



---

## RELATO DE CASO

---

# *Hemorragia intracraniana por deficiência de vitamina K em lactentes – relato de 2 casos*

*Intra-cranial hemorrhage in infants due to vitamin K deficiency – report of 2 cases*

Eugênio Grillo<sup>1</sup>, Ronaldo José Melo da Silva<sup>2</sup>, Jorge Humberto Barbato Filho<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Chamar a atenção para a forma tardia da doença hemorrágica do recém-nascido secundária à deficiência de vitamina K, como causa de hemorragia intracraniana em lactentes jovens.

**Métodos:** Os autores descrevem e analisam dois casos de doença hemorrágica tardia do recém-nascido, por deficiência de vitamina K, com hemorragia intracraniana no segundo mês de vida. As principais publicações sobre o tema foram revisadas.

**Resultados:** Ambos os lactentes não haviam recebido profilaxia com vitamina K ao nascimento e vinham sendo alimentados exclusivamente com leite materno. Desenvolveram hemorragia intracraniana, e a coagulopatia foi rapidamente corrigida com administração de vitamina K por via intramuscular. Aos 3 e 4 anos de idade, um deles apresenta desenvolvimento psicomotor normal e o outro, atraso psicomotor moderado com microcefalia.

**Conclusão:** A doença hemorrágica tardia do recém-nascido deve ser considerada em lactentes jovens, entre 2 e 12 semanas de vida, com hemorragia intracraniana, sobretudo quando são alimentados exclusivamente com leite materno e não receberam vitamina K ao nascimento. Pode produzir seqüelas neurológicas. A coagulopatia é rapidamente corrigida com vitamina K e é passível de prevenção. Recomenda-se a profilaxia em todo o recém-nascido, logo ao nascimento, com a administração de 1 mg da vitamina por via intramuscular.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(3): 233-236: vitamina K, hemorragia cerebral, doença hemorrágica do recém-nascido, deficiência de vitamina K.*

### Introdução

Não há dúvida a respeito da indicação de profilaxia com vitamina K em recém-nascidos (RN) que apresentam fatores de risco para a doença hemorrágica do RN, tais como,

1. Neurologista pediatra - Serviço de Neurologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis – SC - Divisão de Pediatria – Hospital Universitário – UFSC.
2. Neurologista pediatra - Serviço de Neurologia do Hosp. Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis – SC. Prof. Adjunto – Depto. Pediatria - UFSC.
3. Neurologista pediatra: Serviço de Neurologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis - SC.

### Abstract

**Objective:** Drive attention to the late form of the hemorrhagic disease of the newborn, secondary to vitamin K deficiency, as a cause of intracranial hemorrhage in young infants.

**Methods:** The authors describe and analyze two cases of late hemorrhagic disease of the newborn, secondary to vitamin K deficiency, producing intracranially hemorrhage during the second month of age. The most important publications on this subject are reviewed.

**Results:** Both infants had not received prophylaxis with vitamin K at birth. They were both being fed exclusively on breast milk. They developed intracranial hemorrhage, and the clotting defect was rapidly corrected with intramuscular vitamin K. At 3 and 4 years of age, one of them has showed normal psychomotor development, and the other has showed moderate developmental delay with microcephaly.

**Conclusion:** Late hemorrhagic disease of the newborn must be considered in young infants, between 2 and 12 weeks of age, with intracranial hemorrhage, especially those fed exclusively on breast milk who did not receive vitamin K at birth. It may produce neurodevelopmental delay. The clotting defect is rapidly corrected with intramuscular vitamin K. This condition is preventable. The prophylaxis is recommended with 1 mg of intramuscular vitamin K to all newborns, at birth, even without risk factors.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(3): 233-236: vitamin K, intracranial hemorrhage, hemorrhagic disease of the newborn, vitamin K deficiency.*

diarréia, fibrose cística, atresia de vias biliares, deficiência de alfa 1 anti-tripsina, hepatite, abetalipoproteinemia, exposição materna a varfarina, anticonvulsivantes e outras drogas. É metodologicamente difícil, entretanto, estabelecer a relação exata entre risco e benefício desse procedimento nos RN sem esses fatores<sup>1,2</sup>. A Academia Americana de Pediatria e a maioria dos autores europeus recomendam a profilaxia em todos os RN, já que as evidências disponíveis indicam que o benefício é superior ao risco nessa questão<sup>3-6</sup>. Durante os últimos anos, a discussão tem abordado principalmente a via e os regimes de administração<sup>7,8</sup>.

Apresentamos dois casos ilustrativos de hemorragia intracraniana secundária à doença hemorrágica tardia do RN por deficiência de vitamina K em lactentes alimentados exclusivamente com leite materno e que não haviam recebido profilaxia ao nascimento.

## Relato dos casos

### Caso 1

Lactente de 43 dias de vida, do sexo masculino, branco, foi internado no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) com febre, hipoatividade, gemência, sangramento cutâneo em nariz por ferimento banal nas 24 horas anteriores. Não havia antecedentes pré-natais relevantes. Não houve problemas durante o período neonatal e não recebeu profilaxia com vitamina K ao nascimento. Vinha sendo alimentado exclusivamente com leite materno.

Ao exame, observava-se palidez cutâneo-mucosa, hipoatividade, discreta icterícia, equimose e petéquias no palato, sangramento cutâneo no nariz por pequena escoriação, sangramento nos locais de venopunção, fontanela anterior tensa.

O hematócrito (Ht) foi de 28% e a hemoglobina (Hb) de 9,1mg/dL. Contagem de plaquetas e leucograma foram normais. O tempo de protrombina (PT) estava alongado (superior a 60 segundos e inferior a 10% de atividade), o tempo de tromboplastina parcial ativado (APTT) também estava alongado (77 segundos) e a atividade do fator VIII foi de 100%. O exame do líquido cefalo-raquídeo (LCR) mostrou 8 leucócitos/mm<sup>3</sup>, 64.000 hemácias/mm<sup>3</sup>, glicorraquia de 51mg/dl (glicemia 72 mg/dL) e proteinorraquia de 3,5g/dL. A ultra-sonografia transfontanelar mostrou volumoso hematoma frontobasal esquerdo com inundação do ventrículo lateral esquerdo e do III ventrículo. Essas imagens foram melhor definidas com tomografia computadorizada (Figura 1).

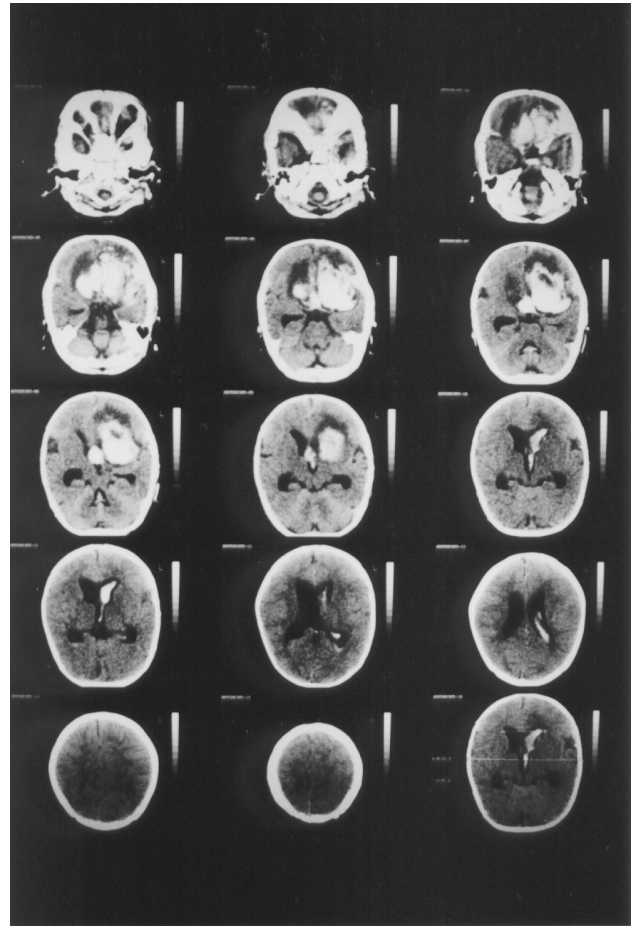
Recebeu concentrado de hemácias, plasma fresco e vitamina K (fitomenadiona) na dose de 5 mg por via intramuscular (IM). Passadas 10 horas da admissão, o Ht era de 12% e a hemoglobina de 4g/dL, a fontanela permanecia tensa e iniciou com convulsões, motivo pelo qual recebeu fenitoina EV e, como as convulsões persistissem, recebeu também fenobarbital. Foram administrados plasma fresco e concentrado de hemácias outras vezes.

Após 24 horas de admissão, o PT e APTT haviam normalizado. Ht e Hb foram de 30% e 10,3mg/dL respectivamente. Prescreveu-se vitamina K nos 4 dias seguintes na dose de 5mg por dia por via endovenosa.

Clinicamente a evolução foi rápida e favorável, recebendo alta aos 5 dias de internação.

O controle do perímetro cefálico bem como os controles por ultra-sonografia mostraram regressão do hematoma sem hidrocefalia.

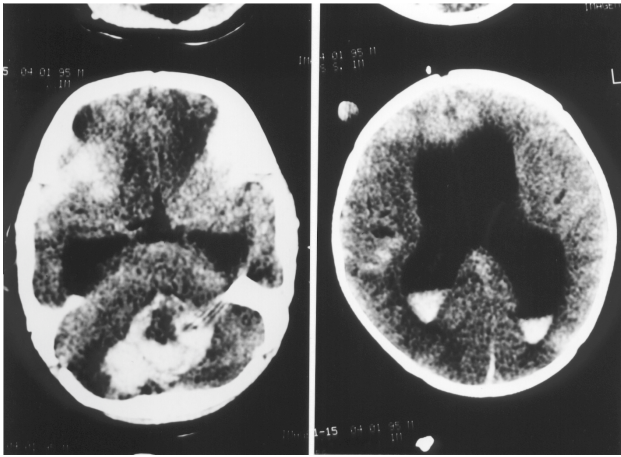
Atualmente, com 3 anos de vida, seu desenvolvimento tem sido adequado, e o exame neurológico é normal. Os anticonvulsivantes foram suprimidos sem recorrência das crises.



**Figura 1** - Tomografia computadorizada de crânio do caso 1, mostrando extenso hematoma frontobasal esquerdo, com inundação do ventrículo lateral esquerdo e terceiro ventrículo

### Caso 2

Lactente de 47 dias de vida, sexo masculino, branco, admitido no HIJG em 23/02/95 com relato de irritabilidade nos 4 dias anteriores. Nas 9 horas que antecederam a internação, vinha apresentando opistótono de forma intermitente. Na admissão observou-se irritabilidade, opistótono, abaulamento de fontanela e palidez cutâneo-mucosa. Não havia antecedente pré ou perinatal importante. Vinha sendo alimentado exclusivamente ao seio e não havia recebido vitamina K ao nascimento. A punção lombar revelou LCR xantocrômico e hemorrágico, com 396.000 hemácias/mm<sup>3</sup>, 1886 leucócitos/mm<sup>3</sup> sendo 13% deles mononucleares, glicorraquia de 3,7 mg/dL (glicemia de 100 mg/dL) e proteinorraquia de 640 mg/dL. O Ht foi de 22% e Hb de 7,6 mg/dL. Constatou-se leucocitose com 35.200 leuc/mm<sup>3</sup>, 2% de bastões, 70% de segmentados, 25% de linfócitos e 3% de monócitos. PT e APTT estavam alongados. O PT foi superior a 60 segundos (inferior a 10% de atividade) e o APTT de 74 segundos. A ultra-sonografia transfontanelar revelou extenso hematoma em cerebelo,



**Figura 2** - Tomografia computadorizada de crânio do caso 2, mostrando hematoma em fossa posterior, com inundação do sistema ventricular

com inundação do sistema ventricular. A tomografia definiu melhor estes achados (Figura 2). Recebeu vitamina K na dose de 1 mg/kg/dia por via intramuscular durante 5 dias. Recebeu também plasma fresco. Três horas após a administração de vitamina K e plasma fresco, o APTT havia normalizado e o PT foi de 32 segundos (relação paciente/normais de 2,4). Vinte horas depois PT e APTT eram normais. No primeiro dia de internação, apresentava francos sinais de hipertensão intracraniana com bradicardia e pausas respiratórias, motivo pelo qual foi submetido à derivação ventricular externa durante 23 dias. Necessitou de ventilação mecânica por 2 dias.

Durante a primeira semana de internação apresentou convulsões e foi medicado com fenobarbital por 2 meses. Como complicação da derivação ventricular externa, desenvolveu ventriculite por germe não identificado, controlada em 3 semanas. Foi submetido a derivação ventrículo-peritoneal na sexta semana de internação. Recebeu alta aos 45 dias de internação.

Atualmente, aos 4 anos de idade, apresenta microcefalia e moderado atraso psicomotor. As crises convulsivas não recorreram mesmo sem drogas antiepilépticas.

## Discussão

A vitamina K é necessária para a síntese de várias proteínas. Destas, as mais conhecidas são os fatores de coagulação II, VII, IX e X. A vitamina K atua na conversão do ácido glutâmico em ácido gama-carboxi-glutâmico nos fatores de coagulação K dependentes. Essas proteínas não carboxiladas não se ligam ao cálcio e são, portanto, ineficazes<sup>3,9</sup>.

Os níveis dos fatores de coagulação K dependentes nos recém-nascidos correspondem a 30 a 60% daqueles observados nos adultos. Aumentam principalmente durante as primeiras 6 semanas de vida<sup>3</sup>. O PT e APTT estão, portanto, fisiologicamente alongados e não são os mais adequados para o diagnóstico de deficiência de vitamina K neste período. Durante os primeiros meses de vida, a dosagem das proteínas não carboxiladas (PIVKA-II = *proteins induced in vitamin K absence or antagonist II*) é o teste mais específico<sup>4</sup>.

Para a passagem de vitamina K através da barreira placentária são necessários altos níveis de vitamina K materna. Quando o gradiente não é adequado, a vitamina K estará deficiente ao nascimento<sup>3</sup>.

A concentração de vitamina K no leite materno é usualmente inferior a 20 microgramas/L enquanto que, nas fórmulas comerciais, este valor gira em torno de 50 microgramas/L. Além disso, a flora intestinal de lactentes alimentados exclusivamente com leite humano não é eficiente na síntese de vitamina K, já que os lactobacilos parecem não sintetizar a vitamina<sup>3,10</sup>.

Estão descritas 3 formas clínicas de doença hemorrágica do RN por deficiência de vitamina K: a forma precoce, a forma clássica e a forma tardia<sup>3</sup>.

A doença hemorrágica tardia, na qual os casos descritos estão incluídos, manifesta-se habitualmente entre 2 e 12 semanas de vida em lactentes alimentados exclusivamente com leite materno. O sistema nervoso central, a pele e o trato gastrointestinal são os locais da hemorragia<sup>5,11</sup>. Pode ser idiopática ou secundária a malabsorção intestinal, uso de medicamentos na gestante, deficiência de alfa-1-antitripsina. Nos casos idiopáticos, têm-se observado algumas características comuns<sup>10</sup>: 1) é mais freqüente em bebês asiáticos, 2) é mais comum entre 1 e 2 meses de idade, 3) esses lactentes são alimentados exclusivamente com leite materno, 4) é mais comum em meninos e 5) há alta incidência de hemorragia intracraniana.

Em nossos casos, não foram detectados distúrbios que pudessem produzir uma deficiência secundária de vitamina K. Esses lactentes estão, portanto, no grupo da doença hemorrágica tardia idiopática com todas as características comuns a este grupo, exceto origem geográfica/étnica.

Embora não tenha sido possível realizar o teste mais específico para o diagnóstico de deficiência de vitamina K nesta idade, que é a dosagem de PIVKA-II, a rápida normalização de PT e APTT com a administração intramuscular e endovenosa da vitamina, em menos de 24 horas, associada ao quadro clínico, é suficiente para o diagnóstico<sup>10,12</sup>.

Chou e colaboradores<sup>10</sup> estudaram 32 lactentes, com faixa etária entre 10 e 40 dias na maioria dos casos, com hemorragia intracraniana por deficiência de vitamina K. Constataram durante o seguimento que, à exceção de um paciente, os outros apresentavam algum grau de disfunção

neuroológica antes dos 2 anos. Um de nossos pacientes apresentou evolução rápida e favorável. Atualmente, aos 3 anos de idade, seu desenvolvimento tem sido adequado e não se detecta disfunção neuroológica. Ao contrário, o segundo paciente apresenta microcefalia e moderado atraso psicomotor, que podem estar relacionados também à ventriculite como complicação da derivação ventricular externa.

Em 1961, o Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria já recomendava o uso profilático parenteral de vitamina K em todos os recém-nascidos na dose de 0,5 a 1,0 mg<sup>9</sup>.

A incidência da doença hemorrágica tardia em lactentes que não haviam recebido profilaxia variou de 4,4 a 7,2 por 100.000 nascimentos em estudos asiáticos e europeus. Quando uma única dose de vitamina K foi administrada por via oral ao nascimento, esse número caiu para 1,4 a 6,4<sup>5</sup>.

Nos anos 90, já estabelecido o benefício da profilaxia em todos os RN, a discussão foi retomada quando Golding e colaboradores sugeriram, em 2 estudos<sup>13,14</sup>, que o uso parenteral de vitamina K ao nascimento aumentaria a incidência de câncer na infância, especialmente da leucemia. Em 1992, essa possibilidade logo foi questionada com a constatação de que o aumento nas vendas da vitamina K nos Estados Unidos durante os anos 60 não aumentou a incidência de câncer<sup>1</sup>. Recentemente, a associação entre vitamina K e câncer vem sendo contestada de forma convincente em vários estudos<sup>15-17</sup>.

A Academia Americana de Pediatria recomenda que todo o RN receba 0,5 a 1mg de vitamina K por via intramuscular ao nascimento. A profilaxia por via oral na dose de 2mg ao nascimento, entre 1 e 2 semanas e com 4 semanas é uma alternativa. Quando o RN desenvolve diarreia e é alimentado exclusivamente com leite materno, a profilaxia deve ser repetida<sup>5</sup>. Recentemente Clark e James<sup>8</sup> sugeriram que a profilaxia com dose única oral de 2mg em RN normais pode ser igualmente eficaz. No Brasil, não existem formas comerciais de vitamina K para administração oral, sendo a administração intramuscular de fitomenadiona a única escolha na profilaxia.

A suplementação com vitamina K em gestantes com risco de parto prematuro parece não prevenir a hemorragia da matriz germinativa<sup>18</sup>. Para gestantes em uso de anticonvulsivantes indutores de enzimas hepáticas (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), recomenda-se suplementação com vitamina K nas últimas semanas de gestação<sup>19</sup>.

4. Shapiro AD, Jacobson LJ, Armon ME, Manco-Johnson MJ, Hulac P, Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K deficiency in the newborn infant: prevalence and perinatal risk factors. *J Pediatr* 1986; 109: 675-80.
5. American Academy of Pediatrics. Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91:1001-3.
6. Zipursky A. Haemorrhagic disease of the newborn can be eradicated without risk of leukaemia or cancer. *BMJ* 1996; 313: 179-80.
7. Hathaway WE, Isarangkura PB, Mahasandana C, Jacobson L, Pintadit P, Pung-Amritt P, Green GM. Comparison of oral and parenteral vitamin K prophylaxis for prevention of late hemorrhagic disease of the newborn. *J Pediatr* 1991; 119: 461-3.
8. Clark FI, James EJP. Twenty-seven years of experience with oral vitamin K1 therapy in neonates. *J Pediatr* 1995; 127: 301-4.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics* 1961; 28: 501-6.
10. Chau WT, Chou ML, Eitzman DV. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. *J Pediatr* 1984; 105: 880-4.
11. Figueiredo RCP, Norton RC, Lamounier JA, Leão E. Doença hemorrágica do recém-nascido na forma tardia: descrição de casos. *J pediatr (Rio J.)* 1998; 74: 67-70.
12. Mc Ninch AW, Orme RL'E, Tripp JH. Haemorrhagic disease of newborn returns. *Lancet* 1983; 1:1089-90.
13. Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990; 62: 304-8.
14. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992; 305: 341-6.
15. Olsen JH, Hertz H, Blinkenberg K, Verder H. Vitamin K regimens and incidence of childhood cancer in Denmark. *BMJ* 1994; 308:895-6.
16. Ansell P, Bull D, Roman E. Childhood leukaemia and intramuscular vitamin K: findings from a case-control study. *BMJ* 1996; 313: 204-5.
17. von Kries R, Göbel U, Hachmeister A, Kaletsch U, Michaelis J. Vitamin K and childhood cancer: a population based-control study in Lower Saxony, Germany. *BMJ* 1996; 313: 199-203.
18. Thorp JA, Ferrette-Smith D, Gaston LA, Johnson J, Yeast JD, Meyer B. Combined antenatal vitamin K and phenobarbital therapy for preventing intracranial hemorrhage in newborns less than 34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 1-8.
19. Thorp JA, Gaston L, Caspers DR, Pal ML. Current concepts and controversies in the use of vitamin K. *Drugs* 1995; 49: 376-87.

### Referências bibliográficas

1. Draper G, Mc Ninch A. Vitamin K for neonates: the controversy. A definitive conclusion is still not possible. *BMJ* 1994; 308:867-8.
2. Slattery JM. Why we need a clinical trial for vitamin K. *BMJ* 1994; 308: 908-10.
3. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985; 106: 351-9.

Endereço para correspondência:

Dr. Eugênio Grillo

Hospital Infantil Joana de Gusmão - Serviço de Neurologia

Rua Rui Barbosa, 152

CEP 88025-301 - Florianópolis - SC

Fax: (48) 228 1822

E-mail: egrillo@matrix.com.br