

DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

Jacqueline Rodrigues Rezende¹, Alessandra Pompeu Alves¹, Fabielle Costa Oliveira¹,
Marcelo Sampaio da Motta², Carlos Henrique Martins¹, Cosme Paz Wanderley Neto²

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel, apresentando-se em 3 diferentes formas químicas K1, K2 e K3. Trata-se de um co-fator essencial para a conversão do ácido glutâmico em ácido γ -carboxiglutâmico e tem papel importante na hemostasia através da ativação de fatores de coagulação (II, VII, IX, X), estando assim intimamente ligada a distúrbios hemorrágicos. Seu diagnóstico é muito importante e relativamente simples, fundamentado na avaliação indireta do déficit de vitamina K através da determinação do Tempo de Protrombina (abaixo de 70% do padrão) e pela presença de sangramentos. Diagnóstico este confirmado através da injeção de vitamina K aumentando o Tempo de Protrombina em poucas horas e com a diminuição do sangramento. Tem sido sugerido que a deficiência da vitamina K fosse redefinida com base na presença de proteína subcarboxilada, já que na ausência dessa vitamina o processo de carboxilação será incompleto, fazendo com que as proteínas não sejam completamente metabolizadas. As principais proteínas atingidas pela deficiência de vitamina K, podendo ser encontradas na forma subcarboxiladas, são a Protrombina e a Osteocalcina. A cromatografia líquida de alta pressão que avalia os níveis séricos de vitamina K parece não ser um bom método para o diagnóstico da hipovitaminose K. Fica claro que o diagnóstico da deficiência de vitamina K é baseado em métodos simples, não necessitando de exames complementares específicos.

Palavras-Chave: Deficiência. Diagnóstico. Vitamina K.

Vitamin K is a fat soluble vitamin, performing in three different chemical forms of K1, K2 and K3. It is an essential cofactor for the conversion of glutamic acid γ -carboxyglutamic acid and plays an important role in hemostasis through the activation of clotting factors (II, VII, IX, X) and is thus closely linked to bleeding disorders. Its diagnosis is very important and relatively simple, based on indirect assessment of the deficit of vitamin K through the determination of Prothrombin Time (below 70% of default) and the presence of bleeding. Diagnosis is confirmed by the injection of vitamin K increased prothrombin time in a few hours and the reduction in bleeding. It has been suggested that vitamin K deficiency was redefined based on the presence of protein sub-carboxylic acid, as in the absence of this vitamin carboxylation process will be incomplete; as a result the proteins are not completely metabolized. The main proteins affected by vitamin K deficiency and can be found as sub-carboxylated, osteocalcin and prothrombin. The high-pressure liquid chromatography evaluate serum levels of vitamin K seems to be a good method for the diagnosis of hypovitaminosis K. It is clear that the diagnosis of vitamin K deficiency is based on simple methods, not requiring specific complementary tests.

Keywords: Disability. Diagnosis. Vitamin K.

¹ Acadêmicos do Curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos - ITPAC; Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína - TO. Email: jacquelinerr20@yahoo.com.br

² Graduado do Curso de Medicina do Instituto Presidente Antonio Carlos; Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína - TO.

1. INTRODUÇÃO

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que apresenta três diferentes formas químicas: vitamina K1 (Fenaquinona), K2 (Menaquinona) e K3 (Menadiona). Atua no sistema enzimático carboxilase-dependente, presente na membrana microsomal hepática, responsável pela biossíntese dos fatores de coagulação. Trata-se de um co-fator essencial para a conversão do ácido glutâmico em ácido γ -carboxiglutâmico (carboxilação), e tem um papel importante na hemostasia através da ativação de fatores de coagulação (II, VI, IX, X), criando locais de ligação para o Cálcio, permitindo a integração cálcio-dependente desses fatores de coagulação, estando assim intimamente ligada a distúrbios hemostáticos como discrasias sangüíneas. No caso de deficiência de vitamina K, há prejuízo na reação carboxilação, gerando proteínas sub-carboxiladas, formas desprovidas de atividade biológica (KUMAR, 2005; WAITZBERG, 2000).

Outras proteínas contendo resíduos de carboxiglutamato dependentes de vitamina K foram identificadas em vários tecidos, tais como a osteocalcina no osso, proteínas contendo γ -carboxiglutamil presentes em um grande número de tecidos e órgãos como osso, rim, placenta, pâncreas, vesícula e pulmão e as proteínas anticoagulantes S e C presentes no plasma (CONWAY, 2005; CONWAY, 2004).

A relação entre a coagulação sangüínea e a vitamina K data do início da década de 30, quando Henrik Dam observou que aves alimentadas com rações em gordura desenvolviam sangramentos espontâneos. Seis anos depois verificou que a condição poderia ser revertida pela oferta de uma substância lipossolúvel não identificada, presente na ração, que Dam denominou Vitamina K (vitamin Koagulation). Na mesma época, outros investigadores, observando pacientes ictericos e pesquisando as causas da diminuição da coagulabilidade sangüínea, verificaram ser a diminuição de protrombina o fator responsável. Assim, estava estabelecida a relação entre a vitamina K e a função hepática adequada pelos mecanismos fisiológicos que atuam na coagulação normal do sangue (CONWAY, 2004).

A forma principal dessa vitamina é a vitamina K1, a qual é encontrada em plantas, sobretudo vegetais folhosos verdes. Ocorre síntese considerável de K2 pelas bactérias gram-positivas presentes no trato intestinal, determinando quantidades de vitamina K2 nas fezes humanas e de animais. As vitaminas K1 e K2 são absorvidas predominantemente no íleo e exigem a presença de sais biliares e suco pancreático, enquanto a K3 não necessita. A excreção da vitamina K1 é feita pela bile e urina; a vitamina K3 é reduzida para a forma diol (hidroquinona) e excretada na bile (CONWAY, 2004; WAITZBERG, 2000).

Em adultos, a hipovitaminose K não é comum, pois a vitamina K está largamente distribuída nos alimentos de origem vegetal. Além disso, ocorre a síntese da vitamina K pela microflora intestinal normal dos animais que sintetizam K2 e ocorre mecanismo fisiológico do ciclo de vitamina K que conserva a vitamina. Os recém-nascidos são vulneráveis a deficiência de vitamina K, devido ao seu transporte ineficiente pela placenta, por ser o intestino do recém-nascido estéril, e porque o leite materno é uma fonte limitada desse nutriente. Dessa forma, pode ocorrer a doença hemorrágica do recém-nascido, que se manifesta por sangramentos anormais, justificando a conduta de administrar dose profilática de vitamina K após o nascimento. Portanto, os lactentes alimentados com leite materno e que não receberam essa medicação ao nascimento são particularmente suscetíveis à manifestações decorrentes da deficiência de vitamina K (MAKRIS, 2001; SCHAFER, 2005; WAITZBERG, 2000).

A deficiência de vitamina K clinicamente significativa ocorre com a má absorção de vitaminas lipossolúveis secundárias a icterícia obstrutiva ou com a má absorção causada por doenças intrínsecas do Intestino Delgado, por exemplo, Doença Celíaca, Fibrose Cística (interfere na secreção pancreática), Síndrome do Intestino Curto e Doença Intestinal Inflamatória (CONWAY, 2004; SCHAFER, 2005; WAITZBERG, 2000).

A deficiência clínica da vitamina tem sido classicamente descrita como hipoprotrombinemia e está associada ao aumento no tempo de protrombina (TP). Em casos graves, pode haver

quadros hemorrágicos ameaçadores à vida como um resultado de uma atividade inadequada dos fatores dependentes de vitamina K, corrigível por reposição de vitamina K, que também resulta na secreção de protrombina sub-carboxilada na plasma, chamada Proteína Induzida pela Ausência de Vitamina K (WAITZBERG, 2000).

O presente trabalho tem por objetivo discutir os principais aspectos envolvidos no diagnóstico da deficiência de vitamina K, tendo como base parâmetros clínicos e exames complementares, dando ênfase em indivíduos adultos.

2. DESENVOLVIMENTO

O diagnóstico dessa enfermidade é importante, relativamente simples e fundamentado na avaliação indireta do déficit da vitamina através da determinação do TP (abaixo de 70% do padrão) e pela presença de sangramentos (ou sinais, como equimoses). Normalmente, esse diagnóstico é confirmado quando uma injeção de vitamina K aumentar a concentração de protrombina em poucas horas (diminuindo o alargamento do TP) e o sangramento cessar em 3 a 6 horas; esse processo é denominado teste terapêutico (SCHAFER, 2005).

2.1 Exame Clínico

Os sinais comuns de deficiência incluem manifestações de distúrbios de coagulação como: equimose, epistaxe, hematúria, sangramento gastrointestinal, hemorragia no pós-operatório, hemorragia intracraniana e hemoptise. Tão logo o aparecimento de equimoses, é necessária atenção para o seu padrão, sintomas associados, história familiar e medicamentosa; na tentativa de se excluir outras causas de sangramento como: trombocitopenia, disfunção plaquetária, desordens do colágeno e injúrias não-acidentais (KUMAR, 2005; MAKRIS, 2001; WALLERSTEIN, 1989).

A manifestação clínica mais grave desta deficiência é a hemorragia intracraniana, que ocorre principalmente no recém-nascido (Doença Hemorrágica do Recém Nascido - DHRN). Ela é responsável por alta mortalidade e graves seqüelas neurológicas, sendo caracterizada por

sangramento após o nascimento, sem trombocitopenia, com o TP alargado, esfregaço sangüíneo periférico sem alterações, mas apresenta rápida correção do TP prolongado ou término do sangramento após a administração da vitamina K. A DHRN pode assemelhar-se a injúria craniana não acidental, sendo um diagnóstico diferencial com abuso infantil (MAKRIS, 2001; WAITZBERG, 2000).

Apenas a deficiência nutricional raramente causa uma deficiência de vitamina K clinicamente significativa. Entretanto, essa condição pode surgir quando a erradicação da flora intestinal for combinada com uma ingesta dietética inadequada. Esta situação tipicamente ocorre em pacientes gravemente enfermos em Unidades de Terapia Intensiva, os quais não fazem uso de ingesta oral e que estão recebendo antibióticos de largo espectro por períodos prolongados. A hipovitaminose K também pode se desenvolver em pacientes que estão recebendo nutrição parenteral total, a menos que as infusões sejam suplementadas com a vitamina K (MAKRIS, 2001; SCHAFER, 2005; WAITZBERG, 2000; WALLERSTEIN, 1989).

Como a vitamina K é lipossolúvel, os distúrbios que interferem na absorção de gorduras como: Doença Celíaca, Fibrose Cística, Esteatorréia Idiopática; podem causar deficiência de vitamina K nas crianças e nos adultos, fazendo assim, com que a deficiência de vitamina K se torne um diagnóstico secundário a essas patologias. A ingestão de quantidades excessivas de óleo mineral também pode impedir a absorção de vitamina K (CONWAY, 2004; SCHAFER, 2005; WAITZBERG, 2000).

É relevante a relação entre gestantes epilépticas e neonatos com deficiência de vitamina K. Aproximadamente 0,5% de todas as mulheres grávidas, possuem epilepsia. O tratamento com anticonvulsionantes como Fenitoína, Fenobarbital, Pirimidona em mulheres grávidas pode gerar síndromes hemorrágicas nos recém-nascidos por induzir a produção de enzimas que promovem a degradação das formas de vitamina K encontradas no feto, gerando síndromes hemorrágicas no neonato (WAITZBERG, 2000).

A ingestão acidental ou excessiva de anticoagulantes orais pode desencadear distúrbios relacionados a fatores de coagulação, às vezes com

petéquias e sangramentos, pois esses medicamentos (por exemplo, a Warfarina) podem atuar como antagonistas competitivos pela vitamina K, impedindo que a coagulação ocorra através da inibição da ativação dos fatores de coagulação (MAKRIS, 2001; WALLERSTEIN, 1989).

2.2 Exames Laboratoriais

2.2.1 Teste de coagulação

Diante de um paciente com episódios sugestivos de distúrbios de coagulação, a princípio deve-se executar hemograma completo, TP, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), Tempo de Sangramento (TS) e esfregaço periférico; pois esses exames de triagem guiam ao diagnóstico da maioria das causas de sangramento anormal. É extremamente relevante a interpretação desses resultados em relação aos padrões relacionados à idade do paciente em questão, porque caso a contagem de plaquetas e os testes da coagulação forem normais, uma desordem hemostática significativa é improvável (MAKRIS, 2001; WALLERSTEIN, 1989).

O TP é utilizado para detectar deficiências dos fatores pertinentes ao sistema extrínseco da coagulação, ou seja, os fatores I, II, V, VII e X; enquanto o TTPa avalia os 2 sistemas (extrínseco e intrínseco), sendo capaz de determinar anormalidade na grande maioria dos fatores de coagulação: I, II, V, VII, IX, X, XI e XII (MAKRIS, 2001; WALLERSTEIN, 1989).

A deficiência de vitamina K é caracterizada principalmente por hipoprotrombinemia e alargamento do TP. Mas é importante ressaltar que 50% da concentração normal de Protrombina é suficiente para produzir um TP normal, portanto, um prolongamento do TP é um marcador para a deficiência de vitamina K subclínica avançada (CONWAY, 2004).

Um prolongamento isolado do TP pode ser um resultado, principalmente, da deficiência de vitamina K ou de doença hepática e deve ser realizada uma investigação mais cuidadosa através de um ensaio do fator VII, pois se o TTPa for normal, esse alargamento do TP pode indicar uma deficiência (relativamente rara) do fator VII (MAKRIS, 2001).

Anormalidade combinadas de TP e TTPa é frequentemente resultado de uma deficiência de vitamina K moderada a severa, insuficiência Hepática, overdose de Warfarin, Síndrome de Munchausen, Coagulação Intra-vascular Disseminada ou Deficiências Hereditárias do fator V ou VII (raros). Mas, se o paciente estiver tanto com o TP quanto o TTPa prolongados, sendo o TP mais alongado em relação ao TTPa, deve-se considerar deficiência de vitamina K, terapia por Warfarin, doença hepática moderada a grave, overdose por aspirina ou deficiência congênita da enzima de γ -carboxilação dependente de vitamina K (MAKRIS, 2001; WALLERSTEIN, 1989).

Caso o paciente seja portador de uma deficiência congênita de enzima γ -carboxilação dependente de vitamina K, existirá defeito na síntese do γ -carboxilado II, VII, IX e X; e o paciente irá aparentar deficiência de vitamina K, porém com estoques adequados dessa vitamina (MAKRIS, 2001; WALLERSTEIN, 1989).

O TP é mais sensível a déficit de fator VII, que possui a menor meia-vida, por isso, com a depleção ativa de vitamina K por diminuição na dieta, absorção gastrointestinal deficiente, ou a ingestão de Warfarin, o TP irá prolongar antes que o TTPa o faça. Denotando assim que o TP é mais sensível que o TTPa para detectar os estados de deficiência de vitamina K (MAKRIS, 2001; SCHAFFER, 2005).

Em hepatopatias, a hipoprotrombinemia e o alargamento do TP, podem ser em função da doença e não de hipovitaminose K. A aplicação de vitamina K parenteralmente pode ajudar na diferenciação entre hepatopatas e hipovitaminose K. Na primeira, usualmente não há alteração após a medicação, enquanto na segunda há normalização do TP (WAITZBERG, 2000).

2.2.2 Dosagem de Vitamina K Sérica

A vitamina K é armazenada no fígado como K1 e/ou K2, além de estarem presentes em baixas concentrações nos nódulos linfáticos, glândulas supra-renais, pulmões, rins e medula óssea. O armazenamento de vitamina K no fígado é limitado. A vitamina K é transportada aos diversos tecidos por via sangüínea, associada às lipoproteínas, não existindo proteína carreadora específica (WAITZBERG, 2000).

Em pessoas saudáveis, a concentração de vitamina K no plasma varia de 0,2 a 1,0 ng/mL, com média de 0,55 ng/mL, que representa principalmente a vitamina K1, cuja dosagem requer cromatografia líquida de alta pressão, que não se correlaciona bem com status corporal da vitamina K (CONWAY, 2004; USUI, 1990).

Além disso, existe grande dificuldade em mensurar os compostos de vitamina K em substratos biológicos devido às baixas concentrações e aos muitos contaminantes nos estratos lipídicos (USUI, 1990).

Os níveis de K1 plasmáticos são prontamente afetados pela ingestão de alimentos verdes folhosos (como o brócolis, o espinafre, o alface, entre outros), que são a principal fonte deste nutriente. Portanto, na presença de uma dieta pobre em K1 ou de jejum, suas concentrações plasmáticas tendem a cair rapidamente. O jejum total associado à antibióticoterapia pode ocasionar indução de deficiência de vitamina K de 3 a 4 semanas (USUI, 1990).

Em crianças com Fibrose Cística esses níveis estão em média por volta de 0,098 ng/mL, denotando uma deficiência de vitamina K relevante nesses indivíduos, relacionada principalmente, com a insuficiência pancreática e à deficiência de sais biliares encontrados nesses pacientes (CONWAY, 2004).

2.2.3 Dosagem de proteínas subcarboxiladas

Considerando o fato de que uma das funções principais da vitamina K é o processo de carboxilação de certas proteínas, deixando-as funcionalmente ativas; na ausência dessa vitamina, o processo de carboxilação será incompleto, fazendo com que as proteínas se tornem subcarboxiladas, estando funcionalmente inativas. Assim, a presença de proteínas subcarboxiladas circulantes no plasma é o indicador mais sensível de deficiência de vitamina K no tecido na qual a proteína em questão é sintetizada. Portanto, tem sido sugerido que a deficiência de vitamina K fosse redefinida com base na presença de proteínas subcarboxiladas, e que a definição de suficiência de vitamina K requer que todas as proteínas subcarboxiladas conhecidas estejam em sua forma totalmente

carboxilada. As principais proteínas atingidas pela deficiência de vitamina K, podendo ser encontradas na forma subcarboxilada, são a Protrombina e a Osteocalcina (CONWAY, 2005; CONWAY, 2004; KUMAR, 2005).

As formas subcarboxiladas de Protrombina são chamadas de PIVKA-II (prothrombin induced by vitami K absence or antagonism - protrombina induzida pela ausência ou antagonismo pela vitamina K). A sua medida é um método muito mais sensível para a detecção de hipovitaminose K do que o TP que, por sua vez, não se altera até que a concentração de protrombina caia a níveis menores que 50% do normal. Mas seu uso é limitado pelo fato de não diferir entre a deficiência de vitamina K nutricional e àquela atribuída à disfunção hepática (CONWAY, 2005, CONWAY, 2004).

Parece, entretanto, que diferentes proteínas dependentes de vitamina K tem diferentes necessidades de vitamina K, e a deficiência funcional de vitamina K pode ser mais prevalente do que sugerido apenas pelos testes de coagulação. O fígado é mais eficiente que o osso em usar a vitamina K disponível. As proteínas ósseas dependentes de vitamina K são mais vulneráveis a sua deficiência, e um grau de subcarboxilação de Osteocalcina é naturalmente presente entre pessoas saudáveis de todas as faixas etárias. A medida da fração total de Osteocalcina como da Osteocalcina subcarboxiladas é um marcador sensível do status de vitamina K no osso. É o primeiro marcador funcional a responder a depleção de vitamina K e o último a responder ao excesso (CONWAY, 2005).

3. CONCLUSÃO

O presente trabalho discutiu os principais aspectos envolvidos no diagnóstico da deficiência de vitamina K, levando em consideração o exame clínico e exames laboratoriais. Pacientes com sangramento anormal, sem história familiar e medicamentosa compatível, que apresenta TP alargado; existe a necessidade em se pensar em tal diagnóstico, que poderá ser confirmado através da administração de vitamina K para este paciente revertendo o quadro anterior. Apesar de existirem exames mais sensíveis para se detectar essa

hipovitaminose (como a dosagem de Osteocalcina subcarboxilada), esse diagnóstico pode ser realizado por métodos usuais, sem a real necessidade de se utilizar esses métodos mais específicos, que tornam esse diagnóstico mais caro e trabalhoso.

4. REFERÊNCIAS

- CONWAY, S. P.; et al. Vitamin K Status Among Children With Cystic Fibrosis and its Relationship to Bone Mineral Density and Bone Turnover. ***Pediatrics***, v.115, n. 5, p. 1325 - 1331. Maio, 2005.
- CONWAY, S. P. Vitamin K in Cystic Fibrosis. ***Journal of the Royal Society of Medicine***, v.97, n.44, p. 48 - 51. 2004.
- KUMAR, V.; KANE, A. B. Patologia Nutricional e Ambiental. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins e CONTRAN: Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Cap. 9, p. 433 - 489.
- MAKRIS, M.; VORA, A. Personal Practice: An approach to investigation of easy bruising. ***Arch Dis Child***, v.84, p. 488 - 491. Junho, 2001.
- SCHAFER, A. I. Distúrbios Hemorrágicos: Coagulação Intravascular Disseminada, Insuficiência Hepática e Deficiência de Vitamina K. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Cap. 179, p. 1249 - 1253.
- USUI, Y.; et al. Vitamin K concentration in the plasma and liver of surgical patients. ***Am J Clin Nutr***, v.51, p. 846 - 852. 1990.
- WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
- WALLERSTEIN JR, R. O. Laboratory Evaluation of a Bleeding Patient. ***The Western Journal of Medicine***, v.150, n.1, p. 51 - 58. Janeiro, 1989.