentes sob nutrição parentérica total, a vitamina K está incluída na maior parte das soluções de multivitamínicos que se adicionam às misturas nutritivas *standart*, na dose de 150 microgramas de vitamina K1. Todavia, em doentes sujeitos a terapêuticas anticoagulantes com fármacos antagonistas da vitamina K, como a varfarina, a ingestão diária de vitamina K deve ter especial atenção, devendo ser cuidadosamente ajustada com a dose do fármaco em questão, de modo a não interferir com o seu efeito anticoagulante, sendo, no entanto, preferível a

manutenção de um nível de ingestão estabilizado, ao invés da sua exclusão da dieta (26,27).

3.3. Deficiência em Vitamina K

A deficiência em vitamina K caracteriza-se clinicamente por um aumento da tendência para a ocorrência de hemorragias, devido à diminuição ou perda de função dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (13,28). Em adultos saudáveis, esta situação é rara, visto que a vitamina K está amplamente distribuída pelas verduras e óleos vegetais, e as bactérias do trato gastrointestinal sintetizam menaquinonas, sendo improvável que o déficit nesta vitamina seja causado pela ingestão insuficiente da mesma. (29). Contudo, esta pode surgir associada a várias condições patológicas e, sendo a vitamina K uma vitamina lipossolúvel, os indivíduos com patologias que levem à mal absorção de gordura, como doenças gastrointestinais crônicas, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino curto ou, ainda, doenças colestáticas ou que perturbem a normal secreção biliar e pancreática, apresentam um maior risco de vir a desenvolver um déficit de vitamina K (26,30,31).

A toma de determinados fármacos também poderá ser um fator de risco, particularmente, os antibióticos, entre os quais as cefalosporinas e os antibióticos de largo espectro, ao interferirem com as bactérias intestinais, as quais podem conseqüentemente limitar a produção de vitamina K₂ e ainda, a nível hepático, inibirem a vitamina K epóxido redutase, comprometendo o ciclo da vitamina K. Adicionalmente, altas doses de vitaminas A e E também podem ter influência nos níveis de vitamina K (8,19,26).

Para além dos fármacos e condições que limitam a absorção de gordura no intestino, a deficiência de vitamina K também tem sido associada a outras condições patológicas, como as doenças cardiovasculares (DCV), a doença renal crónica (DRC), a osteoartrite (OA), a artrite reumatoide (AR), a osteoporose, o cancro, a demência, certas patologias cutâneas e a incapacidade, visto que, em comum à maioria destas condições, está a calcificação patológica e a inflamação (32).

Em contrapartida, nos recém-nascidos, a deficiência em vitamina K é mais comum e preocupante, sendo mesmo uma causa de morbidade e mortalidade infantil em todo o mundo. Esta maior tendência deve-se ao facto de a placenta não permitir a passagem suficiente de vitamina K, à imaturidade do fígado e à esterilidade do intestino nos

primeiros dias de vida, que não apresenta bactérias que sintetizem vitamina K₂ e, ainda, ao facto do leite materno ser pobre em vitamina K (8).

Quanto aos sintomas, em lactentes, pode levar à doença hemorrágica do recém-nascido e à doença hemorrágica tardia que, por sua vez, podem causar sangramento intratorácico, gastrointestinal, cutâneo ou, nos casos mais graves, intracraniano. Nos adultos, também pode resultar em sangramentos anormais, nomeadamente equimoses, e hemorragias das mucosas, por exemplo, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, gengival, menorragia e hematúria, ou ainda, pelo extravasamento de sangue de lugares puncionados ou incisões (8).

Complementarmente aos sintomas supramencionados, também se pode suspeitar de deficiência de vitamina K quando, ao se realizarem estudos de coagulação sanguínea, se concluir que o tempo de protrombina (TP) está aumentado, no mínimo, 4 vezes relativamente ao valor normal, ou o valor da razão normalizada internacional (INR) é maior ou igual a 4, em conjunto com, pelo menos, uma das seguintes alterações :

- Valor normal ou elevado da contagem de plaquetas, com fibrinogénio normal e ausência de produtos de degradação da fibrina;
- Caso ocorra um restabelecimento do TP ao valor normal em cerca de 20 a 30 minutos após a administração, por via intravenosa, de 1 mg de vitamina K₁;
- Aumento dos níveis de proteínas induzidas pela ausência ou antagonismo da vitamina K (PIVKAs), particularmente da proteína induzida pela ausência ou antagonismo da vitamina K-II (PIVKA-II), uma forma descarboxilada da protrombina/fator de coagulação II. Tal aumento ocorre devido ao facto de não existir vitamina K suficiente para a carboxilação das VKDP e, como tal, começam a surgir na circulação sanguínea na forma descarboxilada, sendo designadas geralmente como PIVKA. Para além da PIVKA-II, existem outras proteínas que poderão ser relevantes para este diagnóstico, como a osteocalcina descarboxilada (ucBGP), proteína Gla da matriz descarboxilada (ucMGP) e ainda a proteína Gla da matriz desfosforilada e descarboxilada (dp-ucMGP) (20,33,34).

Nas doenças hepáticas, pelo facto da síntese dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K ocorrer no fígado, em indivíduos que apresentem estadios mais graves destas patologias, podem levar à deficiência desses fatores de coagulação e originar sintomas comuns à deficiência em vitamina K. Assim, em doentes com doença

hepática grave e alterações na coagulação, a determinação dos fatores V e VII pode ajudar na distinção da etiologia, já que, em oposição ao fator VII, a atividade do fator de coagulação V não é dependente da vitamina K. Deste modo, se a etiologia for hepática, a atividade de ambos os fatores de coagulação estará diminuída, ao passo que, se for um caso de deficiência em vitamina K, apenas a atividade do fator VII estará reduzida enquanto que a do fator V se manterá preservada (26).

Para adultos saudáveis, a reversão de uma deficiência em vitamina K, ou em situações em que há excesso de anticoagulação devido a altas doses de fármacos anticoagulantes, é realizada através da toma de 10 mg de vitamina K por via oral ou parentérica (subcutânea ou intravenosa), esta última em pacientes em que a via oral esteja comprometida ou que a causa da carência seja má absorção. A via intravenosa é preferencial em situações de emergência, nas quais seja necessário reverter rapidamente uma coagulopatia, por exemplo em situações de hemorragias que possam pôr em risco a vida do indivíduo. Geralmente, os a dose de 10 mg é suficiente, mas, se porventura, não houver sinais de melhoras, a dose pode ser repetida dentro de 48h a 72h(26,35).

3.4. Toxicidade em Vitamina K

Quase não foram registados casos de toxicidade sistémica associados à ingestão de vitamina K, nomeadamente de filoquinona e menaquinona, quer através de fontes alimentares, quer através de suplementos, nem em seres humanos, nem em animais. Como tal, não é possível efetuar uma avaliação do risco quantitativa, nem determinar o Nível de Ingestão Superior Tolerável (UL) para a vitamina K. Todavia, ainda que não exista evidencia de toxicidade associada à ingestão destas duas formas de vitamina K, a forma sintética de vitamina K, a menadiona, está associada a lesões hepáticas, pelo que deixou de ser utilizada(17,25).

Pensa-se que uma ingestão elevada de vitamina K poderia resultar em hipercoagulação, porém tal ainda não foi observado. Os dados disponíveis de estudos realizados em seres humanos mostram que 10 mg de vitamina K1, administrados diariamente durante 1 mês não estão associados a quaisquer efeitos adversos, o que está em concordância com os estudos realizados em animais, que revelaram que mesmo a administração de 2g/kg administrados nas mesmas condições referidas é segura (28).

Os raros efeitos secundários relatados da vitamina K são apenas locais ou associados à administração, por exemplo, pequenas afeções gastrointestinais e erupções cutâneas após a vitamina K₂, que desaparecem com a interrupção da administração, ou dor e hematomas no local da injeção intramuscular de vitamina K₁. As preparações de vitamina K₁ disponíveis para administração intravenosa estão, por vezes, associadas a reações anafiláticas, uma vez que, devido à solubilidade lipídica da vitamina K, estas são suspensões coloidais aquosas, contudo, as preparações lipossomais podem evitar esta reação adversa (8).



Capítulo IV. Importância Clínica da Vitamina K

4.1. Profilaxia da Doença Hemorrágica do Recém-nascido

Todos os recém-nascidos apresentam níveis baixos ou indetectáveis de vitamina K à nascença, o que é especialmente preocupante devido ao elevado risco de deficiência em vitamina K, que pode levar à Doença Hemorrágica do Recém-Nascido (DHRN) (34).

Esta maior suscetibilidade deve-se a vários fatores, começando pelo facto dos recém-nascidos possuírem menores reservas desta vitamina, uma vez que, durante a gestação, a placenta não permite a passagem de quantidade suficiente de vitamina K para o feto e após o nascimento, o leite materno, ao contrário da fórmula, também não assegura o aporte necessário de vitamina K1, a única presente no mesmo. A imaturidade do fígado, que leva a uma utilização ineficiente da vitamina K, e o intestino ainda estéril, sem bactérias capazes de sintetizar vitamina K2, são outros fatores que também contribuem para esta vulnerabilidade (13). A amamentação tem sido apontada como um fator de risco para a DHRN, dado que a concentração de vitamina K no leite humano, cerca de 2,5 mg/L (0,85-9,2 mg/L), é consideravelmente inferior à do leite artificial, que ronda os 24-175 mg/L. Tal diferença traduz-se numa ingestão diária média de vitamina K de menos de 1mg em lactentes amamentados durante os primeiros 6 meses de vida, em comparação com a ingestão a mesma em lactentes alimentados com leite artificial, em média, que é até cerca de 100 vezes superior (30,33). Com a deficiência em vitamina K, há um aumento da síntese de proteínas descarboxiladas, denominadas de PIVKA, proteína induzida na ausência ou no antagonismo da vitamina K, que ao estarem descarboxiladas, são incapazes de se ligar ao cálcio, ficando inativadas, portanto quanto maior a sua concentração sérica, maior a gravidade da deficiência em vitamina K. Um exemplo destas proteínas é a PIVKA-II, a precursora da protrombina (fator II), que constitui um bom biomarcador de deficiência de vitamina K nos recém-nascidos (33). Nesse sentido foram encontradas concentrações aumentadas de PIVKA-II (>10 ng/mL) no sangue do cordão umbilical em 10% a 50% dos recém-nascidos saudáveis de termo e prematuros e em 70% dos bebés saudáveis não suplementados no 4º ou 5º dia de vida, estando também mais aumentada nos lactentes amamentados. Tal ocorre dado que a concentração de vitamina K no plasma fetal é muito reduzida e, conseqüentemente, à nascença, as concentrações de fatores de coagulação e de outras proteínas dependentes da vitamina K estão reduzidas também (30,34).

Os bebês prematuros, nascidos com menos de 37 semanas de gestação, apresentam maior risco de desenvolver DHRN, devido à maior imaturidade tanto hepática como hemostática e, ainda, ao atraso na alimentação que, por sua vez irá atrasar a colonização do trato gastrointestinal, tão necessária para a síntese de vitamina K2 (36,37).

A doença hemorrágica do recém-nascido pode, então, subdividir-se em 3 formas distintas, tendo em conta o momento em que surge, sendo essas então, a precoce, a clássica e a tardia. A DHRN precoce é aquela que ocorre nas primeiras 24h após o nascimento, não podendo ser evitada pela administração profilática de vitamina K, a DHRN clássica, apresenta-se entre o 1º e o 7º dia de vida. Estas duas formas normalmente têm causa idiopática ou estão associadas à toma de fármacos que interferem com o metabolismo da vitamina K, pela mãe, durante a gestação. Por último, a tardia pode surgir entre o 7º dia e os 6º meses de vida, embora seja mais comum entre o 14º dia e o 3º mês, tipicamente em bebês que são exclusivamente amamentados e não recebem suplementos de vitamina K, ou recém-nascidos com má absorção ou colestase, tendo em conta que a absorção de vitamina K está intimamente dependente da disponibilidade intestinal de bÍlis (30,33,34,36,37).

As manifestações desta doença são, como o nome indica, hemorrágicas e envolvem principalmente o trato gastrointestinal e a pele, mas também o sistema nervoso central nas formas tardias e mais graves (Tabela 4) (30).

Tabela 4. Tipos de DHRN com respetivos locais de hemorragias mais frequentes.

Forma DHRN	Local da hemorragia
Precoce (0-24h)	Cefalohematoma, hemorragia intracraniana, cérebro, intratorácica, intra-abdominal, umbigo (cicatriz umbilical)
Clássica (2-7 dias)	Trato gastrointestinal, pele, glândula adrenal, nariz, cicatriz de circuncisão, intracraniana, umbigo (cicatriz umbilical)
Tardia (7 dias - 6 meses)	Intracraniana, pele, gastrointestinal

Face à gravidade e às proporções que esta doença pode tomar, surge a necessidade de tomar medidas profiláticas e, nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que todos os recém-nascidos devem receber 1 mg de vitamina K por via intramuscular (IM), após a primeira hora que sucede o parto, durante a qual o bebê deve estar em contacto pele a pele com a mãe e a amamentação deve ser iniciada. Reforça,

ainda, que os recém-nascidos prematuros, com traumas no nascimento, que necessitam de procedimentos cirúrgicos, ou aqueles que foram expostos, durante a gestação, a medicação materna que interfere com a vitamina K, especialmente anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e barbitúricos), anticoagulantes cumarínicos (varfarina), fármacos utilizados no tratamento da tuberculose (isoniazida e rifampicina) ou antibióticos à base de cefalosporinas, estão em risco especialmente elevado de hemorragia e devem receber vitamina K profilática (30,31,34). Sob outra perspectiva, a *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*, ESPGHAN, sugere mais outras opções para além da referida anteriormente, indicando também a via oral, na posologia de 2 mg de vitamina K1 administradas em 3 momentos, ou seja, à nascença, nos 4 a 6 dias de vida e novamente nas 4 a 6 semanas. A administração de 2 mg de vitamina K1 por via oral à nascença e, de seguida, uma dose semanal de 1mg, por via oral, durante 3 meses, é outra recomendação desta sociedade. No entanto, alerta que a via oral não é adequada para bebés prematuros ou recém-nascidos com alguma patologia, sobretudo, com colestase, com a absorção intestinal comprometida ou cujas mães tenham tomado medicamentos que interferem com o metabolismo da vitamina K (36).

Entre os bebés que não receberam profilaxia de vitamina K à nascença, a incidência da DHRN é de cerca de 35 (entre 10,5 e 80), em média, em 100 000 nados-vivos, sendo este número mais reduzido em países com rendimentos mais elevados, nos quais é cerca de 8,8 (entre 5,8 e 17,8), em média, por 100 000 nados-vivos, o que demonstra a necessidade e a importância da utilização da vitamina K como profilaxia (33,36–38)

4.2. Interação da Vitamina K com Fármacos Anticoagulantes

Os fármacos anticoagulantes antagonistas da vitamina K (AVK), como é o exemplo da varfarina, continuam a ser frequentemente utilizados para a prevenção do AVC isquémico em doentes com fibrilhação auricular (FA), o que se traduz numa redução de risco de cerca de 64% e numa diminuição da mortalidade por todas as causas de 26%.

Os AVKs são, também, prescritos para doentes com tromboembolismo venoso (TEV), e constituem o tratamento de referência para pacientes com válvulas cardíacas protéticas (39).

No entanto, a varfarina é um anticoagulante oral com limitações clínicas bem documentadas devido a interações, tanto medicamentosas, como alimentares que podem

resultar num elevado risco de ocorrência de hemorragias (40). Estas limitações baseiam-se no mecanismo de ação da varfarina, que inibe competitivamente o complexo 1 da vitamina K epóxido redutase (VKOR) (figura 5). A vitamina K proveniente da dieta opõe-se aos efeitos terapêuticos da varfarina de modo que, grandes flutuações na ingestão de vitamina K, desencadeiam alterações inversamente proporcionais no valor do INR. A monitorização do INR que, na maioria das indicações, deve manter-se entre 2 e 3, tem uma grande importância nestes doentes e é bastante necessária para efetuar os ajustes de dose adequados, reduzindo o risco de hemorragia (39).

A obtenção de uma anticoagulação eficaz e seguro como a varfarina é, então, um grande desafio, devido ao facto de existirem muitos fatores que podem influenciar a farmacodinâmica deste fármaco. As variações na dieta, comorbilidades, fármacos concomitantes, a adesão à terapêutica e o consumo de álcool são alguns dos fatores que podem influenciar o INR terapêutico. A incapacidade de efetuar uma monitorização adequada do INR por questões logísticas e/ou laboratoriais também pode ser um fator preponderante na escolha da sua utilização (35,39,40).

Assim, a anticoagulação oral a longo prazo com varfarina ou outros antagonistas da vitamina K coloca grandes limitações aos doentes, relativos ao que podem ou não comer e beber. Em particular, os doentes necessitam de manter uma ingestão alimentar consistente de vitamina K, uma vez que são as alterações súbitas ou acentuadas na ingestão desta vitamina, que podem muitas vezes ser não intencionais, por exemplo, relacionadas com o início ou interrupção de uma suplementação alimentar, ou mesmo de uma dieta mais à base de verduras, que poderão ter um efeito dramático no controlo da anticoagulação, o que, conseqüentemente, pode aumentar o risco de tromboembolismo devido a hipocoagulação ou de hemorragia devido a anticoagulação excessiva. Numa tentativa de minimização destes riscos, é, por conseguinte, necessário efetuar uma monitorização adicional do INR e um ajuste da dose, com o aumento associado dos custos da terapêutica anticoagulante e a redução da qualidade de vida do doente (39,41,42).

É, então, bastante importante a educação adequada dos doentes sobre os efeitos da dieta e dos suplementos alimentares na anticoagulação, salientando os potenciais perigos de qualquer alteração súbita ou acentuada destes fatores. No entanto, embora uma melhor educação dos doentes possa ajudar a reduzir o risco de um descontrolo da anticoagulação relacionado com alterações na dieta em doentes que recebem tromboprolifaxia a longo prazo com varfarina, este continuará a ser um desafio difícil de

colmatar para muitos doentes e para os seus cuidadores. Nesse sentido, a suplementação diária com vitamina K oral poderia ser uma boa opção, na tentativa de melhorar o controlo da anticoagulação em doentes com anticoagulação desequilibrada, em que há suspeita da causa estar relacionada com uma dieta inadequada(26,42).

Como exemplos de interações com a varfarina, existem algumas plantas que, ao conterem algum composto relacionado com a cumarina ou o salicilato, podem potenciar o efeito anticoagulante dos AVK, através da inibição da coagulação sanguínea ou da agregação plaquetária, podendo resultar em graves hemorragias. O alho, Ginkgo, erva-de-são-joão, arando, toranja, cannabis, camomila e trevo-vermelho foram identificados como tendo uma interação *major* com a varfarina (43–46). Existem vários casos reportados de interações entre a varfarina e o sumo de arando, uma vez que se pensa que os flavonoides presentes no mesmo podem inibir o CYP2C9, envolvido no metabolismo da varfarina, potenciando o efeito anticoagulante do fármaco (47,48). Por este mesmo motivo, o consumo de sumo de toranja também deve ser evitado (49,50). No caso do chá verde, que é frequentemente tomado como suplemento alimentar devido aos seus conhecidos benefícios para a saúde, incluindo propriedades antioxidantes e antibacterianas, este contém quantidades substanciais de vitamina K e, por conseguinte, a ingestão de grandes quantidades do mesmo é desaconselhada (39,45,51). Outro fator importante nestes doentes, é o consumo de álcool. A ingestão de algumas bebidas alcoólicas de uma só vez, pode aumentar o efeito anticoagulante, através da diminuição do metabolismo hepático da varfarina, ou da separação do fármaco da albumina com subsequente aumento da quantidade de fármaco livre. Por outro lado, um consumo crónico de álcool pode diminuir o efeito anticoagulante através da ativação do CYP450, aumentando assim o metabolismo da varfarina (17,52).

Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários anticoagulantes orais diretos (DOACs) com o objetivo de ultrapassar as limitações associadas aos anticoagulantes orais indiretos. Estes inibem seletivamente um único fator de coagulação fator Xa ou fator IIa (trombina), com o objetivo de proporcionar uma farmacocinética e farmacodinâmica mais previsíveis, evitando assim a necessidade de monitorização frequente do INR dos doentes. O inibidor do fator IIa, dabigatrano, e os inibidores do fator Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano) foram aprovados para o tratamento da trombose e prevenção do AVC, depois de terem demonstrado não inferioridade em relação à varfarina na sua eficácia clínica na profilaxia do AVC em doentes com FA. É consensual que, ao contrário

das cumarinas, os DOACs não interagem com a vitamina K proveniente da dieta. Tal deve-se à percepção de que o modo de ação destes agentes, que exercem a sua atividade farmacológica através da inibição de uma proteína específica da coagulação, é diferente do das cumarinas, que inibem o ciclo que permite a reciclagem da vitamina K, necessária para a gama-carboxilação e, por conseguinte, a ativação das VKDP associadas à coagulação. No entanto, uma vez que a ativação para posterior execução das respetivas funções, do fator X e da protrombina está indissociavelmente ligada à vitamina K, existe a possibilidade da atividade farmacológica dos fármacos que inibem estas proteínas possa ser influenciada por alterações na disponibilidade da vitamina K(39,53) .

4.3. Vitamina K e Saúde Óssea

Os ossos são as estruturas que, não só garantem a proteção, locomoção e sustentação do corpo, como também constituem reservas de sais minerais, como o cálcio que, quando necessário, os fornecem à circulação sanguínea de modo a suprir as necessidades do organismo (54). A fim de preservar a sua integridade e manter a saúde óssea, o osso é sujeito a uma contínua remodelação óssea, garantida pelos osteoblastos e osteoclastos e regulada pelos osteócitos. De uma forma mais simples, os osteoblastos são responsáveis pela síntese da parte orgânica da matriz, participando também na mineralização da mesma através da precipitação de fosfato de cálcio, formando assim os cristais de hidroxapatite. Já os osteoclastos, estão envolvidos na reabsorção e remodelação do tecido ósseo através da solubilização dos depósitos de fosfato de cálcio e quebra da estrutura da matriz (32).

Quando surgem alterações no equilíbrio entre a formação e reabsorção óssea, há um comprometimento da saúde óssea e é quando surgem, então, situações patológicas como, por exemplo, a osteoporose que está entre as patologias mais conhecidas entre as que afetam os ossos (20,32). Esta é caracterizada como sendo uma doença crónica e progressiva, caracterizada pela perda de densidade mineral óssea (DMO) que causa, consequentemente, a deterioração da estrutura óssea, maior fragilidade e menor resistência aos traumas mecânicos do dia-a-dia, que se traduz num aumento do risco de ocorrência de fraturas. Existem diversos fatores de risco associados a esta patologia, como a idade, género, etnia, fatores genéticos, ingestão de cálcio e vitaminas, como a D, K e B, estilo de vida ou outras comorbilidades (54,55).

O tratamento assenta na prevenção das fraturas, na preservação da DMO e na promoção da condição física do indivíduo. Contudo, a profilaxia é sempre importante e pode ser conseguida através da dieta, vários estudos têm vindo a demonstrar que alguns nutrientes e vitaminas, nas quais recentemente foi incluída a vitamina K, podem contribuir para a manutenção de uma boa saúde óssea, especialmente com o avançar da idade (24).

A vitamina K tem um relevante papel na manutenção da saúde óssea, ao regular a remodelação óssea através da ativação de VKDPs extra-hepáticas, nomeadamente da osteocalcina (OC) e da proteína Gla de matriz (MGP) (32).

A OC, sendo secretada principalmente pelos osteoblastos, é essencial para a síntese e regulação da matriz óssea, no entanto, para que esta proteína seja totalmente funcional, necessita de ser ativada pela via de carboxilação que tem como cofator a vitamina K. Tal deve-se ao facto das VKDP necessitarem da conversão dos resíduos de glutamato em Gla, através do processo de carboxilação que aumenta a sua afinidade para o cálcio (55). Assim, a OC carboxilada (cOC), a forma ativa da proteína, tem a capacidade de se ligar fortemente ao cálcio da hidroxiapatite, o mecanismo que permite a contribuição da OC para a formação dos cristais, de modo a resistir à reabsorção óssea, enquanto a forma descarboxilada (ucCO) é diretamente secretada para a corrente sanguínea por ter menor capacidade de ligação. A OC atua também como um inibidor da mineralização óssea, regulando assim a taxa de maturação (24).

A outra VKDP associada ao osso é a proteína Gla de matriz (MGP), uma proteína que, ao contrário da OC que está apenas associada a tecidos mineralizados, a MGP é amplamente expressa, incluindo em tecidos moles e em diferentes tipo de células, como as células do músculo liso vascular, células endoteliais, osteoblastos, condrócitos e osteoclastos, acumulando-se na cartilagem e em tecidos mineralizados. Esta proteína interfere com a osteogénese, a maturação dos condrócitos e uma potente inibidora endógena da calcificação vascular, visto que previne diretamente a precipitação de fosfato de cálcio, através da ligação à Proteína Morfogenética Óssea-2 (BMP-2) (5). A BMP-2 é uma potente indutora da formação óssea, tanto ao nível dos ossos como dos tecidos moles, sendo a sua atividade regulada pela MGP, através da ligação entre os resíduos de Gla da MGP e a BMP-2, o que destaca a necessidade da carboxilação da MGP na formação de tecido ósseo e cartilágneo (32). A nível ósseo, a MGP não só promove a formação óssea através da regulação positiva da via de sinalização Wnt/ β -catenina, via esta que garante a

homeostasia óssea, estimulando a formação e regulando a sua reabsorção, como também exerce um efeito inibitório na mineralização óssea, inibindo a mineralização dos osteoblastos e regulando, assim, a deposição da matriz óssea (24,56).

Assim, a baixa ingestão de vitamina K, os baixos níveis séricos de vitamina K, os elevados níveis séricos de ucOC, ou os baixos níveis séricos de OC total foram associados a um risco acrescido de fraturas ósseas, osteoporose e calcificação vascular, em vários estudos, desde os observacionais ou até em ensaios clínicos randomizados (24,55). A relação entre a deficiência de vitamina K e a ocorrência de fraturas ósseas foi relatada pela primeira vez em doentes com fraturas na anca sendo, posteriormente, verificado que a reduzida ingestão de vitamina K estaria associada também a fraturas vertebrais, tanto em populações caucasianas como asiáticas (54).

Neste sentido, a utilização de Varfarina pode também aumentar a predisposição do indivíduo a esta situação, quer diretamente por inibição da γ -carboxilação das VKDP, quer devido ao facto de que os doentes tratados com Varfarina devem controlar a ingestão de alimentos ricos em vitamina K. Por conseguinte, os novos anticoagulantes orais, DOACs, parecem ter menos influência na saúde óssea (20).

Ainda assim, apesar da maioria dos estudos salientar a importância da vitamina K ao nível da prevenção e tratamento da osteoporose, e na promoção da saúde óssea, os benefícios da suplementação em vitamina K para este efeito, bem como da dose necessária da mesma vitamina para o garantir, ainda não foram completamente determinados. Os resultados dos ensaios clínicos não são conclusivos e continua a ser um tema de discussão se é a suplementação com vitamina K1, com vitamina K2, ou ambas, que reduz o risco de fraturas, dadas as limitações inerentes à realização dos ensaios que avaliam estes resultados (24,54,55).

Capítulo V. Doseamento da Vitamina K

Apesar dos avanços na investigação da vitamina K e da sua relevância clínica e fisiológica, ainda existem muitas incertezas. Incertezas essas derivadas da dificuldade que ainda subsiste no desenvolvimento de métodos para o seu correto doseamento. Este desafio reside no facto da vitamina K ser bastante lipofílica, o que dificulta a sua separação das lipoproteínas, e menos abundante que as restantes vitaminas lipossolúveis, limitando a execução com sucesso dos métodos já existentes (57). Por conseguinte, uma grande parte dos estudos sobre a vitamina K determina o seu nível a partir de questionários relacionados com a alimentação do indivíduo, ou através de outros parâmetros indiretos, como por exemplo, o tempo de protrombina, o doseamento de VKDPs descarboxiladas, como a OC, por exemplo, ou ainda metabolitos presentes na urina. Embora existam vários métodos para o doseamento, quer diretos, quer indiretos, não existe um biomarcador único estabelecido para determinar o aporte do indivíduo em vitamina K. A quantificação da filoquinona circulante (vitamina K1) no plasma sanguíneo ou no soro é o método mais utilizado, ainda que seja apenas um biomarcador da ingestão de vitamina K1 a curto prazo (58).

5.1 Biomarcadores dos Métodos Indiretos

5.1.1 Tempo de protrombina (TP)

A protrombina, sendo uma proteína cuja ativação, necessária para concretização das suas funções na cascata da coagulação sanguínea, está dependente da vitamina K, poderia ser uma boa via para dosear indiretamente a vitamina K. Todavia, sabe-se que o tempo de protrombina, que traduz a capacidade de coagulação do sangue através do tempo que o mesmo demora a formar um coágulo, só sofre um incremento quando a concentração de protrombina diminui mais do que 50% do valor normal (28).

Embora as análises relativas à coagulação, os coagulogramas, sejam amplamente utilizados para a avaliação do estado de vitamina K, estes são bastante limitados e pouco sensíveis, uma vez que refletem apenas capacidade da cascata de coagulação sanguínea em formar o coágulo de fibrina, podendo ser afetada por vários fatores, não sendo, portanto, específicos para a vitamina K. Ainda assim, a normalização de um TP previamente prolongado após a administração de vitamina K pode ser considerado como

diagnóstico de deficiência de vitamina K. Um resultado do TP e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), também avaliado no coagulograma, alargados, tanto podem refletir uma deficiência em vitamina k, como também podem ser sugestivos de uma doença hepática ou hematológica não relacionada com o estado de vitamina K, demonstrando assim a limitação deste método (59).

5.1.2 Osteocalcina (OC)

A quantidade de osteocalcina descarboxilada (ucOC) em circulação poderia funcionar como um marcador sensível do estado de vitamina K, tendo em conta que o seu valor aumenta de uma forma inversamente proporcional ao teor em vitamina K, no entanto, este valor traduz a ingestão recente de vitamina K e não o estado da vitamina a longo prazo (59).

Por outro lado, a concentração desta proteína também é afetada por outros fatores, como a vitamina D, que é necessária para a produção de ucOC, podendo assim influenciar o valor obtido no seu doseamento (59–61).

5.1.3. PIVKA-II

Tal como já fora mencionado anteriormente, um aporte inadequado ou situações de antagonismo da vitamina K, impossibilitam a γ -carboxilação das VKDPs, o que resulta numa falta de funcionalidade destas proteínas, sendo designadas por PIVKAs. A PIVKA-II é a proteína correspondente ao fator II descarboxilado, também designado como protrombina, e é reconhecido como um biomarcador do estado de vitamina K hepática, uma vez que não é detetável em concentrações apreciáveis na circulação de um indivíduo saudável (58). Também é frequentemente utilizada para detetar a deficiência desta vitamina em recém-nascidos (59).

A protrombina descarboxilada é, portanto, específica da deficiência em vitamina K, sendo utilizados imunoensaios altamente sensíveis baseados em quimioluminescência, para o diagnóstico de estados subclínicos de vitamina K (58).

5.1.4. γ -carboxiglutamato (Gla) Urinário

O γ -carboxiglutamato (Gla) é sintetizado a partir de modificações pós-traducionais de VKDPs e mais tarde, excretado na urina. Neste sentido, a excreção urinária de Gla tem sido utilizada como indicador do estado de vitamina K em adultos, refletindo a renovação e degradação de VKDPs. O Gla livre presente na urina, fornece uma avaliação global do estado de γ -carboxilação das proteínas Gla, podendo ser doseado na urina com uma colheita de 24 horas, ou com colheitas pontuais, cuja concentração pode ser posteriormente ajustada pela creatinina. Ainda não existem valores de *cut-off* concordantes para a concentração urinária de Gla e a sua interligação com a vitamina K (59).

5.1.5. Metabolitos Urinários da vitamina K

As principais formas de metabolitos da vitamina K na urina correspondem a 5C-aglicona e 7C-aglicona, que refletem a ingestão de vitamina K proveniente da dieta. Como estes metabolitos são comuns a todas as vitâmeros de vitamina K, podem-se considerar marcadores do estado geral de vitamina K, embora, à semelhança do γ -carboxiglutamato, ainda não foram identificados valores de *cut-off* para estabelecer uma correlação com a vitamina K (59).

Harrington et al. estudaram esta hipótese em jovens adultos e o seu significado clínico na população pediátrica e chegaram à conclusão de que, nos recém-nascidos, a excreção urinária dos metabolitos da vitamina K supracitados foi 25 vezes inferior à observada nos adultos, tendo havido uma melhoria após a profilaxia da DHRN. Neste sentido, o doseamento dos metabolitos urinários seria uma boa aposta para avaliar o estado da vitamina K nos recém-nascidos, ajudando ao desenvolvimento de esquemas terapêuticos profiláticos mais adequados (60).

Não foram relatados estudos em doentes com doença renal crónica (DRC), porém, a deterioração da função renal pode interferir com a fiabilidade destes marcadores.

5.2. Métodos Diretos

O marcador mais frequentemente utilizado para a avaliação direta do estado de vitamina K é a concentração sérica de K1 no soro ou no plasma (62,63). Ao passo que

esta abordagem fornece uma boa indicação da abundância da vitamina, ao fornecer apenas a concentração de um vitâmero, não reflete necessariamente o estado da vitamina K em todo o organismo, nomeadamente nos tecidos (58).

O método mais utilizado para esta determinação é a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em associação com a deteção por fluorescência, ou a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa tandem (LC-MS/MS), existindo uma conformidade entre os dois métodos. Como a vitamina K apresenta instabilidade aquando da exposição à luz ultravioleta, os métodos devem ser otimizados de forma a minimizar a sua exposição a fortes fontes de luz. Para obtenção de um resultado mais fiável, é necessário que as amostras sejam sujeitas a um pré-tratamento, de modo a remover lípidos presentes na amostra. Tendo em conta que a vitamina K é principalmente transportada por lipoproteínas, este é um ponto crítico a ter em consideração, uma vez que a interação entre a lipoproteína e a coluna de HPLC pode afetar a purificação da amostra e, conseqüentemente o doseamento e os resultados obtidos (60). De um modo geral, e independentemente do método analítico escolhido, devem ser aplicadas condições especiais pré-analíticas, analíticas e de armazenamento para evitar a degradação da vitamina K pela exposição à luz, condições alcalinas e de temperatura (58).

Por fim, em amostras de indivíduos sem jejum, as concentrações séricas de referência de vitamina K1 devem estar entre os 0,15-1,55 µg/L, sendo que as concentrações mais elevadas são sugestivas de elevado aporte dietético ou farmacológico recente, enquanto em indivíduos em jejum, o intervalo de referência reduz para cerca de 0,17-0,68 µg/L (57,63,64) .

Conclusões

Nos últimos anos, a vitamina K deixou de ser considerada apenas uma vitamina com função única relacionada com a hemostasia, passando a ser reconhecida como uma vitamina multifuncional, desempenhando um importante papel em vários órgãos e processos fisiológicos, geralmente devido à sua atividade como cofator enzimático e ativação de VKDPs. Dentro da prática clínica atual, nesta monografia destacou-se o papel desta vitamina na DHRN, na osteoporose, e na interação com fármacos antagonistas da vitamina K, afastando-se do papel já muito conhecido e discutido na coagulação.

A falta de vitamina K pode resultar, principalmente, em maior propensão a hemorragias devido à redução dos fatores de coagulação dependentes desta vitamina. Em indivíduos saudáveis, a deficiência é pouco comum, pois a vitamina K está amplamente distribuída em vegetais e óleos vegetais, além de ser sintetizada por bactérias intestinais. No entanto, certas condições de saúde que afetem a absorção de gorduras, essencial para a absorção da vitamina K visto que esta é lipossolúvel, o uso de medicamentos específicos e diversas patologias, como doenças cardiovasculares, doença renal crônica e osteoporose, podem aumentar o risco de deficiência de vitamina K. Em recém-nascidos, a deficiência é mais frequente e preocupante devido à imaturidade do fígado e à ausência de bactérias sintetizadoras de vitamina K₂ no intestino, além da baixa concentração dessa vitamina no leite materno, podendo levar à conhecida DHRN. Os sintomas desta deficiência em recém nascidos podem variar, causando sangramentos graves como intratorácicos, gastrintestinais, cutâneos ou intracranianos. Por outro lado, não foram registados casos de toxicidade associados à ingestão de vitamina K.

Dados relativos ao aporte diário necessário ainda são muito limitados e dispares, essencialmente devido às dificuldades existentes em dosear e determinar diretamente os níveis séricos de vitamina K. Tal obstáculo, compromete também o estabelecimento de um método para o seu correto doseamento direto, bem como valores de referência mais precisos, sendo necessário a realização de mais estudos, ensaios clínicos e informação nesse sentido e, ainda, na sua intervenção em cada vez mais patologias.



Referências Bibliográficas

1. Youness RA, Dawoud A, ElTahtawy O, Farag MA. Fat-soluble vitamins: updated review of their role and orchestration in human nutrition throughout life cycle with sex differences. *Nutr Metab (Lond)*. 1 de Dezembro de 2022;19(1).
2. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 30.^a ed. New York: Mc Graw Hill; 2015. 546–563 p.
3. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsbürger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 1 de Junho de 2022;41(6):1357–424.
4. Stevens SL. Fat-Soluble Vitamins. *Nursing Clinics of North America*. 1 de Março de 2021;56(1):33–45.
5. Ferland G. The discovery of vitamin k and its clinical applications. Vol. 61, *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012. p. 213–8.
6. Binkley SB, Maccorquodale DW, Thayer SA, Doisy EA. The Isolation of Vitamin K1. St. Louis; 1939 Jun.
7. Mckee RW, Binkley SB, Thayer SA, Maccorquodale DW, Doisy EA. The Isolation of Vitamin K2. St. Louis; 1939. p. 327–44.
8. Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, et al. Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev*. 1 de Abril de 2022;80(4):677–98.
9. Ferland G. The discovery of vitamin k and its clinical applications. Vol. 61, *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012. p. 213–8.
10. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res*. 2014;55(3):345–62.
11. Dowd P, Ham SW, Naganathan S, Hershline R. *The Mechanism of Action of Vitamin K*. Pittsburgh; 1995 [citado 5 de Março de 2023]. Disponível em: www.annualreviews.org
12. L. Booth S. Vitamin K: Food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res*. 2012;56.

13. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: Current evidence in age-related diseases. *Nutrients*. 1 de Janeiro de 2020;12(1).
14. Klack Karin, Freire de Carvalho Jozélio. Vitamina K- Metabolismo, Fontes e Interação com varfarina. *Rev Bras Reumatol*, v 46, n6, p 398-406. 2006;
15. Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2002;27–32. Disponível em: www.bba-direct.com
16. Stafford D.W. The vitamin K cycle. Em: *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005. p. 1873–8.
17. NIH - National Institutes of Health. 2021 [citado 11 de Abril de 2023]. Vitamin K - Fact Sheet for Health Professional. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/#en1>
18. Schurgers LJ, F Teunissen KJ, Hamulyák K, J Knapen MH, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K 1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*. 2007;109(8):3279–83.
19. Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, Guo Y, Zhang B. Role of Vitamin K in Intestinal Health. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
20. Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K and Bone. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2017;200–6.
21. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. Vol. 29, *Annual Review of Nutrition*. 2009. p. 89–110.
22. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: Double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2 de Fevereiro de 2019;20(4).
23. Institute of Medicine of the National Academies - Food and Nutrition Board. [citado 20 de Maio de 2023]; Disponível em: <https://www.nationalacademies.org/fnb/food-and-nutrition-board>

24. Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, Ferrari S, Nickolas TL, Tripepi G, et al. Vitamin K and osteoporosis. *Nutrients*. 1 de Dezembro de 2020;12(12):1–13.
25. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press; 2001. 162–196 p.
26. Pazirandeh Sassan, L Burns David. UpToDate. 2023 [citado 9 de Junho de 2023]. Overview of vitamin K. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-k/print?se...rch_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Official reprint from UpToDate www.uptodate.com
27. Sousa A, Martins C, Olga F, Lourenço R. Manual de Nutrição Artificial. Ordem dos Farmacêuticos; [citado 22 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-nutricao-artificial/>
28. Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA Journal*. 1 de Maio de 2017;15(5).
29. E. Johnson L. Manual MSD - Versão para Profissionais de Saúde. 2022 [citado 3 de Junho de 2023]. Toxicidade da vitamina K. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist>
30. Marchili MR, Santoro E, Marchesi A, Bianchi S, Rotondi Aufiero L, Villani A. Vitamin K deficiency: A case report and review of current guidelines. *Ital J Pediatr*. 14 de Março de 2018;44(1).
31. Larry E. Johnson. Manual MSD - Versão para profissionais de saúde. 2022 [citado 3 de Junho de 2023]. Deficiência de vitamina K. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist>
32. Willems BAG, Vermeer C, Reutelingsperger CPM, Schurgers LJ. The realm of vitamin K dependent proteins: Shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(8):1620–35.

33. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M, et al. Prevention of Vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1 de Julho de 2016;63(1):123–9.
34. Rina Eden AE, Coviello Affiliations JM. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2022 [citado 24 de Fevereiro de 2023]. Vitamin K Deficiency Continuing Education Activity. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536983/?report=printable>
35. Hanslik T, Prinseau J. The Use of Vitamin K in Patients on Anticoagulant Therapy A Practical Guide. Vol. 4, *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004.
36. Shearer MJ. Delivering neonatal Vitamin K prophylaxis: The continuing need for surveillance and vigilance. Vol. 105, *Archives of Disease in Childhood.* BMJ Publishing Group; 2020. p. 417–8.
37. Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R, Paul VK. Vitamin K prophylaxis for prevention of Vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *Journal of Perinatology.* 1 de Maio de 2016;36(S1):S29–34.
38. Jullien S, Huss G, Weigel R. Supporting recommendations for childhood preventive interventions for primary health care: elaboration of evidence synthesis and lessons learnt. Vol. 21, *BMC Pediatrics.* BioMed Central Ltd; 2021.
39. Kampouraki E, Kamali F. Dietary implications for patients receiving long-term oral anticoagulation therapy for treatment and prevention of thromboembolic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 3 de Agosto de 2017;10(8):789–97.
40. Rangelcroft A, Prabhu SS, Huang CC. Pickles and warfarin interaction: a case-based review. *Clin Rheumatol.* 2021;40:1621–4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05324-9>
41. Wessinger C, Hafer-Macko C, Ryan AS. Vitamin K intake in chronic stroke: Implications for dietary recommendations. *Nutrients.* 1 de Outubro de 2020;12(10):1–10.
42. D Hull Russell, A Garcia David, R Vazquez Sara. UpToDate. 2023 [citado 16 de Julho de 2023]. Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects. Disponível

- em: <https://www.uptodate.com/contents/warfarin-and-other-vkas-dosing-and-adverse-effects/printwww.uptodate.com>
43. Izzo AA, Ernst E. Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs An Updated Systematic Review. *Drugs*. 2009;69(13):1777–98. Disponível em: <http://links.adisonline.com/DGZ/A4>
 44. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. Vol. 2014, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. Oxford University Press; 2014.
 45. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 1 de Fevereiro de 2021;87(2):352–74.
 46. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. 2017;96(2). Disponível em: www.aafp.org/afp
 47. Hamann GL, Campbell JD, George CM. Warfarin-cranberry juice interaction. *Annals of Pharmacotherapy*. Março de 2011;45(3).
 48. Yu CP, Yang MS, Hsu PW, Lin SP, Hou YC. Bidirectional Influences of Cranberry on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin with mechanism elucidation. *Nutrients*. 1 de Setembro de 2021;13(9).
 49. Bodiford AB, Kessler FO, Fermo JD, Ragucci KR. Elevated international normalized ratio with the consumption of grapefruit and use of warfarin. *SAGE Open Med Case Rep*. 1 de Janeiro de 2013;1:2050313X1351160.
 50. Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John’s Wort? *Pharmacol Res*. 1 de Abril de 2017;118:82–92.
 51. Werba JP, Misaka S, Giroli MG, Shimomura K, Amato M, Simonelli N, et al. Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. *J Food Drug Anal*. 1 de Abril de 2018;26(2):S72–7.
 52. D Hull Russell, A Garcia David, R Vazquez Sara. UpToDate. 2023 [citado 16 de Julho de 2023]. *Biology of warfarin and modulators of INR control*. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/biology-of-warfarin-and-modulators-of-inr-control/printOfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>

53. Grzešek G, Rogowicz D, Wołowiec Ł, Ratajczak A, Gilewski W, Chudzińska M, et al. The clinical significance of drug–food interactions of direct oral anticoagulants. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
54. Tsugawa N, Shiraki M. Vitamin K nutrition and bone health. *Nutrients*. 27 de Junho de 2020;12:1–16.
55. Elshaikh AO, Shah L, Joy Mathew C, Lee R, Jose MT, Cancarevic I. Influence of Vitamin K on Bone Mineral Density and Osteoporosis. *Cureus*. 6 de Outubro de 2020;12(10).
56. Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: Background and its role in bone. *J Intern Med*. 1 de Junho de 2015;277(6):630–49.
57. Alonso N, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, Enko D, Herrmann M. Role of Vitamin K in Bone and Muscle Metabolism. Vol. 112, *Calcified Tissue International*. Springer; 2023. p. 178–96.
58. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 1 de Junho de 2022;41(6):1357–424.
59. Górská RM. Methods for assessment of vitamin K. Em: *Laboratory Assessment of Vitamin Status*. Elsevier; 2018. p. 107–47.
60. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, Stucchi A, Delanaye P, Cavalier E, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med*. 1 de Junho de 2017;55(6):789–99.
61. Buranasinsup S, Bunyaratavej N. The Intriguing Correlation between Undercarboxylated Osteocalcin and Vitamin D. *J Med Assoc Thai*. 2015;98:2015. Disponível em: <http://www.jmatonline.com>
62. Card DJ, Gorska R, Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin K status. *J Clin Pathol*. 1 de Fevereiro de 2020;73(2):70–5.
63. Zhang Y, Bala V, Mao Z, Chhonker YS, Murry DJ. A concise review of quantification methods for determination of vitamin K in various biological matrices. Vol. 169, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Elsevier B.V.; 2019. p. 133–41.

64. Górska RM. Methods for assessment of vitamin K. Em: *Laboratory Assessment of Vitamin Status*. Elsevier; 2018. p. 107–47.