

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA**

**SEGUIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS, CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO**

JOSIANE RANZAN

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Brasil

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA**

**SEGUIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS, CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO**

JOSIANE RANZAN

Orientador: Profa. Dra. Newra Tellechea Rotta

Co-orientador: Dra. Lygia Ohlweiler

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor .

Porto Alegre, Brasil

2008

R214s Ranzan, Josiane

Seguimento de recém-nascidos, crianças e adolescentes com acidente vascular cerebral isquêmico / Josiane Ranzan ; orient. Newra Tellechea Rotta ; co-orient. Lygia Ohlweiler. – 2008. 100 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Acidente cerebral vascular 2. Isquemia encefálica 3. Recém-nascido 4. Criança 5. Adolescente 6. Transtornos cognitivos 7. Transtornos motores 8. I. Rotta, Newra Tellechea II. Ohlweiler, Lygia III. Título.

NLM: WS 107

*À minha querida Professora
Dra. Newra Tellechea Rotta, pelo carinho
e confiança com eterna gratidão e
admiração*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais, João Luiz e Adda Maria, pelo amor e dedicação incondicionais.

À Professora Dra. Newra Tellechea Rotta, por todos ensinamentos, pelo exemplo de sabedoria e competência, por estar sempre presente ao meu lado, incentivando cada vez mais o meu aprendizado, fazendo com que meus projetos e sonhos se tornassem realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas e instituições que contribuíram, de alguma forma, para realização deste trabalho.

À Dra. Lygia Ohlweiler, pela co-orientação da tese, pela compreensão, dedicação, amizade e pela confiança que deposita no meu trabalho.

Aos meus colegas Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo e Dra. Maria Isabel Bragatti Winckler pela amizade e incentivo que ajudaram a manter o meu entusiasmo.

Às psicólogas Natália Soncini Kapczinski e Sandra Rodrigues Stainer pelas avaliações psicológicas realizadas com dedicação e competência.

À fonoaudióloga Lia Nunes de Ávila, pelas avaliações fonoaudiológicas realizadas com empenho apesar das dificuldades encontradas ao longo do trabalho.

Aos colegas neuropediatras, pela ajuda na busca de casos.

Aos médicos residentes da Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio, amizade e curiosidade contagiante.

Ao pessoal da Zona 3 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo carinho e atenção durante todos anos de pesquisa até os dias de hoje.

Ao Serviço de Hemoterapia, em especial, à Dra. Liane Marise Röhsig pela realização dos exames para trombofilias e orientação no assunto desde o início da pesquisa.

À secretária Rosane Blanguer do Curso de Pós-Graduação em Pediatria pela atenção e compreensão.

Ao CNPQ e FIPE do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio financeiro.

Ao grupo da Scientific pela competência nas traduções e formatações dos artigos que compõem a tese.

À Zuleica Santos pela competência e disponibilidade na formatação deste trabalho.

A todos os demais, familiares, amigos e funcionários, que de uma forma ou de outra auxiliaram na realização deste trabalho.

Às crianças e adolescentes, especialmente as que fizeram parte desta pesquisa, por serem o motivo que impulsiona a busca do meu conhecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
RESUMO.....	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 CONCEITOS.....	2
1.2 HISTÓRICO.....	3
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.4 FISIOPATOLOGIA	9
1.4.1 Anatomia vascular	10
1.4.2 O fluxo sangüíneo cerebral.....	13
1.4.3 Mecanismos do Acidente vascular cerebral isquêmico.....	14
1.5 CLASSIFICAÇÃO DOS AVCI.....	18
1.5.1 Vascular	18
1.5.2 Etiológica.....	19
1.6 DIAGNÓSTICO	20
1.6.1 Quadro Clínico	20
1.6.2 Neuroimagem.....	23
1.7 FATORES DE RISCO PARA O AVCI NA INFÂNCIA.....	27
1.8 TRATAMENTO DO AVCI.....	42
1.9 PROGNÓSTICO E RECORRÊNCIA	46
2 JUSTIFICATIVA	48
3 OBJETIVOS	50
3.1 OBJETIVO GERAL.....	51
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
4 PACIENTES E MÉTODOS	52
4.1 DELINEAMENTO	53
4.2 POPULAÇÃO.....	53
4.3 AMOSTRA	53
4.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO	54

4.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO	54
4.6 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	55
4.7 LOGÍSTICA	55
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	56
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	58
6 REFERÊNCIAS	60
7 ARTIGOS.....	77
7.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NO RECÉM-NASCIDO, NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE: UM ESTUDO DE SEGUIMENTO	78
7.2 ISCHEMIC STROKE IN NEWBORNS, CHILDREN, AND ADOLESCENTS: A LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY	104
7.3 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA INFÂNCIA: RELEVÂNCIA E QUESTIONAMENTOS NAS ÚLTIMAS DÉCADAS.....	131
7.4 ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD: RELEVANCE AND TOPICS INVESTIGATED IN THE LAST DECADES	171
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	207
APÊNDICES.....	211

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	– ácido acetilsalicílico
aFL	– anticorpos antifosfolipídeos
AIT	– acidente isquêmico transitório
ARM	– angioressonância magnética
AVC	– acidente vascular cerebral
AVCH	– acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	– acidente vascular cerebral isquêmico
DWI	– <i>diffusion-weighted imaging</i>
EUA	– Estados Unidos da América
FLAIR	– <i>fluid-attenuated inversion recovery sequence</i>
FOP	– foramen oval patente
FSC	– fluxo sanguíneo cerebral
FVL	– fator V de Leiden
HCPA	– Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	– <i>human immunodeficiency virus</i>
IPSS	– <i>International Pediatric Stroke Study</i>
LCR	– líquido cefalorraquidiano
PA	– pressão arterial

- PET** – *positron emission tomography*
- PIC** – pressão intracraniana
- PROC** – Protocolo de Observação Comportamental
- PV** – pressão venosa
- RCV** – resistência cerebrovascular
- RM** – ressonância magnética
- RN** – recém-nascido
- SIDA** – síndrome da imunodeficiência adquirida
- SNC** – sistema nervoso central
- SNPSR** – *Swiss Neuropediatric Stroke Registry*
- SPECT** – *Single photon emission tomography*
- TC** – tomografia computadorizada
- TSV** – trombose de seio venoso
- UFRGS** – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

Introdução: O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é a patologia cerebrovascular mais comum na infância e, especialmente, na última década tem sido alvo de muitas pesquisas em todo mundo. O prognóstico do AVCI em crianças e adolescentes parece diferir conforme a população estudada e, as medidas de avaliação de cada estudo. O desfecho também parece estar relacionado à causa base da doença em relação a sua gravidade, ou seja, se o AVCI não está associado à doença grave a maioria dos pacientes tem um bom prognóstico apesar de necessitarem educação especial e uso de medicações. **Objetivo:** O objetivo da pesquisa é avaliar uma amostra de recém-nascidos, crianças e adolescentes com AVCI em relação a evolução. Seqüelas neurológicas motoras, na linguagem, cognição e comportamento foram as principais variáveis em questão. **Metodologia:** Em uma série de casos com enfoque prospectivo, foi realizado seguimento neurológico de, no mínimo, 12 meses em 91 dos 101 pacientes com diagnóstico AVCI nas idades de zero a 18 anos. Foram realizadas avaliação psicométrica e fonoaudiológica em parte da amostra. **Resultados:** Da amostra total, 40 eram AVCI neonatal e o território da artéria cerebral média foi o mais acometido. A média do tempo de seguimento foi de 2,5 anos e apenas 12 pacientes apresentavam exame neurológico normal. Epilepsia (40,6%), deficiência mental (66,6%), alteração na linguagem (63,6%), alteração comportamental (29,9%) e dificuldade escolar (63,6%) foram manifestações clínicas comuns tanto no AVCI neonatal como nas crianças e adolescentes. **Conclusão:** AVCI no recém-nascido, na criança e no adolescente é causa de seqüelas, não só motoras, mas também cognitivas e comportamentais. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à evolução durante o seguimento.

ABSTRACT

Introduction: Ischemic stroke (IS) is the most common childhood cerebrovascular pathology and has been the subject of a great deal of research all over the world, especially during the last decade. The prognosis after IS in children and adolescents appears to differ depending on population, on the evaluation methods employed, and on the severity of the underlying disease (when IS is not associated with a severe disease, the majority of patients have good prognosis despite needing special education and medication). **Objective:** The objective of this study was to evaluate the progress of a sample newborns, children and adolescents with IS. The principal outcomes investigated were neurological sequelae affecting motor function, language, cognition and behavior. **Methodology:** In a serie of cases with a prospective approach was realized a neurological follow-up, for a minimum of 12 months, of 91 out of 101 patients diagnosed with IS at ages ranging from zero to 18 years. A proportion of this sample also underwent psychometric and speech and hearing assessments. **Results:** Forty cases were neonatal IS and the middle cerebral artery territory was most often affected. Mean length of follow-up was 2.5 years and only 12 patients had normal neurological examination findings. Epilepsy (40.6%), mental deficiency (66.6%), language problems (63.6%), behavioral abnormalities (29.9%), and educational difficulties (63.6%) were the most common clinical manifestations, both among the neonatal IS patients and among the children and adolescents. **Conclusions:** Ischemic strokes, whether in the newborn, child or adolescent, cause sequelae which are not limited to motor function, but also affect cognition and behavior. There was no differences between the groups in the follow-up evolution.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o acidente vascular cerebral (AVC) é a terceira causa mais comum de morte em adultos e, também, é uma importante causa de mortalidade e morbidade neurológicas crônicas na infância (NELSON; LYNCH, 2004).

1.1 CONCEITOS

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como uma súbita oclusão ou ruptura de vasos cerebrais, artérias ou veias, do que resulta lesão cerebral focal e déficits neurológicos clínicos (de VEBER, 1999; LANTHIER *et al.*, 2000). O dano cerebral pode ser hemorrágico ou isquêmico sendo, o último, definido como uma disfunção neurológica aguda num território arterial, seja carotídeo ou vértebro-basilar, com duração de mais de vinte e quatro horas associado a alterações de neuroimagem compatíveis com isquemia (GIROUD *et al.*, 1997).

A *World Health Organization* (1978) define AVC como uma síndrome clínica onde há, classicamente, desenvolvimento de sinais agudos de disfunção neurológica focal ou global, com duração maior que 24 horas, podendo levar a morte, com nenhuma outra causa que não a vascular. Esta definição é clínica e pode explicar muitas patologias neurológicas da infância. Por isso, é mandatário um exame de imagem cerebral para confirmar o diagnóstico e até

mesmo excluir doenças neurocirúrgicas urgentes. O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) pode ser definido como um AVC secundário ao infarto cerebral num território de distribuição arterial. O acidente vascular isquêmico transitório (AIT) é aquele cujos déficits neurológicos se resolvem em menos de 24 horas. AIT também pode ocorrer na infância e, apesar da apresentação clínica ser transitória, uma grande proporção de crianças e adolescentes apresentam infarto cerebral. Termos como “hemiplegia aguda infantil” são descrições clínicas que nada dizem a respeito da etiologia da doença por isso, não devem ser usados (GANESAN *et al.*, 2004).

Na maior parte das vezes, o AVCI pode ser resultado de um evento trombótico agudo cerebrovascular que se manifesta por hemiplegia, afasia ou convulsões (KENET *et al.*, 2000). No diagnóstico diferencial do déficit neurológico focal agudo devemos distinguir eventos similares como abscesso cerebral, encefalite viral, tumor cerebral, hemiplegia alternante da infância, esclerose múltipla, desordens conversivas, paralisia de Todd, crise focal inibitória e enxaqueca complicada (ABRAM, 1998).

Em relação à faixa etária, o AVC perinatal é definido como evento cerebrovascular que ocorre entre 28 semanas de gestação até 28 dias de vida pós natal e, o AVC na infância é definido como um evento cerebrovascular que ocorre entre 30 dias de vida e 18 anos de idade (LYNCH *et al.*, 2002; NELSON *et al.*, 2004). Por outro lado, o AVC fetal é descrito por alguns autores como sendo aquele que ocorre entre a 14ª semana de gestação e o início do trabalho de parto, podendo também ser devido à lesão isquêmica, trombótica ou hemorrágica (OZDUMAN *et al.*, 2004; CARDO *et al.*, 2006).

1.2 HISTÓRICO

As doenças cerebrovasculares na infância, tema há poucas décadas estudado e inserido

nos diagnósticos diferenciais pediátricos, certamente sempre existiram sendo porém subdiagnosticadas (RANZAN e ROTTA, 2003). Um caso de crise convulsiva neonatal relatado por Thomas Willis no século XVII descreve os achados pós-morte de hemorragia cerebral congênita sendo talvez o primeiro relato anátomo-patológico de doença cerebrovascular na infância (WILLIAN, 2001). Em 1862, William Osler descreveu 15 casos de crianças com hemiparesia congênita. Poucos anos depois, Sigmund Freud, somou 61 casos semelhantes aos já descritos onde não havia nenhuma causa traumática ou infecciosa para o déficit motor (NELSON; LYNCH, 2004). Na Universidade de Viena, em 1865, Sigmund Freud publicou sua terceira monografia intitulada *Infantile Cerebral Palsy* onde analisa, entre outras causas, a origem vascular citando “*It has further been determined that a large number of cases of infantile cerebral palsyis caused by the same factors that bring about the majority of cases of cerebral palsy in adults: by tearing, embolism and thrombosis of cerebral vessels*” (ROTHMAN, 2002). Com os grandes avanços da neuroimagem e neuropatologia na metade do século XXI pode-se atribuir à etiologia de hemiplegia na criança, eventos oclusivos de grandes e pequenos vasos cerebrais como causa de AVC além das etiologias já conhecidas como infecções, tumores e malformações vasculares. Estudos epidemiológicos têm relatado um aumento da incidência de AVC na infância e confirmado causas bem estabelecidas (LYNCH *et al.*, 2002). Todavia pesquisas mais recentes têm demonstrado que fatores protrombóticos explicariam muitos dos casos de AVC em crianças e adolescentes e que tais fatores aumentariam o risco de recorrência do evento isquêmico (DE VEBER *et al.*, 1998; BONDUEL *et al.*, 1999).

Rothman (2002) compara a seguinte descrição de Freud com as pesquisas recentes: “*No agreements been reached so far as to the importance to be ascribed to general and special vascular factors*”, referindo-se à importante área de pesquisa na neurologia dos chamados “*special vascular factors*” que tem atualmente explicado a fisiopatogenia da doença

cerebrovascular na infância e adolescência.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Na infância, o AVC há pouco tempo era considerado evento raríssimo e com fisiopatologia, evolução e tratamento de entendimento ainda muito obscuros. No entanto, nas últimas duas décadas, as taxas de incidência do acidente vascular isquêmico (AVCI) parecem estar aumentando e, tal mudança, pode ser decorrente, principalmente, de dois fatores (de VEBER, 1999; KUHLE *et al.*, 2006).

O primeiro reflete a melhoria e o mais fácil acesso aos exames de neuroimagem, tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e angioressonância (ARM). Estes exames, além de serem não invasivos para o paciente, tornaram-se mais sensíveis com o avanço tecnológico das aparelhagens e de custos um pouco mais baixos para pacientes e instituições. Além disso, a melhor acurácia espelhando uma mais refinada tecnologia, permite uma classificação mais precisa das alterações vasculares encefálicas e o reconhecimento do diagnóstico. Outro fator para o aumento do número de casos é a diminuição da mortalidade e o aumento da sobrevivência de pacientes portadores de patologias potencialmente causadoras ou associadas ao AVC como, por exemplo, cardiopatias congênitas, prematuridade e anemia falciforme. Tal fato também é reflexo dos avanços na medicina principalmente, na área do tratamento intensivo seja neonatal ou pediátrico (FULLERTON *et al.*, 2002).

Em setembro de 2000 o Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Acidente Vascular Cerebral, juntamente com o Departamento de Doenças Raras realizaram, em Maryland, nos Estados Unidos (EUA), um seminário internacional sobre AVC em recém-nascidos (RN) e crianças. Detectaram que as patologias cerebrovasculares estão entre as

principais causas de morte na infância, com taxas mais altas no primeiro ano de vida. Nos EUA, a taxa de mortalidade atribuída ao AVC foi de 7,8/100000 crianças com menos de um ano em 1998 (LYNCH *et al.*, 2002).

Fullerton *et al.* (2002) estudaram a mortalidade do AVC em crianças e adolescentes até vinte anos, no período de 1979 a 1998, através da análise dos atestados de óbito. Houve uma média de 244 mortes por ano, sendo 26% do isquêmico e 74% do hemorrágico. O sexo masculino pareceu ter maior risco para a mortalidade do acidente vascular hemorrágico (AVCH) e a cor negra foi fator de risco para mortalidade em todos tipos de AVC. Já Lynch *et al.* (2002) citaram que a taxa de mortalidade é maior em meninos, independente do tipo de AVC. Os lactentes apresentaram um índice mais alto de mortalidade. No período dessa pesquisa houve uma redução de 58% de mortalidade em geral e, comparando com adultos, as mortes por isquemia têm diminuído cerca de duas vezes mais que em crianças. Nos EUA a taxa de mortalidade atribuível ao AVCI é de 0,6/100000 crianças sendo que pesquisas prévias mostravam tal desfecho entre 7 a 28 % das crianças. A melhoria na assistência às crianças criticamente doentes pode ter contribuído para o declínio da mortalidade por AVC, já que, o avanço no tratamento dos fatores de risco não tem, muito provavelmente, magnitude de efeito para justificar a diminuição da mortalidade, pois a etiologia da doença cerebrovascular na infância é vasta e, muitas vezes, indefinida.

Steinlin *et al.* (2005) relatou num estudo embasado em três anos de registro da *Swiss Neuropediatric Stroke Registry* (SNPSR) uma mortalidade de 6% incluindo AVCI desde o período neonatal até adolescência e, menor número, trombose de seio venoso (TSV).

As taxas de incidência do AVC na infância parecem variar bastante em todo mundo (LYNCH; HAN, 2005). Estudos recentes mostram uma incidência que varia de 3 a 8 casos / 1000000 /crianças /ano sendo o maior índice encontrado na cidade de Dijon, na França (de VEBER, 1999; FULLERTON *et al.*, 2002). O primeiro estudo populacional sobre AVC na

infância foi realizado na década de setenta e mostrou uma incidência de 2,5 / 100000 / crianças para todos os tipos de AVC. Importante lembrar que o AVCI é mais freqüente que o AVCH, não só em crianças, como também em adultos (TAKEOKA e TAKAHASHI, 2002). De Veber *et al.* (1995) descreveram uma incidência de AVCI de 1,2/100000/ano e outro estudo relatou 2,7/100000/ano (LYNCH *et al.*, 2002). Através do *Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*, de Veber identificou 820 crianças com AVCI desde o período neonatal, até os 18 anos de idade, num espaço de tempo de seis anos. Foi encontrada uma incidência de 3,3 / 100000 / crianças /ano, sendo o acidente isquêmico o mais freqüente (7,8/100000) que o hemorrágico (2,9/100000). No AVCI houve maior incidência no sexo masculino na proporção de 1,5 : 1 (de VEBER, 2002; LANTHIER *et al.*, 2000).

O período neonatal é, sem dúvida, o de maior risco para o AVC, se comparado com as outras faixas etárias. A incidência pode atingir até 28 / 100000 casos / nascidos vivos (GIROUD *et al.*, 1997). Em estudo canadense, RN a termo constituíram um quarto dos casos de AVC na infância e, em outro estudo realizado no mesmo país, 12% dos RN, com mais de 31 semanas de idade, com crises convulsivas neonatais tinham infartos cerebrais subjacentes. Com base nestes dados o AVC neonatal é reconhecido em aproximadamente 1/4000 nascidos vivos, sendo AVCI o mais comum (LYNCH *et al.*, 2002).

Um estudo, parte do projeto *Brain Attack Surveillance in Corpus Christi* (BASIC) realizado numa comunidade de 325000 habitantes no sudeste do Texas, constituída por mexicanos e americanos não latinos de cor branca na mesma proporção, descreveu uma incidência de AVC infância (1 mês - 20 anos) de 4,3 /100000 habitantes /ano. Houve predomínio do AVCH (podendo ser casos de AVCI transformados) e todos casos ocorreram em mexicanos. O autor sugere estudos com um número de casos maior dada à raridade da doença (ZAHURANEC *et al.*, 2005). No entanto, a maioria dos estudos sobre AVC na infância sugere uma incidência maior do AVCI quando comparado com o AVCH (MATTA

et al., 2006; JALON *et al.*, 2000; LYNCH, 2004; AYDINLI *et al.*, 2006). No AVCI houve maior incidência no sexo masculino na proporção de 1,5 : 1 (de VEBER, 2002; LANTHIER *et al.*, 2000).

Visando unir forças para pesquisas a respeito do assunto, foi criado em 2002, o *International Pediatric Stroke Study* (IPSS), um estudo prospectivo multicêntrico do registro de crianças com AVC, cujo objetivo maior é tentar definir fatores preditivos para a recorrência do AVC, que pode chegar a 25%, para posteriormente, pesquisar o tratamento preventivo do evento vascular. Desde o seu início o IPSS passou de 9 para 17 centros colaboradores reunidos em 17 países com 76 pesquisadores e mais de 500 pacientes registrados. O primeiro passo para o IPSS é a identificação dos casos de AVC na infância que muitas vezes fica prejudicado pela falha no diagnóstico por vários motivos: pouco conhecimento sobre a patologia pelos pediatras; baixa sensibilidade na neuroimagem precoce (TC) e variedade de diagnósticos diferenciais na criança com déficit motor focal. O segundo passo seria a obtenção do maior número possível de casos para aumentar o poder estatístico das pesquisas sobre o assunto pois, dependendo da prevalência do fator de risco associado ao AVC, o número de pacientes para o estudo pode chegar a centenas e milhares de crianças (FULLERTON *et al.*, 2006). Há uma estimativa que, dependendo da taxa de recorrência, do tratamento usado para cada caso e da faixa etária do paciente, são necessários 215 até 1600 pacientes para realizar um ensaio clínico randomizado. Para tanto, então, torna-se necessário um estudo multicêntrico (DE VEBER, 2005).

Kuhle *et al.* (2006) analisaram 1065 crianças com AVCI e TSV (do neonato até 18 anos) no período de 1 de janeiro de 1995 a 1 de janeiro de 2004, através de um serviço telefônico de informações, o 1-800 NOCLOTS *toll-free*, onde neuropediatras e hematologistas coletaram dados e forneceram informações principalmente acerca do manejo das patologias. A maioria das ligações foram provenientes dos EUA (76%) seguido do

Canadá (14%); 63,7% dos casos foram de AVCI e o restante de TSV. A média de idade do AVCI foi de 6,3 anos e em 191 pacientes nenhum fator de risco foi encontrado. Além disso, antes da ligação, 59% dos pacientes com AVCI não haviam recebido nenhum tipo de tratamento, especialmente o grupo de neonatos, de forma estatisticamente significativa. A maioria dos questionamentos foram em relação ao manejo (84%) e foi iniciado ou adicionado à farmacoterapia, após a ligação, em 30% dos casos. Os autores concluíram que é necessário, com urgência, pesquisas a respeito do tratamento tanto do AVCI como da TSV, de preferência, ensaios clínicos randomizados com agentes antitrombóticos.

O único ensaio clínico randomizado de AVCI na infância é o *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia*, conhecido como STOP, concluiu que as transfusões crônicas em crianças com anemia falciforme com risco para AVC, avaliadas através do doppler transcraniano, diminuem os eventos isquêmicos em até 90% para o primeiro evento (ADAMS *et al.*, 1996). STOP teve seguimento e uma nova pesquisa mostrou que pacientes em transfusão crônica tem a velocidade no doppler transcraniano mais perto do normal que a persistência da alta velocidade no exame predispõe ao AVC (LEE *et al.*, 2005).

1.4 FISIOPATOLOGIA

O entendimento de como funciona o sistema nervoso do ser humano é de extrema importância para o reconhecimento de suas patologias. Ele é constituído por estruturas nobres e altamente especializadas que funcionam harmonicamente com os demais sistemas do nosso organismo. No entanto, para que isso ocorra, são necessários suprimento e metabolismo adequados para cada célula neuronal. Daí a importância da vascularização do sistema nervoso central que supre as necessidades para um ótimo funcionamento das funções neuronais, desde as mais primitivas, até as mais elaboradas.

A vascularização cerebral pode ser acometida por processos patológicos como trombozes e hemorragias, que ocorrem cada vez mais nos dias atuais com o aumento da vida média, este provavelmente secundário ao avanço da medicina. Quando há interrupção do fluxo sanguíneo de um determinado vaso, a área por ele irrigada pode sofrer sérios danos, levando à necrose tecidual, o que implica em alterações motoras, sensoriais e psíquicas, conforme o local atingido. As bases anatômicas da vascularização cerebral são descritas neste item de acordo com Machado (2002).

1.4.1 Anatomia vascular

Os sistemas arteriais que suprem o cérebro são dois: a circulação anterior formada pelas carótidas e a posterior, que consiste nas artérias vertebrais, cuja união dá origem à artéria basilar. Esses dois sistemas são ligados pelas artérias comunicantes anterior e posterior para formar, na base do crânio, o Polígono de Willis.

A artéria carótida interna, que é ramo da bifurcação da carótida comum, penetra no crânio pelo canal carotídeo no osso temporal, atravessa o seio cavernoso onde apresenta formato da letra **S** chamado de sifão carotídeo. Próximo à substância perfurada anterior, a carótida interna divide-se em dois ramos terminais: a cerebral média e cerebral anterior. Outros ramos importantes são: artéria oftálmica, artéria comunicante posterior e artéria coroidéia anterior.

As artérias vertebrais originam-se das subclávias penetrando no crânio através do forame magno e, ao nível do sulco bulbo- pontino, fundem-se para constituir a artéria basilar, que por sua vez, bifurca-se para dar origem às cerebrais posteriores direita e esquerda. As cerebelares inferiores e posteriores originam-se das vertebrais. Os ramos mais importantes da basilar são a cerebelar superior, a cerebelar inferior anterior e a artéria do labirinto.

O Polígono de Willis ou círculo arterial do cérebro é formado pelas porções proximais das cerebrais anterior, média e posterior, pela comunicante anterior e pelas comunicantes posteriores. A comunicante anterior anastomosa as cerebrais anteriores e, as posteriores, unem de cada lado as carótidas internas com as cerebrais posteriores correspondentes. Há comunicação entre o sistema carotídeo interno e o vertebral, no entanto, é uma anastomose apenas potencial já que, em situação normal, não ocorre passagem significativa de sangue entre os dois sistemas. Quando há obstrução de uma ou mais artérias cerebrais, o círculo permite a manutenção de um fluxo sanguíneo adequado. Sabe-se, no entanto, que há grandes variações da normalidade na constituição do Polígono de Willis.

As artérias cerebrais anterior, média e posterior dão origem a ramos corticais e centrais sendo que, os primeiros, possuem anastomoses ao menos em seu trajeto na superfície cerebral. Porém, tais anastomoses não são suficientes para a manutenção de uma circulação colateral adequada nos casos de obstrução de vasos mais calibrosos.

A vascularização venosa do encéfalo é constituída pelo sistema venoso superficial e profundo. São ligados entre si por inúmeras anastomoses drenando para os seios da dura-máter que convergem para as veias jugulares internas, as quais recebem praticamente todo sangue venoso encefálico. Os seios da dura-máter são canais venosos revestidos de endotélio situados entre os dois folhetos que compõe a dura-máter. Os seios da abóbada são o sagital superior, sagital inferior, reto, transverso, sigmóide e occipital. Já, os seios da base são o cavernoso, intercavernoso, esfenoparietal, petroso superior e inferior e o plexo basilar.

O sistema venoso superficial é formado por veias que drenam o córtex e a substância branca adjacente constituindo, através de amplas anastomoses, as veias cerebrais superficiais, as quais desembocam nos seios da dura-máter. Estas dividem-se em veias cerebrais superiores e anteriores.

O sistema venoso profundo drena zonas como o corpo estriado, a cápsula interna, o diencéfalo e a maior parte do centro branco medular do encéfalo. A veia de Galeno ou cerebral magna é a mais importante desse sistema, sendo formada pela confluência das veias cerebrais internas.

As barreiras encefálicas – hemoencefálica, líquido-encefálica e hemoliquórica – são dispositivos que impedem ou dificultam a passagem de substâncias entre o sangue, líquido e o parênquima entre si. Têm como função a proteção do encéfalo contra substâncias que causam lesão ou alteram o funcionamento. Dois são os componentes principais para o fenômeno da barreira hemoencefálica: o neurópilo e o capilar cerebral.

Neurópilo é o espaço existente entre os vasos, os corpos neuronais e as células neurogliais, sendo constituído por prolongamentos de neurônios e da neuroglia. Logo, o espaço intercelular no SNC é muito pequeno, quase inexistente, sendo menor que nos tecidos de outros sistemas. O capilar cerebral, considerado pela maioria dos autores como a base da barreira hemoencefálica, é formado pelo endotélio e por uma membrana basal muito fina. É revestido pelos pés vasculares dos astrócitos e o seu endotélio diferencia-se dos demais devido aos seguintes fatores :

- a) as junções íntimas que unem as células endoteliais impedem a passagem de macromoléculas;
- b) não há fenestrações;
- c) não há o mecanismo de contratilidade pela ausência de filamentos que, na presença de histamina, se contraem separando as células.

O fenômeno barreira nem sempre impede completamente a passagem de uma substância podendo apenas dificultá-la. Além disso, há diferenças entre as barreiras, fazendo com que uma determinada substância penetre numa e seja barrada em outra.

A barreira líquor –encefálica é a que possibilita passagem a um maior número de substâncias, quando comparada com as outras. Na maior parte do SNC, existe barreira hemoencefálica, todavia a sua permeabilidade não é a mesma em todas as áreas e inclusive é inexistente no corpo da pineal, área postrema, neuro-hipófise e plexos coróides. Importante salientar que no feto e no neonato a barreira hemoencefálica é mais permeável, possibilitando uma maior penetração a diversas substâncias. Um exemplo disso são as icterícias do RN que se apresentam muito mais graves e neurotóxicas do que no adulto.

A barreira hemoliquórica é localizada nos plexos coróides e tem como base anatômica o epitélio endimário que possui junções íntimas, as quais unem as células próximas à superfície ventricular impedindo, assim, a passagem de macromoléculas.

1.4.2 O fluxo sanguíneo cerebral

O conceito de fluxo sanguíneo cerebral, segundo Kety (1950) é definido como sendo diretamente proporcional à diferença entre a pressão arterial (PA) e a pressão venosa (PV), e inversamente proporcional à resistência cerebrovascular (RCV) (MACHADO, 2002). Sendo assim :

$$FSC = \frac{PA - PV}{RCV}$$

Mas como a pressão venosa cerebral é muito pouco variável podemos dizer que o FSC é a função da pressão arterial média, pressão intracraniana (PIC) e da resistência vascular, estando relacionado à idade do paciente (VOLPE, 1995). A resistência cerebrovascular

depende principalmente da PIC, da condição da parede vascular, da viscosidade do sangue e do calibre dos vasos cerebrais.

O fluxo sanguíneo cerebral é um dos mais elevados do corpo humano visando a nutrir e manter estruturas nobres que constituem o sistema nervoso. Estima-se que em um minuto circula pelo encéfalo uma quantidade de sangue aproximadamente igual ao peso correspondente do indivíduo. Nos adultos o FSC é de 50 ml / 100 mg de tecido cerebral / minuto. Já, em crianças menores de três anos de idade esse valor varia de 30 – 50 ml / mg tecido cerebral / minuto e, naquelas com idade entre 3 –10 anos, tais valores aumentam significativamente atingindo cerca de 100 ml / tecido cerebral / minuto. Um aumento de fluxo importante também é encontrado nos RN. Esses níveis, no final da adolescência, diminuem até os valores da idade adulta (de VEBER, 1999).

Há evidências que o FSC é maior nas áreas mais ricas em sinapses, ou seja, na substância cinzenta o fluxo é maior do que na branca. Também há diferenças de fluxo nas diversas áreas da corticalidade cerebral, estando relacionadas com o grau de funcionalidade do local e de estímulos externos (MACHADO, 2002).

1.4.3 Mecanismos do Acidente vascular cerebral isquêmico

Os mecanismos na gênese do AVCI podem estar interligados na etiologia do evento que leva ao ictus vascular isquêmico. A trombose de artérias cerebrais pode resultar de desordem primária vascular ou ainda de um estado protrombótico, tanto adquirido como congênito. A determinação dos mecanismos do AVCI na infância requer extensa investigação e conhecimento dos fatores etiológicos que, até poucos anos atrás, era muito limitado e obscuro. Estudos recentes tem usados diversas estratégias diagnósticas na tentativa de obter maiores informações sobre o assunto (LYNCH *et al.*, 2002). Os possíveis mecanismos descritos,

envolvidos na gênese do AVCI na infância são (TAKEOKA e TAKAHASHI, 2002; LYNCH *et al.*, 2002) :

- tromboembolismos, seja de vasos intracranianos ou extracranianos, ou provenientes do coração, causados por desordens cardiovasculares ;
- alteração inflamatória direta nos vasos do SNC, sendo que a arteriopatia pode ser classificada em aguda, transitória ou progressiva;
- distúrbios hematológicos que levam a estados hipercoaguláveis.

Alterações estruturais do sistema cardiovascular (coração, aorta e artérias cerebrais) podem ser fontes de êmbolos. A presença de *shunting* intracardíaco direita-esquerda intermitente como defeitos átrio-septais, forame oval patente e *shunts* residuais pós – operatórios (cirurgia de Fontan) constituem mecanismos também descritos. O *shunt* cria um conduto para o êmbolo paradoxal que pode atingir o sistema venoso até chegar à circulação cerebral (ROACH e RIELA, 1988). Porém, há relato de que, para ocorrer AVCI em crianças com tromboembolismo cardiogênico, nem sempre há uma doença cardíaca de base (LYNCH *et al.*, 2002).

Independente de outros fatores fisiológicos, o endotélio vascular arterial é revestido por uma superfície que proporciona efeito anticoagulante, ajudando assim, na manutenção de um fluxo sanguíneo adequado. Quando esse endotélio sofre algum dano na sua superfície, ela torna-se protrombótica com grande potencial para formação de um trombo. Outro mecanismo possível é a esclerose arterial cerebral que diminui a velocidade do fluxo arterial distal, gerando um fluxo não laminar que propicia a geração de um trombo (MACHADO, 2002).

A atividade funcional cerebral depende de um processo de oxidação de carboidratos e, não pode, mesmo que por curto período, ser sustentada por metabolismo anaeróbio. Sendo assim, o cérebro requer um fluxo sanguíneo intenso para manter níveis de oxigênio e glicose adequados, já que a demanda de nutrientes é alta. No mecanismo do infarto cerebral, a oferta

de tais substratos está debilitada e o grau de gravidade da lesão resultante varia com a duração da oclusão vascular e de um adequado fluxo colateral que irá suprir a área isquêmica. O dano neuronal, após a oclusão arterial, pode ou não ser reversível, dependendo da intensidade da isquemia e da taxa metabólica neuronal (MACHADO, 2002).

Quando não há oferta nem reserva de oxigênio, rapidamente ocorre uma perda de função neuronal, ao contrário da glicose, cujas reservas suprem, por cerca de 90 minutos, um cérebro com adequado aporte de oxigênio. Na hipoxemia localizada desenvolvida durante a isquemia há uma alteração no metabolismo que passa de oxidativo para glicolítico. Ocorre acidose secundária à formação de lactato proveniente da glicose o que exacerba a lesão hipóxica. O RN pode usar, por curto espaço de tempo, o lactato como fonte de energia (de VEBER, 1999).

Estudos em modelos animais e adultos trouxeram melhor esclarecimento sobre a cascata de eventos que ocorre no acidente vascular. A morte de neurônios é decorrência de uma série de eventos bioquímicos neurotóxicos com duração de horas, até dias após o insulto. Um exemplo disso é a superativação de receptores neuronais excitatórios como o N-metil-D-aspartato (NMDA) que leva à morte celular num processo autodestrutivo. Outros mecanismos envolvidos na cascata são a depleção de adenosina trifosfato, o influxo excessivo de cálcio para o neurônio e a geração de radicais livres de oxigênio (JOHNSTON, 1995).

Medicações que bloqueiam os sistemas de neurotransmissores excitatórios incluindo os bloqueadores de receptores de NMDA, têm o potencial de diminuir a área de infarto em lactentes e crianças. No entanto, pode interferir no desenvolvimento normal e na aprendizagem infantil, pois pode alterar um processo chamado *long-term potentiation* que acontece na maturação neuronal normal. As diferenças existentes em termos de maturação, nas diferentes idades, podem proporcionar aumento na resistência às lesões em crianças e melhor restabelecimento após o dano, em decorrência da neuroplasticidade do cérebro em

desenvolvimento (de VEBER, 1999). Porém, Yager e Thornhill (1997), em uma pesquisa com animais, demonstraram que o cérebro de neonatos apresenta menor tolerância ao evento isquêmico do que o cérebro do adulto. Diferenças nas barreiras encefálicas, na resposta inflamatória, na bioquímica do SNC e na perfusão e reperfusão vascular cerebral explicam a necessidade de estudar modelos animais específicos para o AVC neonatal. O modelo Rice-Vanucci é o mais usado nos estudos sobre hipóxia/isquemia e AVC neonatal em animais. Tal procedimento consiste na ligação unilateral da artéria carótida comum em ratos com 7 dias de vida e causa lesões ipsilaterais no hemisfério cerebral, caudado, putâmen, hipocampo e na corticalidade, mas também pode causar alterações danosas no hemisfério contralateral com morte celular por apoptose.

Três outros modelos em ratos tem sido desenvolvidos para pesquisas de AVC neonatal e incluem a oclusão transitória da artéria cerebral média no sétimo dia de vida em ratos Sprague Dawley, o mesmo em ratos de 14-18 dias de vida e a oclusão permanente da artéria carótida interna em ratos Wistar com 7 dias de vida. No modelo com Sprague Dawley (P7) os resultados mostram que há uma taxa de 80% de infarto cerebral e 100% de sobrevivência havendo a possibilidade de reperfusão na área lesada. Já no modelo P14-18 há infarto em 38-54% na área do território da artéria cerebral média podendo servir como bom modelo para o AVC juvenil. O modelo com Wistar produz infartos em menores volumes cerebrais, principalmente, nas áreas corticais. A resposta inflamatória no cérebro neonatal é extensa e difere na sua resposta com radicais livres quando comparado ao cérebro adulto (LYNCH *et al.*, 2002).

A oclusão temporária experimental em ratos da artéria cerebral média leva à proliferação das células neuronais progenitoras na zona subventricular e também, à migração desses novos neuroblastos até a zona de lesão (ARVIDSSON *et al.*, 2002). Os modelos experimentais acerca do assunto revelam um grande potencial de recuperação após a

isquemia e visam pesquisas futuras sobre o tratamento do AVCI (NADAREISHVILI e HALLENBECK, 2003). Geralmente, após cerca de 5 minutos do insulto, começam a aparecer lesões a nível neuronal que são irreversíveis. O volume da área de isquemia é o resultado da proporção entre a oferta de oxigênio, a glicose e a taxa do metabolismo neuronal. No AVCI transitório a lesão é totalmente reversível, já que exames de imagem não mostram alterações permanentes e déficits clínicos costumam cessar em algumas horas. No AVCI há uma zona central da lesão que representa a área de lesão irreversível e uma zona de penumbra, limítrofe, que é o local com tecido neuronal potencialmente viável (GRUNWALD e REITH, 2002; MACHADO, 2002).

No infarto cerebral fetal os mecanismos para a lesão parecem um pouco mais complexos já que estão na dependência de mais fatores que atuam na patogênese para o AVC. O período perinatal (inicia na 24 semana de gestação, passando pelo período de parto e intraparto até os 28 dias de vida pós natal) envolve além dos fatores fetais e do neonato, fatores gestacionais, tais como desordens placentárias e maternas. Hipercoagulabilidade é fator predisponente para trombose, tanto para mãe quanto para o feto e pode estar envolvido na patogênese do AVC fetal. Outro mecanismo potencialmente patogênico que está associado à pré-eclâmpsia, inclui desordens da agregação plaquetária e redução na enzima conversora da angiotensina promovendo vasoconstrição (SCHER *et al.*, 2002).

1.5 CLASSIFICAÇÃO DOS AVCI

1.5.1 Vascular

O acidente vascular cerebral isquêmico é classificado em infartos de grandes ou pequenos vasos, tanto do lado direito como esquerdo, ou ambos, bilateral. A oclusão de vasos

de grande calibre resulta na clássica lesão em cunha, que envolve o córtex cerebral e sua substância branca adjacente, conforme o vaso afetado. Um fluxo sanguíneo colateral após o AVC pode ocorrer através de anastomoses do polígono de Willis e pequenos vasos das leptomeninges. Nas áreas mais periféricas cerebrais e nas junções das regiões supridas pelas artérias cerebrais anterior, média e posterior, o dano deve-se principalmente pela hipoperfusão global e não tanto pela hipoxemia (de VEBER, 1999; TAKEOKA e TAKAHASHI, 2002).

Os infartos decorrentes da oclusão de vasos de pequeno calibre, como as artérias lenticuloestriadas, medem de milímetros a alguns centímetros de diâmetro. São chamados de vasos terminais pela inexistência de circulação colateral e anastomoses. Logo, mesmo infartos de pequeno tamanho, podem causar repercussão clínica grave, não só pela falta de circulação colateral, mas pelas estruturas funcionalmente importantes que se encontram nas áreas mais profundas e centrais do cérebro. Há maior predominância de AVC em estudos retrospectivos no hemisfério esquerdo. AVCI cerebelar é geralmente secundário à oclusão arterial por dissecação (BARINAGARREMENTERIA *et al.*, 1997).

1.5.2 Etiológica

Wraige *et al.* (2005) propuseram em sua pesquisa, classificar em subtipos o AVCI na infância baseando-se na etiologia de cada caso. Estudaram então 135 pacientes com idade média de 6,3 anos e concluíram que a classificação pode se enquadrar nas seguintes categorias etiológicas: anemia falciforme, evento cardioembólico, síndrome de moyamoya, dissecação arterial, vasculopatia cerebral oclusiva, outras etiologias determináveis, múltiplas prováveis etiologias e sem etiologia determinada.

1.6 DIAGNÓSTICO

1.6.1 *Quadro Clínico*

O AVC na infância, especialmente em lactentes e crianças menores, é de difícil reconhecimento, uma vez que muitos dos sinais e sintomas que fazem parte do quadro, podem ser sutis e inespecíficos (GANESAN *et al.*, 2004). O diagnóstico é, muitas vezes tardio e também confundido com outras patologias neuropediátricas, mais comuns na prática médica. Isso provavelmente se deve, entre outros fatores, à relativa raridade do AVC na infância, que leva o médico a desconsiderar o diagnóstico em casos individuais e, ao difícil acesso a exames diagnósticos complementares por parte da população.

O quadro clínico geralmente varia de acordo com a idade do paciente e o local da lesão isquêmica (LYNCH, 2004). A apresentação clínica mais comum, típica do AVC, é um déficit neurológico focal prolongado de início agudo como, por exemplo, a hemiparesia (ROTTA *et al.*, 2002). Convulsão também pode ser a primeira manifestação de um evento cerebrovascular, sendo bastante freqüente na infância quando comparado com adultos. A convulsão, quando seguida de hemiparesia, pode inicialmente gerar confusão com paralisia de Todd. Importante fazer o diagnóstico diferencial com o AIT onde não há lesões características de infarto na TC ou RM, ao contrário do AVCI, que mostra uma lesão evidente dentro das primeiras vinte e quatro horas após o evento (de VEBER, 1999). Segundo Montenegro *et al.* (1999), num estudo sobre AVC em geral, a localização cortical da lesão na neuroimagem foi fator de risco para o desenvolvimento de crises.

Braun *et al.* (2006) relataram que 19 das 45 crianças do estudo com diagnóstico final de AVCI, não tiveram os sintomas iniciais do quadro atribuídos ao ictus isquêmico e que, a

média do intervalo de tempo para o diagnóstico, foi de sete dias. Provavelmente, por isso, mudanças no manejo terapêutico foram feitas em 17 pacientes.

O diagnóstico diferencial com outras patologias que podem mimetizar o AVCI, ou seja, que apresentam-se com quadro neurológico focal agudo, é de extrema importância. Shellhaas *et al.* (2006) descreveram numa corte de 143 pacientes casos suspeitos de AVC e concluíram que em 21% dos casos a avaliação foi negativa para doença cerebrovascular. Enxaqueca, doenças músculo-esqueléticas, leucoencefalopatia posterior reversível, epilepsia, doença inflamatória, infecção do SNC, entre outras, foram as patologias mais comuns que mimetizaram os casos. Neurocisticercose também deve entrar na lista dos diagnósticos diferenciais do AVCI já que pode assemelhar-se clínica e radiologicamente com o infarto cerebral (WRAIGE *et al.*, 2003).

Na verdade, especificando a clínica do AVC em crianças, devemos correlacioná-la com a idade do paciente. O acidente vascular pré-natal, que ocorre intra-útero, fica clinicamente evidente entre o 4º e 12º mês de vida quando ocorre a dominância patológica de uma das mãos, decorrente de hemiparesia contralateral. O exame de imagem mostrando uma área antiga de infarto confirma o diagnóstico, porém não determina o tempo em que ocorreu o acidente (de VEBER, 2002).

No recém-nascido o quadro clínico na maioria dos casos são manifestos por convulsões, especialmente as crises focais (SCHER *et al.*, 2002; de VEBER, 1999; MOURA-RIBEIRO *et al.*, 1999). Essas, ao nascimento, são geralmente agudas e persistentes, sendo o primeiro sinal do AVCI nessa faixa etária. Letargia também pode ser manifestação do quadro como único sintoma e, dificilmente, sinais focais como hemiparesia serão encontrados no exame físico. Tais alterações se instalam, na maioria das vezes, em meses até um ano após o evento (de VEBER, 2002). Segundo Gunther *et al.*, (2000) o sintoma mais freqüente foi convulsão seguida de apnéias e hipotonia persistente.

Lactentes e crianças apresentam mais freqüentemente hemiparesia de início agudo, com ou sem crises convulsivas concomitantes, mostrando aos observadores dificuldade de usar a mão ou mover um dos membros inferiores (KIESLICH *et al.*, 2002). Os escolares e adolescentes, além da hemiparesia, podem apresentar alterações da fala, distúrbios visuais, cefaléia e déficits sensoriais focais. Febre e prostração ocorrem geralmente em crianças mais novas, e a distonia é mais comum em crianças do que nos adultos quando a lesão é nos núcleos da base (de VEBER, 1999). Schryver *et al.* (2000), numa série de casos com idades de 3 meses a 14 anos, constataram que hemiparesia é o sintoma mais freqüente com 86% dos casos, seguido de convulsão e ataxia. Sintomas concomitantes como alteração de consciência, afasia e diplopia também estiveram presentes.

Bonduel *et al.* (1999) descreveram que hemiparesia, convulsões, cefaléia, alteração do estado de consciência e afasia, em ordem decrescente de prevalência, como sintomas nos casos de AVCI.

As convulsões estão presentes em cerca de 50 % dos casos de AVCI na infância e, apesar de não serem diagnosticados, os acidentes transitórios podem preceder à isquemia em até um terço dos pacientes (de VEBER, 2002).

Na infância o AVCI de distribuição posterior, ou seja, da circulação vértebro-basilar, é menos freqüente que o acometimento de circulação anterior, portanto, os sintomas relacionados com o território posterior podem diferir do anterior, além de serem menos estudados. Num estudo de AVC somente de circulação posterior, Ganesan *et al.* (2002) descreveram vinte e dois casos com idades de 8 meses a 16 anos cujos sintomas iniciais foram cefaléia em dez casos, dor na nuca em um, diminuição do nível de consciência em quatro, convulsão focal em um, acidente vascular transitório em dois, sinais cerebrais e cerebelares em quatro.

Quando a etiologia do AVCI for dissecção arterial, a cefaléia ocorre em cerca de metade dos casos e, quando a dissecção afetar a circulação anterior, a hemiparesia atinge a quase todos os pacientes. Estes sintomas são muito menos frequentes nos casos de comprometimento dos vasos posteriores (FULLERTON *et al.*, 2001).

As manifestações clínicas também ajudam a definir se o AVC é de origem arterial ou venosa. Geralmente o infarto venoso origina-se da trombose dos seios da dura-máter ou de veias corticais. No AVCH os sintomas podem ser agudos ou incidiosos, persistindo por vários dias (GIROUD *et al.*, 1997). A cefaléia e o coma são mais intensos e há menos distonia (MARTIN *et al.*, 1997). Flutuações de déficits neurológicos, papiledema e convulsões também estão presentes no AVCH.

1.6.2 Neuroimagem

Os achados nos exames de neuroimagem, juntamente com os sinais e sintomas clínicos, constituem a base para o diagnóstico dos AVCI na infância. Graças ao avanço tecnológico na realização de exames como a TC e RM, o diagnóstico tem se tornado mais preciso e específico ajudando a definir condutas terapêuticas e fatores de risco. Modalidades de exames como *Positron emission tomography* (PET) e *Single photon emission tomography* (SPECT) também auxiliam a entender melhor a fisiopatologia do AVC.

O exame de TC ainda é considerado o mais importante na avaliação inicial de pacientes com suspeita de AVC na fase aguda, no nosso meio, pois é um método rápido e eficaz de excluir lesões que mimetizam clinicamente o acidente vascular, como tumores, malformações vasculares ou hematomas subdurais. Também faz diagnóstico diferencial entre hemorragia intraparenquimatosa e isquemia. Os achados tomográficos do AVCI dependem do tempo de evolução após o evento. Apesar de mais ou menos 60% das TC parecerem normais nas

primeiras horas após a isquemia, há vários sinais que podem identificá-la com menos de quatro horas. São eles: hiperatenuação arterial (por exemplo, sinal da artéria cerebral média densa), perda do sinal da fita insular, diminuição da nitidez do núcleo lentiforme e apagamento da junção da substância branca / cinzenta ao longo do córtex. A hiperdensidade da artéria cerebral média, vista na TC sem contraste, geralmente é causada por trombose intraluminal aguda (GRUNWALD e REITH, 2002).

Vinte e quatro horas após o infarto, o território vascular afetado é visto como uma hipodensidade envolvendo a substância branca e cinzenta. Inicialmente pode haver também efeito de massa secundário ao edema, o que não ocorre nos infartos pequenos, e que diminui na segunda semana. Nessa etapa, pode ocorrer o chamado efeito nevoeiro, decorrente do aumento dos valores de atenuação no aspecto tomográfico, revertendo para uma densidade normal posteriormente. Durante esse período pode haver dilatação capilar e extravasamento de macrófagos que removem o material necrótico (VRIES *et al.*, 1990; GRUNWALD e REITH, 2002). A fase contrastada da TC mostra uma exacerbação da isquemia na sua fase subaguda. Isso se deve provavelmente à quebra de barreira hemoencefálica, à hipervascularização e à perfusão luxuriante. O extravasamento da substância de contraste também pode contribuir para tal aspecto. A hipodensidade vista no infarto é tipicamente em forma de cunha. Nos estágios mais tardios de lesão, entre 4 e 6 semanas, ela apresenta-se hipodensa e bem definida ou ainda como uma cavidade cística (de VEBER, 1999).

A RM de encéfalo é mais sensível que a TC na detecção de isquemia aguda nas 72 horas iniciais. Tal fato ocorre através da detecção de anormalidades precoces dos compartimentos de água nos tecidos cerebrais que são mudanças que ocorrem no início do evento isquêmico cerebral. As imagens por difusão na RM – *diffusion-weighted imaging* (DWI), após muitos estudos experimentais, tornaram-se um método extremamente eficaz para investigação de AVC, podendo detectá-lo após alguns minutos do evento inicial. DWI

corresponde a representação da imagem da intensidade relativa da difusão das moléculas de água. A área de tecido afetado apresenta um coeficiente de difusão diminuído secundário ao edema citotóxico existente. Nesse local, há geração de um sinal hiperintenso que pode durar de quatro a sete dias (GRUNWALD e REITH, 2002). Há relato de que nos RN os achados podem desaparecer em intervalos menores, em geral no terceiro dia (de VEBER, 2002).

Os achados da isquemia cerebral na RM modificam-se conforme o tempo de evolução. Na fase aguda a lesão em T1 geralmente é isointensa ao tecido cerebral normal. Já, em T2, a lesão mostra-se hiperintensa decorrente ao edema citotóxico inicial e, tardiamente, ao edema vasogênico. Usualmente essas alterações não são detectadas antes da sexta até a décima segunda hora. No estágio subagudo e nas lesões crônicas, há hipossinal em T1 e hipersinal em T2. No FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery sequence*), que é uma sequência mais pesada de T1 ou T2, o sinal do LCR e do seu fluxo, que pode gerar artefatos e dificultar a delimitação da lesão isquêmica, está atenuado (com diminuição do sinal) (GRUNWALD e REITH, 2002). Técnicas de RM perfusional podem demonstrar áreas de perfusão cerebral diminuída, precedendo o infarto em crianças com anemia falciforme e, juntamente com as imagens de *DWI*, são as duas técnicas de RM que auxiliam na investigação da fisiopatologia do AVCI na infância (de VEBER, 2002; GADIAN *et al.*, 2000). Haykin *et al.* (2006) relataram a importância do exame de RM na sequência *DWI* no diagnóstico diferencial de neurotoxicidade por metotrexate intratecal e AVCI em crianças com leucemia.

Khanna *et al.* (2004) descreveram em um relato de caso, a utilidade da RM perfusional no seguimento de pacientes com doença de Moyamoya.

A imagem da vascularização encefálica é de grande importância nas crianças com AVCI já que muitas vasculopatias estão associadas diretamente ao evento e podem também, aumentar sua recorrência, necessitando de tratamento específico. Anormalidades vasculares podem estar presentes em 35-50 % das crianças com infartos cerebrais dependendo do

algoritmo de investigação. O exame de ARM tem sido uma modalidade de extrema valia no sentido de avaliar a vascularização encefálica de forma não invasiva e que pode ser feita no momento da própria RM convencional. Porém existem controvérsias quanto a sua indicação precisa, já que há limitações decorrentes da sua técnica, que avalia as imagens através do sinal de fluxo e não da anatomia vascular (HUSSON *et al.*, 2004). Husson *et al.*, (2002) realizaram um estudo comparando a ARM com a angiografia contrastada em 24 crianças com AVCI. Houve algumas discordâncias entre os dois tipos de exames: a ARM superestimou o diagnóstico de estenose e não detectou lesões arteriais distais. Apesar disso, os autores concluíram que a ARM é sensível e, portanto adequada para avaliação inicial de doenças vasculares arteriais na infância.

A angiografia convencional deveria ser realizada em todas as crianças com AVC, segundo de Veber (2002) e Roach (2000). São consideradas exceções os neonatos e os casos onde a vasculopatia for excluída. Quando a etiologia do AVCI não for definida e há alteração vascular no exame de ARM sugere-se angiografia no *follow-up*, pois o resultado pode ser normal (KOBAYASHI *et al.*, 2002). Os autores relatam que raramente existem complicações relacionadas ao exame, todavia outros pesquisadores não vêem indicação tão precisa da arteriografia na investigação do AVC na infância. Um estudo retrospectivo de 46 crianças portadoras de AVCI que realizaram angiografia, reforça a importância do exame no manejo da patologia, especialmente quando a suspeita clínica for de Moyamoya, dissecação arterial ou vasculite (GANESAN *et al.*, 1999).

A angiografia cerebral geralmente é realizada num estágio superagudo da doença, se houver indicação de terapia trombolítica, o que não é comum (GRUNWALD e REITH, 2002).

O exame de doppler transcraniano é usado em pacientes com anemia falciforme visando a prevenção primária do AVCI. O doppler mede a velocidade do fluxo sanguíneo em

diferentes segmentos arteriais e intervalos de tempo (ADAMS, 2005).

1.7 FATORES DE RISCO PARA O AVCI NA INFÂNCIA

Os fatores de risco para AVC na infância, cada vez mais, são tema de pesquisas em todo mundo. Algumas vezes a causa do AVC é facilmente definida, especialmente quando o paciente é portador de uma doença de base como anemia falciforme ou cardiopatia congênita. A partir daí, a investigação dos fatores de risco de cada caso individual pode ficar bastante limitada (ROACH *et al.*, 2000; LANTHIER *et al.*, 2000). Atualmente é sabido que uma criança freqüentemente não apresenta uma única simples causa para o evento mas, sim, um ou mais fatores de risco, isolados ou associados, que aumentam a probabilidade e a gravidade de um insulto cerebrovascular (ROACH *et al.*, 2000). Lynch JK (2004) relatou que mais de 100 fatores de risco tem sido descritos na fisiopatogenia do AVCI na infância apesar de um terço dos casos ficarem com causa não definida. Logo, a maioria dos pesquisadores tem enfatizado a importância de uma investigação completa nos casos de AVCI pela diversidade dos fatores de risco.

Múltiplos fatores de risco podem ser identificados em um só paciente sendo bastante freqüente na população pediátrica. O efeito de alguns desses fatores de risco podem ser sutis mas, quando associados, podem propiciar alterações diversas, funcionando como co-fatores e agravando o quadro clínico do paciente (de VEBER, 1999). Cardo *et al.* (2000), por exemplo, relatam que hiperhomocisteinemia associada a baixos níveis de folato e vitamina B12 podem promover AVC, tanto em adultos como em crianças. A investigação dos diversos fatores de risco segundo Kirkham (1994), numa revisão sobre AVCI, deve ser realizada tanto nos casos considerados idiopáticos como naqueles com etiologia já conhecida.

Os fatores de risco diferem de maneira significativa entre adultos e crianças. Nos adultos, o acidente vascular deve-se, principalmente, à aterosclerose e seus fatores associados e, nas crianças, está relacionado a eventos tromboembólicos secundários a patologias infecciosas e inflamatórias (WILLIAMS *et al.*, 1997; HEUGUNER *et al.*, 2005; JORDAN, 2006). Alguns defeitos congênitos de coagulação podem aumentar o risco de trombose, mas tendem a agir sinergicamente com outros fatores como desidratação e policitemia. Portanto, coagulopatias devem sempre ser excluídas das causas que levam ao AVC (CARVALHO *et al.*, 2001; BONDUEL *et al.*, 1999). A etiopatologia do AVCI também pode diferir se o evento ocorrer intra-útero ou no período perinatal quando comparado a crianças maiores. Alterações maternas ou placentárias podem contribuir para um risco maior de tromboembolismo no feto ou até mesmo no recém-nascido causando danos a um cérebro ainda muito imaturo. De qualquer maneira, os fatores de risco nesta faixa etária também parecem ser multifatoriais (CHALMERS, 2005).

De Veber *et al.* (1998) relataram, num estudo prospectivo que, 79 % das crianças pesquisadas tinham um fator de risco primário identificável. Os fatores de risco primários incluíam doença cardíaca (19%), distúrbios da coagulação (14%), desidratação (11%), vasculite (7%), infecção (6%), dissecação (5%), câncer (4%), desordens metabólicas (3%), doença de Moyamoya (2%), anemia falciforme (2%), complicações perinatais (2%) e outras (4%). Doenças sistêmicas estão presentes em cerca de metade dos RN com AVC onde se incluem a cardiopatia, complicações perinatais, desordens protrombóticas, sepse e desidratação. Aproximadamente um quarto das crianças não apresenta fator de risco definido para o AVCI e, em igual parcela, se diagnostica doença de base (de VEBER, 1999). Cardiopatias congênitas ou adquiridas e infecções no sistema nervoso central foram as causas mais frequentes numa pesquisa com 39 crianças com AVCI realizada por Herguner *et al.* (2005). Bowen *et al.* (2005) em um estudo retrospectivo, no período de 10 anos, buscaram

crianças com AVCI, numa população não urbana. As causas do AVCI foram as seguintes em ordem decrescente: não determinada, dissecação arterial, coagulopatia, embolismo, doença de moyamoya, anemia falciforme, aneigte isolada do SNC, vasculite e outras. Em 19% da amostra foi encontrado mais de um fator de risco para cada paciente.

É importante lembrar que o AVC pode ser a primeira manifestação de uma patologia grave como diabetes melitos, lúpus eritematoso sistêmico, cardiopatia e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (VISUDTIBHAN *et al.*, 1999). A realização de uma anamnese minuciosa e exame físico completo aliadas ao quadro clínico, pode sugerir etiologias menos freqüentes. História de varicela meses antes do evento pode indicar angiopatia pósvaricela, relato de trauma de cabeça ou pescoço recente sugerem dissecação arterial, o uso de drogas, como cocaína ou anfetamina, também pode predispor ao infarto. História de AVC, ataque cardíaco, dislipidemia, trombose venosa de membros inferiores ou pulmonar em adultos jovens sugerem doença metabólica do perfil lipídico ou coagulopatia (VISUDTIBHAN *et al.*, 1999).

O conhecimento dos principais fatores de risco para o AVCI é fundamental para o entendimento e o manejo da situação.

A) Desordens Cardíacas

Seja congênita ou adquirida, a doença cardíaca é uma causa comum de AVCI na infância, podendo contribuir de 10-50% na etiologia, conforme vários estudos (LYNch *et al.*, 2002; ROACH, 2000; CHABRIER *et al.*, 2000; BRANKOVIC-SRECKOVIC *et al.*, 2004). Todavia, a tendência é a diminuição dessas taxas devido ao diagnóstico e à correção, cada vez mais precoces, de lesões congênitas as quais são o tipo de cardiopatia que mais contribuem para lesão cerebrovascular (25%). A cardiopatia complexa congênita é a causa identificável mais freqüente (de VEBER, 1999).

O êmbolo que se forma nas cavidades cardíacas pode alcançar a circulação cerebral, diretamente, seja de forma espontânea ou durante procedimentos cardíacos como o cateterismo ou cirurgia (de VEBER, 2002). Day e du Plessis (1995) relataram que 2,6-8,8% dos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan apresentaram AVC, mesmo meses após. Na metade das cardiopatias congênitas que evoluem com AVC, o evento pode ocorrer em até 72 horas após o procedimento cirúrgico (CUPIDO *et al.*, 1996). Cardiopatias cianóticas aumentam o risco de tromboembolismo devido à policitemia e anemia existentes. O aumento da hemoglobina e do tempo parcial de protrombina ativada no pré-operatório podem diminuir o risco de AVC. Próteses valvares também são importantes fontes de êmbolos. Na presença de defeitos septo-atriais ou ventriculares com *shunt* intracardíaco direita/esquerda intermitente coágulos venosos sistêmicos podem chegar à rede vascular cerebral (MARTIN *et al.*, 1997).

Doença valvar reumática, endocardite bacteriana, cardiomiopatia dilatada, segmentos isquêmicos discinéticos e prolapso de valva mitral podem desencadear tromboembolismo. Pequenos defeitos, como forame oval patente (FOP), são fatores de risco frequentes para AVC, tanto em lactentes como em adultos jovens. O prolapso mitral e FOP são achados comuns na população de adultos jovens, 20 e 30 % respectivamente, e podem ser quatro vezes mais prevalentes naqueles que apresentaram AVC quando comparado aos controles. O prolapso mitral deve ser um defeito significativo maior que 2 mm, de um ou ambos folhetos ; se for acompanhado de degeneração mixomatosa, predispõe à formação de vegetações trombóticas não-infecciosas e ao aparecimento de endocardite (MARTIN *et al.*, 1997; NOSER *et al.*, 2001). Quando o foramen oval está associado à mutações protrombóticas o risco de AVCI parece aumentar (BOTTO *et al.*, 2007).

Uma pesquisa mostrou que, crianças com cardiopatia congênita e AVCI portadores de anticorpo anticardiolipina, com maior frequência apresentam taxa menor de recorrência,

quando comparados com outras crianças somente com AVCI (LANTHIER *et al.*, 2001).

B) Infecções

Infecções virais ou bacterianas do SNC podem ter como complicação o infarto cerebral. O AVC venoso ou arterial pode estar presente em cerca de 5-12 % nas meningites. Micoplasma, coxaquie B4 e A9, influenza A, varicela, HIV, parvovírus B19 e X, clamídia são alguns dos causadores de infecções sistêmicas relacionadas ao AVC que já foram descritos (de VEBER, 1999).

A varicela tem sido descrita, recentemente, em vários estudos como fator de risco importante em crianças com AVCI. Askalan *et al.* (2001) relataram em estudo de coorte que, 31% dos casos de AVCI (lactentes de 6 meses a crianças de 10 anos) haviam tido infecção por varicela 12 meses antes do evento. Além disso, os autores descreveram mais infartos nos núcleos da base, alterações vasculares, recorrência do AVCI e AIT nos pacientes com história de varicela.

A disseminação do vírus em pacientes imunocompetentes através do ramo oftálmico do nervo trigêmeo é proposto como mecanismo que leva à angiopatia de grandes vasos. Nos imunodeprimidos a infecção direta na parede dos vasos é outra possibilidade de mecanismo de ação. Além disso, vasculopatia de pequenos vasos e leucoencefalopatia também têm sido descritas. O diagnóstico é feito através da detecção do vírus por PCR no líquido (TAKEOKA e TAKAHASHI, 2002).

Mouriuchi *et al.* (2000) descreveram uma amostra de pacientes com vasculite na cerebral média direita, secundária à herpes zoster, com PCR positivo no líquido. Há uma estimativa de que o risco absoluto de varicela associada ao AVC seja de uma em 15000 crianças e, acredita-se que tal cifra tenha sido subestimada no passado. Sébire *et al.* (1999), em uma pesquisa de caso controle, mostraram significativa associação entre AVCI e infecção

por varicela zoster. Caracteristicamente, a lesão por varicela apresenta estenoses arteriais intracranianas na porção distal da carótida interna e na proximal das cerebrais com infartos subcorticais associados.

Lanthier *et al.* (2005) avaliaram o curso das alterações vasculares na arteriopatia pós-varicela e concluíram que a estenose vascular apresenta evolução monofásica, geralmente com regressão da lesão e com baixa recorrência em vigência da terapia antitrombótica até a melhora do quadro.

AVC pode ser uma das manifestações neurológicas da SIDA na infância e não raramente, o primeiro sinal de doença pelo HIV. Há mais de uma década casos vêm sendo descritos fazendo com que a infecção por HIV seja considerada fator de risco para o AVC, sendo o isquêmico o mais freqüente (VISUDTIBHAN *et al.*, 1999; ROTTA *et al.*, 2002). Park *et al.* (1990) estudaram sete casos de crianças portadoras de doença cerebrovascular e SIDA sendo três pós-morte. Destes, quatro apresentaram acidente hemorrágico e seis não hemorrágico (três casos com os dois tipos de acidente) numa estimativa de incidência de 1,3% casos por ano.

Mycobacteria tuberculosis, *cryptococcus neoformans*, *treponema palidum*, *borrelia burgorferi* (doença de Lyme) e *mycoplasma pneumoniae* são bactérias atípicas da meningoencefalite que podem causar doença cerebrovascular isquêmica (TAKEOKA e TAKAHASHI, 2002).

C) Desordens Protrombóticas

Ainda não há uma definição internacionalmente aceita para as trombofilias. A mais usada é a que são desordens dos mecanismos homeostáticos que podem predispor a trombose. A questão é que muitos indivíduos que são portadores destas alterações são assintomáticos. Além disso, um número cada vez maior de alterações passíveis de tromboembolismo, falham

em cerca de 50% na investigação do paciente com história de trombose. Sejam congênitos ou adquiridos, os defeitos de coagulação, têm sido foco de pesquisa nas últimas décadas na doença cerebrovascular infantil. Tais estudos objetivam verificar a potencial associação com o AVC especialmente o isquêmico. O estado protrombótico também pode ser misto, resultante da ação ambiental e da predisposição genética de cada indivíduo (GUIDELINE BRITISH JOURNAL OF HEMATOLOGY, 2001)

As trombofilias adquiridas, como deficiências de proteína C, S e antitrombina são relativamente comuns (1:200 a 1:2000) na forma heterozigota, mas deficiências sintomáticas são bem menos freqüentes (1: 36000) (MARTIN *et al.*, 1997). Segundo de Veber *et al.* (1998) 38% de crianças com tromboembolismo cerebral apresentam uma ou mais alterações que levam ao estado protrombótico. A maioria dessas alterações são adquiridas e há uma nítida predominância de anticorpo anticardiolipinas reagentes. O sexo masculino foi fator de risco para tais alterações. As anormalidades incluem, além das já citadas, deficiência de plasminogênio, presença de resistência à proteína C ativada (ou Fator V de Leiden), anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e deficiência de co-fator heparina II.

Porém, ainda há controvérsias sobre o assunto e os resultados das pesquisas às vezes são conflitantes. Dois pontos importantes podem ser viéses nas pesquisas sobre o assunto. O primeiro é o momento da realização dos exames em relação ao evento agudo que podem estar alterados somente por consumo das fatores na fase inicial do quadro podendo então mimetizar alguma real deficiência dos fatores de coagulação. O segundo é a variação das taxas de normalidade em relação à idade do paciente, uma vez que é necessário fazer uso apropriado de valores para cada faixa etária (GANESAN *et al.*, 1998).

- **Fator V de Leiden**

Recentemente descoberto como uma mutação do fator V, é uma transição guanina –

adenosina no nucleotídeo 1691 do exon 10 do gene do fator V. Tem como consequência a resistência do fator para inativação de proteína C ativada, contabilizando aproximadamente 95 % da resistência à proteína C ativada. Um número significativo pesquisas têm demonstrado associação entre o fator V Leiden (FVL) e AVCI em RN, crianças e adolescentes (NOWAK-GÖTTL *et al.*, 1999; KENET *et al.*, 2000). No entanto, Ganesan *et al.* (1998), numa população de 50 pacientes verificou que apenas 6 tinham FVL sendo considerado não significativo já que é a mesma taxa encontrada na população em geral. Da mesma forma de Veber *et al.* (1998) não detectaram nenhum caso numa população de 22 pacientes.

- **Deficiência de proteína C, S e antitrombina III**

A deficiência de um dos três inibidores naturais da coagulação, pode atuar na gênese do AVCI. A antitrombina III inibe a atividade da serina esterase e essa ação altera o efeito da trombina e das formas ativadas dos fatores IX, X, XI e XII. A proteína C, classificada como glicoproteína, é ativada pelo complexo trombina-trombomodulina na parede das células endoteliais transformando-se, então, em serina protease com atividade, tanto profibrinolíticas como anticoagulantes. Na presença de proteína S, a proteína C ativada degrada as formas trombino-ativadas dos fatores V e VII (ANDREW, 1995). Além disso, a proteína C ativada forma complexos com o inibidor do ativador do plasminogênio I diminuindo, por consequência, o ativador do plasminogênio tecidual. Há controvérsias entre a associação de tais deficiências e o AVCI (NESTORIDI *et al.*, 2002; ROTONDO *et al.*, 1990).

O uso de ácido valpróico pode gerar deficiência de proteína C bem como a presença de anticorpos em pacientes com sepse e infecções virais, como a varicela, mas a fisiopatologia para as alterações não está bem definida (de VEBER *et al.*, 1998; OLÁH *et al.*, 2001).

- **Protrombina 20210^A**

A mutação envolve uma transição guanina –adenosina na posição 20210 do gene da

protrombina, levando ao aumento dos níveis de atividade da mesma. Dois estudos mostraram que o defeito gênico da protrombina é fator de risco para o AVCI (NESTORINI *et al.*, 2002; NOWAK-GÖTTL *et al.*, 1999). Botto *et al.* (2007) descreveram que a mutação da protrombina é, juntamente com a mutação do fator V de Leiden, fator de risco para AVCI em adultos jovens com FOP.

- **Lipoproteína (a)**

É um tipo de lipoproteína de baixa densidade associado a uma glicoproteína chamada apolipoproteína (a). Apresenta atividade antifibrinolítica e tem mínima influência de fatores externos, como a dieta. Estudos *in vitro* mostram que a lipoproteína(a) compete com o plasminogênio para ligar-se a receptores específicos no endotélio, podendo assim, interferir com a fibrinólise endógena mediada pelo endotélio vascular. Também pode atuar como inibidor do fator tecidual. Por tudo isso, o seu aumento determinado geneticamente parece ser fator de risco para aterosclerose e doença cardiovascular.

Güenther *et al.* (2000) compararam RN a termo com AVC e controles quanto a fatores de risco protrombóticos, genéticos e adquiridos, verificando aumento significativo de lipoproteína, ou seja, maior que 30 mg/dl, nos casos concordando com estudos prévios.

- **Anticorpos antifosfolipídeos (aFL)**

Constituem um grupo heterogêneo de anticorpos, cuja ação está diretamente contra a superfície celular dos fosfolipídeos. Os mais comumente estudados são o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipinas, sendo definidos pela fase sólida do imunoensaio (cardiolipinas, por exemplo) e testes de coagulação fosfolipídeos dependentes (anticoagulante lúpico). São detectados em 50% de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e ocorrem em outras doenças auto-imunes como artrite reumatóide. São considerados fatores de risco

independentes para infarto cerebral e AVCI transitório, entre outros eventos tromboembólicos (LEVINE *et al.*, 1992). Também estão associados a eventos tromboembólicos recorrentes, tanto venosos como arteriais, perda fetal, trombocitopenia e uma variedade de síndromes neurológicas como isquemia ocular, enxaqueca, demência, coréia, mielopatia transversa e Guilain Barré (BREY *et al.*, 1993; MARTIN *et al.*, 1997). Estima-se que jovens com AVC e anticorpos anticardiolipinas presentes têm oito vezes mais chance de recorrência que aqueles que não têm, especialmente quando há patologia lesão estrutural associada (BREY *et al.*, 1990).

Num estudo de caso-controles, Kenet *et al.*, (2000) verificaram que portadores de aFL têm um risco seis vezes maior para AVC o que está de acordo com de Veber *et al.* (1998) que relataram em seu estudo uma prevalência de 33% de aFL, sendo o fator de risco mais freqüente na população estudada (RN a 18 anos). Golomb *et al.* (2001) igualmente relatou uma forte associação entre presença de aFL e AVC : 12 dos 17 pacientes testados tinham exame reagente.

No entanto, Ahmed *et al.* (2000), concluíram em seu estudo que aFL não é fator de risco isolado para o AVC na infância.

Em geral, não há maiores evidências de que existe uma base adquirida para o desenvolvimento de anticorpos anticardiolipinas e estudos estão sendo realizados a fim de determinar se existe algum componente familiar que possa gerar predisposição na gênese desse anticorpo. A passagem de anticorpos anticardiolipinas da mãe, via transplacentária, para o feto também é considerado fator de risco para o AVC neonatal (SCHER *et al.*, 2002).

Muitos estudos têm sugerido uma interação entre alguma doença de base ou condição específica e fatores de risco protrombóticos como um importante mecanismo na gênese do AVC infantil (NESTORINI *et al.*, 2002). Como já foi citado acima, ainda há resultados conflitantes acerca do assunto, e isso se deve às diferenças existentes nas pesquisas, seja

desde o delineamento com pequenas populações devido à baixa incidência do AVC nessa faixa etária, como às diferenças étnicas, geográficas e gênicas. As desigualdades entre a sensibilidade nos ensaios laboratoriais, bem como valores apropriados para cada faixa etária, também contribuem na geração da controvérsia (GANESAN *et al.*, 1998; ANDREW *et al.*, 1992).

Ganesan *et al.* (2003) estudaram 212 crianças com AVCI e verificaram que fatores de risco protrombóticos são pouco freqüentes. A redução adquirida de proteína C, proteína S, antitrombina, plasminogênio e co-fator de heparina II ocorreram, mas não foram alterações persistentes. Deficiências severas foram encontradas em dois pacientes com sepse. Elevação aguda de fibrinogênio, fator VIII e fator von Willebrand estiveram significativamente associados à febre. Níveis médios de anticorpos anticardiolipinas foram comuns. Apenas duas crianças tiveram mais de um fator de risco para alterações protrombóticas.

D) Doenças Hematológicas

A isquemia cerebral é a maior complicação da anemia falciforme que, por sua vez, é a hemoglobinopatia mais comumente associada à doença cerebrovascular na infância (PEGELow *et al.*, 2002; EARLEY *et al.*, 1998).

A doença vascular na anemia falciforme acomete, na maioria das vezes, grandes vasos primariamente localizados na porção distal da carótida interna e nas proximais das artérias cerebrais média e anterior. Isto ocorre em cerca de 80% dos exames de angiografia destes pacientes. Os eventos isquêmicos podem ser múltiplos e ocorrem por vaso-oclusão.

Os infartos silenciosos cerebrais, que também podem fazer parte da doença, não apresentam manifestações clínicas agudas e são diagnosticados em exames como a RM. Sua prevalência gira em torno de 17-22% e se localizam, principalmente, na substância branca profunda conforme descrito em alguns estudos (PEGELow *et al.*, 2002; SCHATZ *et al.*,

2001; ADAMS, 2001). Nos estágios mais avançados da vasculopatia há uma estreita similaridade com o padrão radiológico da doença de Moyamoya em cerca de 30% dos casos de anemia falciforme com alteração vascular cerebral. AVCH também pode ocorrer em consequência da ruptura da circulação colateral que está dilatada secundariamente a oclusão (ADAMS, 2001).

Um estudo longitudinal e multicêntrico, envolvendo crianças e adultos, realizado num período de 10 anos e intitulado *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease* descreveu que 11% das crianças homozigotas para hemoglobina S e 2% das heterozigotas terão um AVC até os 20 anos de idade (OHENE-FREMPONG *et al.*, 1998). AVC transitório prévio, concentrações baixas e persistentes de hemoglobina associada à crise falcêmica aguda recente e aumento da pressão arterial sistólica foram fatores de risco para AVC encontrados no estudo. Pegelow *et al.* (2002) relataram que crianças com infarto silencioso tiveram aumento na reincidência de novo AVC (1,03/100 pacientes por ano) e novo ou maior infarto silencioso (7,06/100 pacientes por ano). No ano anterior, havia concluído que a terapia de transfusão diminui o risco de novos infartos silenciosos ou AVC em crianças que apresentam uma velocidade arterial cerebral aumentada pelo ultrassom com Doppler transcraniano e infarto cerebral na RM. Foi sugerido que o ultrassom seja um exame de *screening* para definir condutas terapêuticas quando houver infarto na RM. O aumento da velocidade do fluxo sanguíneo é um indicador indireto para o aumento do fluxo (volume) ou estenose de grandes vasos e essa alteração pode ajudar na identificação de eventos que acometam pequenos vasos cerebrais. Já, Adekile *et al.*, (2002) num estudo de 30 crianças kuwaitianas, concluíram que infartos silenciosos são raros na população referida e que deve haver algum fator de proteção envolvido.

Dificuldade escolar e baixo desempenho cognitivo parecem estar associados aos infartos cerebrais silenciosos em crianças com anemia falciforme. Testes neuropsicológicos nesses

pacientes, mostram um baixo escore quando ocorre esse tipo de lesão nos exames de imagem (ADAMS, 2001; WANG *et al.*, 2001).

Schatz *et al.* (2001) verificaram, em sua pesquisa, que crianças com infartos silenciosos tem duas vezes mais dificuldade escolar que aquelas sem lesão, e que 8% do primeiro grupo apresenta déficits cognitivos graves. As lesões de lobo frontal foram as mais prevalentes (79%), sugerindo que as dificuldades na aprendizagem escolar, nos pacientes com anemia falciforme podem estar associados aos infartos cerebrais.

Henderson *et al.* (2003) descreveram cinco casos de crianças com síndrome de dor torácica aguda severa, onde todos os pacientes apresentaram complicações neurológicas (convulsões, infartos silenciosos, hemorragia cerebral e síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível).

Hartfield *et al.* (1997) relataram casos de AVCI cuja causa foi anemia por deficiência de ferro, apesar do mecanismo fisiopatológico não ser bem definido. Anemia ferropriva é uma situação comum na população pediátrica no nosso meio e deve ser sempre lembrada.

E) Dissecção

A dissecção de carótidas ou das artérias vertebrais pode ser resultado de trauma (intra-oral ou de pescoço) ou ocorrer espontaneamente. Difere dos adultos pelo fato de ser mais freqüente nos vasos intra-cranianos e predominar no sexo masculino. Fullerton *et al.*, (2001) realizaram uma análise retrospectiva de 79 estudos, reunindo 118 crianças com diagnóstico de dissecção, excluindo aqueles com história de trauma. Como resultado, houve uma significativa predominância em meninos e uma freqüência maior no acometimento de vasos da circulação anterior. O AVCI ocorreu em todos os pacientes, sendo a hemiparesia o sintoma mais comum. A morte, como desfecho, totalizou 35% dos casos. Ganesan *et al.* (2002) descreveram num estudo de vinte e dois casos de AVCI de circulação posterior, que dez eram

secundários à dissecação.

Kieslich *et al.* (2002) relataram oito casos de trauma crânio-encefálico classificados como leves em crianças de seis anos em média com posterior diagnóstico de AVCI. Eles concluíram que o movimento de impacto do crânio é causador de alterações endoteliais com lesão da camada íntima, o que levaria ao aumento de fibrina à reação leucocitária e posterior formação de trombo.

Dissecação de vasos extracranianos pode estar relacionada a doenças do tecido conjuntivo como síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, displasia fibromuscular e degeneração cística medial.

F) Vasculite

Pode acometer o SNC como fenômeno isolado ou como uma das manifestações de doença sistêmica, estando associada ao AVC na infância, porém de caráter mais raro. Exemplos de doenças inflamatórias não infecciosas que causam AVCI são as doenças do colágeno, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico e a poliarterite nodosa e outras como doença de Kawasaki, doença de Behcet, doença de Takayasu, síndrome de Cherg-Strauss e granulomatose de Wegener (MARTIN *et al.*, 1997).

A angéite primária de SNC ou angéite isolada de SNC é uma patologia que afeta somente os vasos encefálicos. Pode haver alterações tipo estenose vista na ARM ou na angiografia. Nas lesões de pequenos vasos, há inicialmente um infiltrado linfocítico e nos vasos maiores podem ocorrer alterações granulomatosas e necrose. A biópsia é padrão-ouro para o diagnóstico, no entanto, lesões vasculares segmentadas, multifocais e descontínuas podem caracterizar o quadro (TAKEOKA e TAKAHASHI, 2002).

G) Doença de Moyamoya

Definida como vasculopatia grave, progressiva e idiopática caracterizada por estenose

ou até mesmo oclusão de grandes artérias cerebrais do polígono de Willis. Em resposta à estenose, ocorre formação de circulação colateral criando um aspecto de *puff of smoke* na angiografia (de VEBER, 1999).

Já a Síndrome de Moyamoya, que apresenta o mesmo padrão radiológico da doença de Moyamoya, pode estar relacionada a doenças genéticas, como trissomia do 21 e neurofibromatose, a vasculopatia por irradiação e anemia falciforme, hemangiomas cervicofaciais, doença de Graves, estenose da artéria renal, entre outras associações mais raras. Porém, a maioria não tem causa definida (de VEBER, 2002; ROACH *et al.*, 2008). Ganesan *et al.* (2003) relataram vinte e seis casos de síndrome de Moyamoya dos duzentos e doze pacientes estudados. Desses onze tinham diagnóstico prévio de anemia falciforme.

H) Doenças Metabólicas

A hiperomocisteinemia predispõe ao infarto cerebral seja de origem venosa ou arterial. Também é causa de AVCH em neonatos. Guenter *et al.* (2000) descreveram que RN a termo com AVCI sintomático podem apresentar o genótipo MTHFR T677T, o qual é fator de risco, pois altera o metabolismo de homocisteína. Não houve, porém, significância nesse achado quando comparado aos controles. Nowak-Göttl *et al.* (1999) também relataram que tal genótipo é importante fator de risco para o AVCI. Hogeveen *et al.* (2002) dosaram a concentração de homocisteína e a verificaram ocorrência de AVC em neonatos, e demonstraram que houve, em média, maior concentração do que no grupo controle.

Pacientes com homocistinúria, tanto homozigotos como heterozigotos, desenvolvem aterosclerose precoce de grandes vasos o que pode explicar a etiopatologia do evento (MARTIN *et al.*, 1997).

Hiperlipidemia também é fator de risco para AVCI na infância apesar de não ser fator de risco comum. Na síndrome de MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose

lática e AVC recorrentes) o mecanismo para o infarto parece ser vaso-oclusivo (de VEBER, 1999).

I) Enxaqueca

É causa rara de AVCI em crianças e deve ser diagnóstico de exclusão. Geralmente envolve o território da artéria cerebral posterior e, provavelmente, decorre de uma prolongada constrição arteriolar. A enxaqueca pode ser a etiologia do AVC quando (MARTIN *et al.*, 1997) :

- o paciente apresenta enxaqueca com aura, clássica;
- a crise enxaquecosa do evento é idêntica a crises prévias;
- o déficit neurológico não é reversível após sete dias;
- a investigação exclui outras causas.

J) Tumores e câncer

Lesões expansivas de SNC na infância estão associadas à doença cerebrovascular, principalmente, aquelas submetidas à radioterapia e portadoras de glioma de nervo óptico (BOWERS *et al.*, 2002). Leucemias também são consideradas fator de risco para AVCI e TSV (de VEBER, 1999; SANTORO *et al.*, 2005).

1.8 TRATAMENTO DO AVCI

Na última década, especialmente com publicações dos anos de 2004 e 2008, muito tem se discutido e, por isso, avançado, no tema manejo terapêutico do AVCI na infância. Ainda não há nenhum ensaio clínico controlado e randomizado sobre o assunto, com exceção do AVCI na anemia falciforme. A terapêutica baseia-se, então, na experiência clínica de cada

centro, nos relatos de casos e nas pesquisas realizadas em adultos além dos consensos que têm sido publicados (ROACH, 2000; de VEBER, 1999; LYNCH *et al.*, 2002; PEDIATRIC WORKING STROKE GROUP, 2004, MONAGLE *et al.*, 2004; MONAGLE *et al.*, 2008; ROACH *et al.*, 2008).

A identificação dos fatores de risco, bem como o manejo a eles relacionados, podem reduzir novos infartos. O fato do AVCI apresentar uma pluralidade de fatores etiológicos que podem ser cumulativos, implica numa ampla investigação de diversas condições a fim de direcionar e especificar o tratamento (ROACH, 2000; RANZAN e ROTTA, 2004). A definição da etiologia é fundamental para avaliar o risco de recorrência e planejar o tratamento futuro (CARVALHO *et al.*, 2001).

Na fase aguda do AVCI, podemos dividir o manejo em medidas gerais e específicas. As medidas gerais consistem na manutenção da temperatura dentro dos limites normais, na manutenção da saturação de oxigênio (O₂) dentro dos limites normais (não usar O₂ na ausência de hipoxemia), no controle da glicemia e no tratamento da desidratação e anemia. Se houver edema cerebral sugere-se tratar com medidas gerais para hipertensão endocraniana e se, crises convulsivas, prevenir com antiepiléticos. Por tudo isso, é necessário o controle dos sinais vitais e do nível de consciência do paciente sendo então, ideal a internação numa Unidade Tratamento Intensivo num hospital de nível terciário para melhor avaliação e atendimento multidisciplinares (PAEDIATRIC STROKE WORKING GROUP, 2004; ROACH *et al.*, 2008).

Em relação a medidas específicas dois *guidelines*, o *Paediatric Stroke Working Group* e o *Antithrombotic therapy in children* da revista *Chest*, ambos de 2004, citam o tratamento do AVCI na infância. Ambos concordam que, na anemia falciforme e AVCI, deve-se iniciar e manter a terapia transfusional visando reduzir a proporção de hemoglobina S para 30% e que, no AVCI secundário à dissecação ou cardioembolismo devemos tratar com anticoagulante, seja

warfarin ou heparina de baixo peso molecular no período de 3-6 meses. Porém discordam no manejo agudo, um indicando uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e outro anticoagulação (heparina não fracionada ou de baixo peso molecular) por 5-7 dias pelo menos. O uso de trombolíticos não é recomendado por ambos.

Uma nova edição do artigo *Antithrombotic therapy in neonates and children* da revista *Chest* recomenda nos casos de AVCI sem doença falciforme, iniciar na fase aguda, heparina convencional ou de baixo peso molecular ou mesmo AAS até excluir os diagnósticos de dissecação ou embolismo, diferindo da sua edição anterior que não recomendava o AAS como escolha. Em relação ao AVCI neonatal no seu primeiro episódio não é recomendado antitrombótico, exceto se houver cardioembolismo. Outra publicação intitulada *Management of stroke in infants and children* publicada na *Stroke*, recomenda para o AVCI perinatal, anticoagulação somente em casos extremos onde há doença protrombótica grave ou evidência de múltiplos trombos.

Na doença falciforme, como já citado anteriormente, está claro o benefício da exsanguineotransfusão, que é superior à transfusão simples, na fase aguda do AVCI e anemia falciforme para prevenção de um novo evento (ADAMS *et al.*, 1998; ADAMS *et al.*, 2005; HULBERT *et al.*, 2006)

No manejo a longo prazo, ou seja, na profilaxia, há consenso para tratamento antitrombótico em algumas patologias. O AAS é o fármaco de escolha para os AVCI em geral e nas vasculopatias; na dissecação a opção é anticoagulação bem como no embolismo cardiogênico (ROACH, 2000; PAEDIATRIC WORKING STROKE GROUP, 2004; ANTITHROMBOTIC THERAPY IN CHILDREN, 2004). As heparinas de baixo peso molecular têm se tornado, atualmente, a primeira escolha na terapia de anticoagulação aguda em crianças, devido a sua maior segurança, menos efeitos adversos e maior facilidade de

administração (ANDREW, 1995; ROACH, 2000). O clopidogrel pode ser alternativa quando há intolerância ao AAS (SOMAN *et al.*, 2006).

Na anemia falciforme, a terapia de transfusões a longo prazo parece reduzir a recorrência do AVC em crianças. O uso de hidroxouréia também pode ser usado na profilaxia do AVC, no entanto, não há um embasamento científico definido pela falta de estudos a respeito (ADAMS, 2001).

Na Síndrome de Moyamoya, o tratamento cirúrgico de revascularização é uma alternativa, porém, não há estudos controlados que sustentem a conduta, existindo somente evidências clínicas. O uso de AAS deve ser considerado após a cirurgia ou em pacientes assintomáticos (ROACH *et al.*, 2008).

A terapia de imunossupressão, com corticosteróides ou ciclofosfamida, pode ser usada nos casos de vasculite ou na suspeita de vasculite progressiva com evidência de estenose arterial (de VEBER, 1999).

O ativador de plasminogênio tecidual é um agente trombolítico usado em adultos nas primeiras horas após o evento isquêmico, não tendo indicação precisa no tratamento em crianças (LYNCH *et al.*, 2002; ROACH *et al.*, 2008).

A reabilitação também é parte importante do tratamento da criança e adolescente com ACVI e deve ser iniciada de forma precoce. Tentar minimizar as seqüelas motoras, sensitivo-sensoriais e cognitivas, pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes com AVCI estimulando o crescimento e desenvolvimento. O suporte à família da criança que teve AVCI está indicado e parece ajudar na melhora global da criança (PEDIATRIC STROKE WORKING GROUP, 2004). Willis *et al.* (2002) relataram que o tratamento fisioterápico em crianças hemiparéticas forçando o uso do lado com déficit de força, parece ser uma técnica eficaz de reabilitação.

1.9 PROGNÓSTICO E RECORRÊNCIA

O prognóstico do AVCI na infância e adolescência não tem sido enfatizado nas pesquisas mais atuais apesar de ser tema importante. Seqüelas, principalmente de caráter cognitivo tem sido subestimadas, apesar de causar impacto negativo na vida social e escolar da criança (HOGAN *et al.*, 2000). Deficiência motora, problemas na linguagem e epilepsia também são conseqüências da lesão por AVCI (PEDIATRIC WORKING STROKE GROUP, 2004).

O prognóstico do AVC na criança depende, geralmente, da causa de base e da extensão da lesão inicial (MARTIN *et al.*, 1997). Mercuri *et al.* (1999) estudaram vinte e quatro neonatos quanto a indicadores precoces de prognóstico no infarto cerebral e concluiu que a extensão da lesão na RM é o melhor indicador para o desenvolvimento de hemiplegia. Delsing *et al.* (2001) também estudaram indicadores precoces de prognóstico em crianças de 1 mês a 16 anos. Houve correlação com pior prognóstico, alteração da consciência e/ou convulsões como apresentação do evento e AVC de artéria cerebral média. A etiologia não influenciou para pior prognóstico. 42 % das crianças do estudo tiveram como desfecho o óbito ou seqüelas severas. Mercuri *et al.* (2001) sugeriram que fatores de risco protrombóticos estão relacionados com mau prognóstico no infarto cerebral perinatal. Em 2004, o mesmo autor relatou deficiência motora em cerca de 60% dos neonatos com infarto cerebral. Golomb *et al.*, (2008) num estudo sobre AVCI perinatal, com amostra de 76 casos, relataram que 68% dos pacientes apresentavam quadro de paralisia cerebral, sendo a forma hemiplégica o tipo mais comum (87%).

Schryver *et al.* (2000), num estudo de *follow-up* de crianças com AVCI, descreveram que, em geral, o prognóstico é relativamente bom, especialmente nas crianças sem doença de base grave, porém educação especial é freqüentemente necessária e problemas sociais podem

ocorrer. Guimarães *et al.* (2002) também verificaram que crianças com AVCI possuem comprometimento cognitivo necessitando atendimento especial. Ganesan *et al.* (2000) relataram que 14% dos pacientes que tiveram AVCI não apresentavam nenhuma seqüela e que 60% não evoluíram bem.

Cerca de dois terços dos pacientes pediátricos apresentam algum tipo de seqüela neurológica seja motora, mental ou epiléptica e em geral a recorrência está estimada em 20% (LANTHIER *et al.*, 2000; GANESAN *et al.*, 2000). Lanthier *et al.* (2000) concluíram que múltiplos fatores de risco em um paciente com AVCI aumenta a probabilidade de recorrência que, por sua vez, aumenta as taxas de mortalidade.

Fitzgerald *et al.* (2007) descreveram em 45 crianças com AVCI perinatal, 38% de epilepsia durante o seguimento, destas 24% foram de epilepsia grave. Golomb *et al.* (2007) em estudo com população semelhante, descreveram prevalência de 67% de epilepsia concluindo tratar-se de seqüela comum.

Problemas neuropsicológicos parecem ser desfecho prevalente no AVCI em crianças (STEILININ *et al.*, 2004; PAVLOVIC *et al.*, 2006). Max *et al.* (2003) relataram que sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade são mais prevalentes nos casos que nos controles, principalmente a desatenção.

Alterações na linguagem são seqüelas que podem ocorrer secundariamente ao AVCI mas, não parecem estar associadas ao lado da lesão (CHAPMAN *et al.*, 2003, GOUT *et al.*, 2005; JACOLA *et al.*, 2006; BALLANTYNE *et al.*, 2007). Jacola *et al.* (2006), descreveram distribuição atípica da linguagem em crianças com AVCI perinatal na artéria cerebral média esquerda provavelmente secundário a reorganização cortical do lado afetado e transferência para áreas homólogas contralaterais da linguagem às custas da neuroplasticidade.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

O AVCI, por se tratar de doença rara na infância, e pouco estudada, tem muitas vezes etiologia e evolução obscuras. O aumento do número de casos de AVCI na infância pode ser consequência do subdiagnóstico dessa doença no passado, devido à lacuna de pesquisas sobre o tema. Em 2003, com a Dissertação de Mestrado “Acidente vascular cerebral isquêmico na infância: um estudo das alterações associadas”, surgiu a possibilidade de fazer o primeiro estudo de seguimento de RN crianças e adolescentes com AVCI no nosso meio.

A importância de um estudo prospectivo, que auxilia no entendimento dos aspectos até hoje questionados de uma doença que pode ter caráter devastador para a criança, foi fator que impulsionou essa pesquisa.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o padrão de evolução dos diferentes quadros clínicos dos RNs, crianças e adolescentes com AVCI.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a evolução motora nos AVCI na infância e adolescência.
- Identificar a evolução cognitiva nos AVCI na infância e adolescência.
- Identificar a evolução da linguagem nos AVCI na infância e adolescência.
- Identificar a evolução da epilepsia nos AVCI na infância e adolescência.
- Relacionar as seqüelas motoras, cognitivas, de linguagem e epilépticas com a localização do AVCI.
- Relatar a recorrência do AVCI na infância e adolescência.
- Relatar a mortalidade do AVCI na infância e adolescência.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo prospectivo de uma série de casos de crianças e adolescentes com AVCI.

4.2 POPULAÇÃO

Pacientes com idades de zero a 18 anos com diagnóstico de AVCI atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4.3 AMOSTRA

Cento e um pacientes com diagnóstico de AVCI, nas idades de zero a 18 anos, que estão em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares na Infância do HCPA.

4.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO

- demográficas: sexo, idade, raça, óbito;
- complicações pré e perinatais: intercorrências na gestação, idade gestacional, APGAR no 5º minuto, intercorrências pós-natais;
- sinal/sintoma da manifestação inicial do AVCI;
- doenças prévias associadas;
- infecção associada ao evento;
- exame de neuroimagem: território vascular afetado e lado(s) afetado(s);
- ecocardiograma;
- exames de laboratório: eletroforese de hemoglobina, proteína C, proteína S, resistência à proteína C ativada, antitrombina III, anticorpos anticardiolipinas, fator anti-nuclear, anticoagulante lúpico, mutação da protrombina, colesterol total e frações, triglicerídeos;
- medicações em uso;
- exame neurológico segundo Lefèvre (1969): seqüelas motoras, alterações na linguagem, alterações comportamentais;
- presença de epilepsia: controle de crises, uso de antiepilépticos, evolução da doença;
- presença de alteração cognitiva.

4.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Pacientes de zero a 18 anos com diagnóstico de AVCI que tenham, pelo menos um ano de seguimento ambulatorial no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares na Infância do HCPA.

4.6 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Casos nos quais os responsáveis não concordem em assinar o termo de consentimento.

4.7 LOGÍSTICA

Os 101 pacientes com diagnóstico de AVCI foram avaliados a nível ambulatorial pela pesquisadora, sendo que todos os casos foram discutidos com a orientadora. Todos os pacientes independente da idade foram submetidos ao Exame Físico Neurológico, segundo Lefèvre (1969), além de terem sido avaliados em relação à Epilepsia e sua evolução. O intervalo das avaliações foi de, no máximo, 6 meses.

Exame Neurológico

I. Atitude

II. Fácies

III. Psiquismo: estado de consciência, coerência, atenção, memória, afeto

IV. Sistema muscular e funções motoras

V. Funções sensitivo-sensoriais

VI. Funções tróficas e neurovegetativas

VII. Nervos cranianos

* No período neonatal, incluímos os reflexos próprios do recém-nascido.

A avaliação psicológica, foi realizada pela psicóloga Sandra Rodrigues Steiner sob supervisão da psicóloga Natália Soncini Kapczinski, para avaliar o desempenho cognitivo dos casos através das seguintes escalas conforme a idade:

I. Crianças dos 3 aos 5 anos e 11 meses: Escala Wechsler de Inteligência para pré-escolares revisada (WPPSI-R);

II. Crianças e adolescentes dos 6 – 16 anos e 11 meses: Escala Wechsler de Inteligência para escolares (WISC- III);

III. Adolescentes e adultos acima dos 17 anos: Escala Wechsler de Inteligência para adultos revisada (WAIS III).

A avaliação fonoaudiológica foi realizada pela fonoaudióloga Lia Nunes de Avila orientada pelo Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo. A avaliação auditiva foi constituída pelos exames de Emissões Otoacústicas e reações observadas ao estímulo sonoro intenso, foi realizada no Serviço de Audiologia do HCPA. Foi aplicado o Protocolo de Observação Comportamental da Linguagem (PROC) que fez uma avaliação da linguagem oral espontânea na faixa dos zero aos 7 anos através da livre conversação e repetição analisando os seguintes aspectos da linguagem: fonologia, sintaxe, semântico/lexical e pragmática. Acima dos 7 anos foram usados critérios de normalidade para faixa etária, já que a linguagem oral deveria estar totalmente formada a partir desta idade. Nos pacientes com dificuldades na fala a avaliação é feita através dos critérios de intencionalidade, funcionalidade, participação em atividade dialógica, meios de comunicação e compreensão. Cada paciente foi então, observado e filmado por pelo menos uma hora em uma ou mais sessões de acordo com a necessidade. As anotações e a filmagem foram revisadas por outra fonoaudióloga cega em relação aos casos.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Por se tratar de um estudo de série de casos, os resultados da pesquisa são basicamente descritivos e expressados em percentuais. No entanto, o número de casos incluídos no estudo possibilitou analisar estatisticamente algumas variáveis. Foram comparados casos de AVCI

no período neonatal com os casos das outras faixas etárias em relação às variáveis estudadas. Para comparar as variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fisher e, para as outras foi usado o teste t de Student para amostras independentes. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS, versão 10.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os pais ou responsáveis pelas crianças foram devidamente esclarecidos sobre os propósitos da pesquisa e então, foram convidados a participar do estudo. Também receberam explicações sobre a patologia em questão e todos questionamentos foram respondidos. Todos os casos tiveram Termo de Consentimento Informado assinado pelo responsável.

De acordo com as normas de pesquisa em saúde do Conselho Nacional de Saúde, que rege as pesquisas em seres humanos, o exame de fluidos corporais não invasivo, as consultas e o exame físico são considerados de risco mínimo para o paciente.

O projeto da pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, do Grupo de Pesquisa e Pós –Graduação do HCPA sob o número 00.304.

6 REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

Abram HS. Childhood strokes: evaluation and management. Available at: <http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/1998journals/november98/childhoodstrokes.htm>.

Accessed: 10/6/2008.

Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005;353:2769-78.

Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5-11.

Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol*. 2001;58:565-8.

Adekile AD, Yacoub F, Gupta R, Sinan T, Haider MZ, Habeeb Y, et al. Silent brain infarcts are rare in Kuwaiti children with sickle cell disease and high Hb F. *Am J Hematol* 2002;70(3):228-31.

Ahmed E, Stegmayr B, Trifunovic J, Weinehall L, Hallmans G, Lefvert AK. Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke. *Stroke* 2000;31(6):1289-93.

Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofose F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80(8):1998-2005.

Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(4):341-56.

Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(4):341-56.

Arvidsson A, Collin T, Kirk D, et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002;8:963-70.

Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke*. 2001;32:1257-62.

Aydin K, Sert A, Ati GE, Kiresi DA. Acute childhood hemiplegia associated with chickenpox and elevated anticardiolipin antibody. *J Child Neurol*. 2006;21:890-3.

Aydinli N, Tatli B, Caliskan M, et al. Stroke in childhood: experience in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr*. 2006;52:158-62.

Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Language outcome after perinatal stroke: does side matter? *Child Neuropsychol*. 2007;13:494-509.

Barinagarrementeria F, Amaya LE, Cantú C. Causes and mechanisms of cerebellar infarction in young patients. *Stroke* 1997;28(12):2400-4.

Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res*. 2006;118:67-74.

Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol*. 1999;56:967-71.

Botto N, Spadoni I, Giusti S, et al. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke*. 2007;38:2070-3.

Bourgerois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr.* 1993;122:673-9.

Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, Elterman RD, Munoz L, Booth T, et al. Nonoperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer* 2002;94(4):1094-101.

Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, et al. Nonoperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer.* 2002;94:1094-101.

Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, et al. The recurrence risk of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Pract.* 2004;13:153-8.

Braun KPJ, Rafay MF, Uiterwaal CSPM, et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke.* 2007;38:298-302.

Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19(4):833-50.

Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40(8):1190-6.

Bussière M, Pelz D, Reid RH, Young GB. Prolonged deficits after focal inhibitory seizures. *Neurocrit Care.* 2005;2:29-37.

Camacho A, Villarejo A, de Aragon AM, et al. Spontaneous carotid and vertebral artery dissection in children. *Pediatr Neurol.* 2001;25:250-3.

Cardo E, Juan M. Prenatal cerebrovascular accidents: their incidence, pathogenesis and risk factors. *Rev Neurol.* 2006;43 Suppl 1:S121-7.

Cardo E, Monros E, Colome C, et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol.* 2000;15:295-8.

Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in

children. *J Child Neurol.* 2001;16:574-80.

Chabrier S, Husson B, Lasajaunias P, et al. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol.* 2000;15:290-4.

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res.* 2006;118:3-12.

Chapman SB, Max JE, Gamino JF, McGlothlin JH, Cliff SN. Discourse plasticity in children after stroke: age at injury and lesions effects. *Pediatr Neurol.* 2003; 29:34-41.

Cupido C, de Veber G, Adams M. A prospective clinical study of congenital heart disease in pediatric stroke. *Ann Neurol.* 1996;40:48.

Day RW, Boyer RS, Tait VF, Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 1995;16:270-5.

De Schryver ELLM, Kapelle LJ, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long term follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:313-8.

de Veber G, Adams M, Andrew M, et al. Canadian pediatric ischemic stroke registry (analysis III). *Can J Neurol Sci.* 1995;22(Suppl 1):S21-4.

Delsing BJP, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001;24(4):283-9.

deVeber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol.* 1998;55:1539-43.

deVeber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, Vegh P, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55:1539-43.

deVeber G. Cerebrovascular disease in children. In Swaiman KF, Ashwal S, editors.

- Neurology Principles and Practice*. 3rd ed. St Louis: Ed. Mosby; 1999:1099-1124.
- DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for pediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol*. 2005;4:432-6.
- DeVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:133-8.
- Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Stroke in children and sickle-cell disease. *Neurology*. 1998;51:169-76.
- Fitzgerald KC, Williams LS, Grag BP, Golomb MR. Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke. *J Child Neurol*. 2007;22:1274-1280.
- Freud S. Infantile cerebral paralysis. Coral Gables, Florida: University of Miami Press, 1968.
- Fullerton H, Lynch JK, deVeber G. The call multicenter studies of pediatric stroke. *Stroke*. 2006;37:330-1. Epub 2005 Dec 22.
- Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology*. 2002;59:34-9.
- Fullerton HJ, Johnston C, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology*. 2001;57:1155-60.
- Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke. *J Child Neurol*. 2000;15:279-83.
- Ganesan V, Chong WK, Cox TC, et al. Posterior circulation stroke in childhood. Risk factors and recurrence. *Neurology*. 2002;59:1552-6.
- Ganesan V, Hogan A, Shack N, et al. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:455-61.
- Ganesan V, McShane MA, Liesner R, et al. Inherited prothrombotic states and ischemic

stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:508-11.

Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2003;53:167-73.

Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol*. 1999;20:38-42.

Giroud M, Lemesle M, Maidinier G, et al. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:401-6.

Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, Johnson CS, Williams LS. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr*. 2007;151:409-413, 413.e1-2. Epub 2007 Aug 23.

Golomb MR, Garg BP, Saha C, Azzouz F, Williams LS. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol*. 2008;23:279-286.

Golomb MR, Garg BP, Sha C, et al. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol*. 2008;23:9-86.

Golomb MR, Mac Gregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol*. 2001;50:163-8.

Gout A, Seibel N, Rouviere C, Husson B, Hermans B, Laporte N, Kadhim H, Grin P, Sebire G. Aphasia owing to subcortical brain infarcts in childhood. *J Child Neurol*. 2005;20:1003-1008.

Grunwald I, Reith W. Non-traumatic neurological emergencies: imaging of cerebral ischemia. *Eur Radiol*. 2002;12:1631-47.

Guimarães IE, Ciasca SM, Moura-Ribeiro VL. Neuropsychological evaluation of children after ischemic cerebrovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-B):386-9.

Günther G, Junker R, Sträter R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates.

- Role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke*. 2000;31:2437-41.
- Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol*. 1997;16:50-3.
- Haykin ME, Gorman M, van Hoff J, et al. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol*. 2006;76:153-7.
- Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*. 2003;101:415-9.
- Herguner MO, Incecik F, Elkay M, et al. Evaluation of 39 children with stroke regarding etiologic risk factors and treatment. *Turk J Pediatr*. 2005;47:116-9.
- Hogan AM, Kirkham FJ, Isaacs EB. Intelligence after stroke in childhood: review of the literature and suggestions for future research. *J Child Neurol*. 2000;15:325-332.
- Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, et al. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr*. 2002;141:429-31.
- Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion or first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2006;149:710-2.
- Husson B, Lasjaunias P. Radiological approach to disorders of arterial brain vessels associated with childhood arterial stroke -a comparison between MRA and contrast angiography. *Pediatr Radiol*. 2004;34:10-5.
- Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, et al. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke*. 2002;33:1280-5.

Investigation and management of heritable thrombophilia. Guideline. *British Journal of hematology* 2001 114; 512-528.

Jacola LM, Schapiro MB, Schmithorst VJ, Byars AW, Strawsburg RH, Szaflarski JP, Plante E, Holland SK. Functional magnetic resonance imaging reveals atypical language organization in children following perinatal left middle cerebral arterial stroke. *Neuropediatrics*. 2006;37:46-52.

Jalon EC, Marfà MP, Iriberry RA, et al. Propuesta de protocolo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la infancia. *An Esp Pediatr*. 2000;52:435-42.

Johnston MV, Trescher WH, Taylor GA. Hypoxic and ischemic central nervous system disorders in infants and children. *Adv Pediatr*. 1995;42:1-45.

Jordan LC. Stroke in childhood. *Neurologist*. 2006;12:94-102.

Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, et al. Factor V leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke*. 2000;31:1283-8.

Khanna PC, Lath C, Gadewar SB, Patkar DP. Role of magnetic resonance perfusion studies in moyamoya disease. *Neurol India*. 2004;52:238-40.

Kieslich M, Fiedler A, Heller C, et al. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;731:13-6.

Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Current Pediatrics* 1994;4:208-15.

Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:770-80.

Kobayashi K, Yosuioka M, Yamakawa M, et al. Reversible vascular changes in children with cerebral infarction. *J Child Neurol*. 2002;17:61-3.

Kuhle S, Mitchell L, Andrew M, et al. Urgent clinical challenges in children with ischemic stroke: analysis of 1065 patients from the 1-800-NO-CLOTS Pediatric Stroke Telephone Consultation Service. *Stroke*. 2006;37:116-22.

Kurnik K, Kosch A, Sträter R, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2003;34:2887-92. Epub 2003 Nov 20.

Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology*. 2005;64:660-3.

Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000;54:371-8.

Lanthier S, Lindsay S, Mitchel L. Anticardiolipin antibodies are associated with cardioembolic stroke but do not predict recurrent cerebral ischemia in children. *Neurology*. 2001;56(3):A11.

Lefrève AB. O exame neurológico da criança. In: Tolosa APM, Canelas HM. Propedêutica Neurológica. São Paulo: Fundo Editorial Prociencx; 1969. p. 377-404.

Levine SR, Brey RL, Joseph CL, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1992;23(1 Suppl):I29-32.

Lynch JK, Han CJ. Pediatric stroke: what do we know and what do we need to know? *Semin Neurol*. 2005;25:410-23.

Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002;109:116-23.

- Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:129-38.
- Machado A. Vascularização do sistema nervosa central e barreiras encefálicas. In Machado A. *Neuroanatomia funcional.* 2ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2002. 87-99.
- Martin PJ, Enevoldson TP, Humphrey PRD. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J.* 1997;73:8-16.
- Matta AP, Galvão KR, Oliveira BS. Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation and neuroimaging findings in a case series study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(2A):181-5. Epub 2006 Jun 9.
- Max JE, Mathews K, Manes FF, Robertson BA, Fox PT, Lancaster JL, Lansing AE, Schatz A, Collings N. Attention deficit hyperactivity disorder and neurocognitive correlates after childhood stroke. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9:815-829.
- Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, Guzzetta A, Haataja L, Cioni G, Cowan F, Dubowitz L. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):95-100.
- Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, Edwards AD, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001;107(6):1400-4.
- Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Pennock J, Counsell S, Papadimitriou M, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999;103(1):39-46.
- Moriuchi H, Rodriguez W. Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:648-53.
- Moura-Ribeiro MV, Ferreira LS, Montenegro MA, et al. Doença cerebrovascular na infância:

II Aspectos clínicos em 42 casos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(3A):594-8.

Moura-Ribeiro MV, Pessoto MA, Marba ST. Cerebrovascular disease in neonates. Evaluation of four cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(1):84-7.

Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, et al. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology.* 2002;224:353-60.

Murphy S. Deaths: Final Data for 1998. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2000.

Nadareishvili Z, Hallenbeck J. Neuronal regeneration after stroke. *N Engl J Med.* 2003;348:2355-6.

Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology.* 2004;3:150-8.

Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, et al. Arterial ischemic stroke in childhood: a role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol.* 2002;15:139-44.

Noser EA, Felberg RA, Alexandrov AV. Thrombolytic therapy in an adolescent ischemic stroke. *J Child Neurol.* 2001;16:286-8.

Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein(a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999;94:3678-82.

Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91:288-94.

Oláh L, Mész M, Kappelmayer J, Ajzner E, Csépany T, Fekete I, Bereczki D, et al. Natural Coagulation Inhibitor Proteins in Young Patients with Cerebral Ischemia. *Cerebrovas Dis* 2001;12:291-7.

Osler W. The cerebral palsies of children. Oxford: Mac Keith Press, Blackwell Scientific Publications, 1987.

Ozduman K, Pober BR, Barnes P, et al. Fetal stroke. *Pediatr Neurol.* 2004. 30:151-62.

Paediatric Stroke Working Group, Royal College of Physicians of London. Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis management and rehabilitation. Available at: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf. Accessed: 15/4/2008

Park YD, Belman AL, Kim TS, et al. Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol.* 1990;28:3003-11.

Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Haenggeli CA, Keller E, Lütschg J, Marcoz JP, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt Mechelke T, Weissert M, Steinlin M. Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children. *Neuropediatrics.* 2006;37:13-19.

Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood.* 2002;99:3014-8.

Pegelow CH, Wang W, Granger S, Hsu LL, Vichinsky E, Moser FG, et al. Silent infarcts in children with sickle cell anemia and abnormal cerebral artery velocity. *Arch Neurol* 2001;58(12):2017-21.

Ranzan J, Rotta NT. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:618-25.

Roach ES, deVeber G, Kirkham FJ. Knowledge of consequences: understanding stroke in children. *J Child Neurol.* 2000;15:277-8.

Roach ES, deVeber GA, Kirkham FJ. Knowledge of consequences: Understanding stroke in

children. *J Child Neurol* 2000;15(5):277-8.

Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39:2644-91. Epub 2008 Jul 17.

Rotondo MT, Galaret MA, Steffano B, Cotic G, Wosniak A, Otero AM. Trombofilia congénita como causa de accidente vascular encefálico en la infancia. *Na Neuroped Latinoamer* 1990;2(2-3):41-3.

Rotta NT, Ranzan J. Accidente vascular cerebral. In: Rotta NT, Ohlweiler L, Riesgo RS. *Rotinas em Neuropediatria*. Porto Alegre: Ed. Artmed; 2005:123-130.

Rotta NT, Silva AR, Silva FLF, et al. Cerebrovascular disease in pediatric patients. *Arg Neuropsiquiatr*. 2002;60:959-63.

Rotta NT, Silva C, Ohlweiler L, et al. Manifestaciones neurológicas del SIDA en la infancia. *Rev Neurol*. 1999;29:319-22.

Santiago R, Dominguez M, Campos Castello J. Cerebral infarct in childhood as a complication of migraine with aura. *Rev Neurol*. 2001;33:1143-8.

Santoro N, Giordano P, Del Vecchio GC, et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:153-7.

Schatz J, Brown RT, Pascual JM, et al. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*. 2001;56:1109-11.

Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *Clin Perinatol*. 2002;29:693-724.

Sèbire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood:

a case control study. *Ann Neurol.* 1999;45:679-80.

Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, et al. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics.* 2006;118:704-9.

Soman T, Rafay M, Hune S, et al. The risks and the safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37:1120-2.

Sreenan C, Bhargava R, Robertson CMT. Cerebral infarction in the newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr.* 2000;137:351-5

Steilinin M, Pfister I, Pavlovic J, et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics.* 2005;36:90-7.

Steinlin M, Roellin K, Schroth G. Long-term follow-up after stroke in childhood. *Eur J Pediatr.* 2004;163:245-250.

Sträter R, Becker S, Von Eckarstein, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood- a 5-year follow-up study. *The Lancet.* 2002;360:1540-5.

Takeoka M, Takahashi T. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system and stroke in childhood. *Neurology.* 2002;15:159-64.

Tiah AL, Phelan E, McMenemy J, Webb D. Childhood stroke following varicella infection. *Ir Med J.* 2004;97:120-1.

Visudtibhan A, Visudhiphan P, Chiemchanya S. Stroke and seizures as the presenting signs of pediatric HIV infection. *Pediatr Neurol.* 1999;20:53-6.

Vries LS, Dubowitz LMS, Dusowitz V, Pennock FM. Cerebral artery infarction. A Colour Atlas of Brain Disorders in the Newborn. London: Wolf Medical Publications Ltd; 1990:135-143.

Vries LS, Dubowitz LMS, Dusowitz V, Pennock FM. Cerebral artery infarction. A Colour Atlas of Brain Disorders in the Newborn. London: Wolf Medical Publications Ltd; 1990. p. 135-143.

Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para adultos revisada. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.

Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para pré-escolares revisada. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1989.

Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para crianças. 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.

Williams AN. Winner of the young physician's section of the Gowers' prize 2000. Too good to be true? Thomas Willis- neonatal convulsions, childhood stroke and infanticide in seventeenth century England. *Seizure*. 2001;10:471-83.

Williams LS, Garg BP, Cohen M, et al. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology*. 1997;49:1541-5.

Willis JK, Morello A, Davie A, Rice JC, Bennett JT. Forced use treatment of childhood hemiparesis. *Pediatrics* 2002;110:94-96.

World Health Organization. Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification. Geneva: WHO, Offset Publication No. 43, 1978.

Wraige E, Graham J, Robb SA, Jan W. Neurocysticercosis masquerading as a cerebral infarct. *J Child Neurol*. 2003;18:298-300.

Yager JJ, Thornhill JA. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage. *Neurosci Biobehav*. 1997;21:167-74.

Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative

study of pediatric stroke? *Stroke*. 2005;36:1825.

Zorzi JL, Hage SRV. Protocolo de observação comportamental:avaliação de linguagem e aspectos cognitivos infantis. São Paulo: Ed. Pulso; 2004.

7 ARTIGOS

**7.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO NO RECÉM-NASCIDO, NA
CRIANÇA E NO ADOLESCENTE: UM
ESTUDO DE SEGUIMENTO**

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NO RECÉM-NASCIDO, NA
CRIANÇA E NO ADOLESCENTE: UM ESTUDO DE SEGUIMENTO**

Josiane Ranzan,¹ Newra Tellechea Rotta,² Lygia Ohlweiler,³ Sandra Rodrigues Steiner,⁴

Natália Soncini Kapczinski,⁵ Lia Nunes DeAvila,⁶ Rudimar dos Santos Riesgo⁷

¹ Médica Neurologista Infantil. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Médica Neurologista Infantil. Livre-docente em Neurologia. Professora do Departamento de Pediatria da UFRGS

³ Médica Neurologista Infantil. Doutora em Pediatria pela UFRGS

⁴ Psicóloga

⁵ Psicóloga do Serviço de Psicologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

⁶ Fonoaudióloga

⁷ Médico Neurologista Infantil. Professor do Departamento de Pediatria da UFRGS

Correspondência para o autor:

Josiane Ranzan

Av. Guaíba, 2074, Vila Assunção

CEP 91900-420 – Porto Alegre, RS – Brasil

Tel: +55-51-3395-5185

Fax: +55-51-3395-5185

E-mail: josiranzan@terra.com.br

RESUMO

Objetivo - O objetivo da pesquisa é avaliar uma amostra de recém-nascidos, crianças e adolescentes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) em relação a evolução. Sequelas neurológicas motoras, na linguagem, cognição e comportamento foram as principais variáveis em questão.

Metodologia – Seguimento neurológico, de no mínimo 12 meses, foi realizado em 91 dos 101 pacientes com diagnóstico AVCI nas idades de zero a 18 anos. Foram realizadas em parte da amostra, avaliação psicométrica e fonoaudiológica.

Resultados – Da amostra total, 40 eram AVCI neonatal e o território da artéria cerebral média foi o mais acometido. A média do tempo de seguimento foi de 2,5 anos e apenas 12 pacientes apresentavam exame neurológico normal. Epilepsia (40,6%), deficiência mental (66,6%), alteração na linguagem (63,6%), alteração comportamental (29,9%) e dificuldade escolar (63,6%) foram manifestações clínicas comuns, tanto no AVCI neonatal como nas crianças e adolescentes.

Conclusão – AVCI no recém-nascido, na criança e no adolescente é causador de sequelas, não só motoras, mas também cognitivas e comportamentais.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral - infância – recém-nascido – linguagem - cognição

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é a patologia cerebrovascular mais comum na infância e, especialmente, na última década tem sido alvo de muitas pesquisas em todo mundo. Sua incidência varia de 2-13/100000 em crianças e adolescentes até 18 anos e 1/4000 nascidos vivos por ano e tem aumentado com o avanço da neuroimagem¹. A etiologia é multifatorial e novos fatores de risco tem sido descritos na patogênese do AVCI. Atualmente, cardiopatias, anemia falciforme, trombofilias e varicela são causas comuns, no entanto, ainda em cerca de um terço dos casos nenhum fator de risco é encontrado². O prognóstico do AVCI em crianças e adolescentes parece diferir conforme a população estudada e, as medidas de avaliação de cada estudo. O desfecho também parece estar relacionado à causa base da doença em relação a sua gravidade, ou seja, se o AVCI não está associado a doença grave, a maioria dos pacientes tem um bom prognóstico apesar de necessitar educação especial e uso de medicação³. Outras pesquisas citam que mais da metade dos casos apresentam algum tipo de seqüela, seja motora ou cognitiva⁴. A recorrência é variável conforme a idade e os fatores de risco e, a mortalidade é de 5- 10%^{2,5,6}. Nesse artigo pretendemos mostrar resultados de uma amostra até então não estudada, em relação à evolução do AVCI na infância, no nosso país, almejando contribuir para um tema tão importante.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes de zero a dezoito anos com diagnóstico de AVCI foram atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de março/2002 a janeiro/2008, avaliados na internação ou no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da Infância e seguidos por, no mínimo, 12 meses. O diagnóstico foi feito através da suspeita clínica e confirmado por exame de neuroimagem, seja tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou

ambos. Casos antigos e novos foram incluídos. Foi aplicado termo de consentimento informado aos pais ou responsáveis no momento da consulta, bem como foram orientados sobre o estudo. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pela comissão de Pesquisa Ética em Saúde do HCPA. Os dados foram analisados com auxílio do pacote estatístico SPSS (10.0) usando teste chi quadrado, exato de Fischer e t de Student para amostras independentes com intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 0,05.

A amostra totalizou 101 recém-nascidos, crianças e adolescentes com AVCI sendo que 10 pacientes não participaram de qualquer avaliação do seguimento apesar das várias tentativas de contato por telefone e cartas via correio. As variáveis do seguimento foram evolução neurológica, cognitiva e da linguagem.

O seguimento neurológico, realizado pela autora, avaliou a evolução motora em relação às seqüelas, presença de epilepsia, alterações comportamentais e presença de dificuldade escolar. As seqüelas motoras foram avaliadas através dos exames neurológicos realizados nas consultas ambulatoriais; a presença de epilepsia e o uso de antiepilépticos após o AVCI foram investigados. Durante as consultas foram assinaladas alterações comportamentais que potencialmente causassem algum tipo de prejuízo na vida do paciente, seja cognitivo ou social, do tipo hiperatividade, impulsividade, agressividade, hipersexualidade ou desatenção. A queixa de dificuldade na escola foi aplicada àqueles que estavam em idade escolar e que não apresentavam deficiência mental grave. Dificuldades no aprendizado e problemas comportamentais ou ambas as queixas, constituíam problemas escolares que necessitavam de reforço no turno inverso ou apoio psicopedagógico extra.

As avaliações neuropsicológicas foram realizadas por uma única psicóloga que aplicou a Escala de Wechsler de Inteligência para Pré-Escolares (WPPSI-R) nos pacientes com idades de 3 a 5 anos e 11 meses, Escala de Wechsler de Inteligência para Escolares (WISC-III) nos pacientes com idades de 6 a 16 anos e 11 meses e Escala de Wechsler de Inteligência para

Adultos (WAIS-R) nos pacientes acima de 17 anos. A testagem foi aplicada, no mínimo, 12 meses após o evento isquêmico em 51 pacientes.

A avaliação auditiva foi constituída do exame de Emissões Otoacústicas (EO) e reações provocadas por estímulo sonoro intenso sendo aplicado em 34 pacientes da amostra e, quando alterado, foi critério de exclusão para aplicação do Protocolo de Observação Comportamental da Linguagem (PROC). Este faz uma avaliação da linguagem oral espontânea na faixa etária do zero aos 7 anos através da livre conversação e repetição analisando os seguintes aspectos da linguagem: fonologia, sintaxe, semântico/lexical e pragmática. Acima dos 7 anos foram usados critérios de normalidade para faixa etária, já que a linguagem oral deveria estar totalmente formada a partir desta idade¹⁰. Nos pacientes com dificuldades na fala a avaliação é feita através dos critérios de intencionalidade, funcionalidade, participação em atividade dialógica, meios de comunicação e compreensão. Cada paciente foi então, observado e filmado por pelo menos uma hora em uma ou mais sessões de acordo com a necessidade. As anotações e a filmagem foram revisadas por outra fonoaudióloga cega em relação aos casos.

RESULTADOS

Características da amostra

Da amostra total de 101 pacientes 40 são AVCI no período neonatal (inclui AVCI pré e perinatal) e 61 são AVCI em crianças/adolescentes. No grupo neonatal 60% eram do sexo feminino contra 44,2% do outro grupo. A média de idade do AVCI do grupo crianças/adolescentes foi de 48, 2 meses (4 anos). Em relação ao lado afetado, nos recém-nascidos o hemisfério esquerdo (HE) foi acometido em 60%, seguido do hemisfério direito (HD) com 37,5% e bilateral em 2,5%. Já nas crianças/adolescentes o HD foi acometido em 37,8%, o HE em 36% e bilateral em 26,2%. Tais diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas ($p=0,001$). O território vascular mais afetado foi o da artéria

cerebral média (69,3%) em ambos os grupos. A circulação posterior foi mais afetada no grupo crianças/adolescentes com 9 casos quando comparamos ao grupo de neonatos, com 2 casos. A grande maioria da população teve um AVCI (85 casos), no entanto, 12 pacientes apresentaram dois, 3 pacientes três e um paciente quatro AVCI. O fator etiológico mais prevalente no grupo neonatal foi complicações perinatais ($p < 0,001$) e infecção no momento do evento no grupo de crianças/adolescentes ($P = 0,16$). Alterações protrombóticas foram fatores prevalentes em ambos grupos na mesma proporção, sem diferença significativa para cada fator investigado, atingindo cerca de 30% da amostra. Mais de um fator de risco foi descrito por cada paciente em 22,7% da população total. Em 22,5% dos neonatos e 16,4% das crianças/adolescentes da pesquisa não foi encontrado nenhum fator de risco. TAB 1

Seguimento neurológico

Noventa e um mantiveram seguimento sendo 53 do grupo crianças/adolescentes. A média do tempo de seguimento destes pacientes foi de 31 meses e a média do intervalo entre o ictus isquêmico (considerando o primeiro episódio) e a data da última avaliação, foi de 7 anos (mínima de 3 meses e máxima de 191 meses).

Houve 4 óbitos neste período sendo que um relacionado diretamente ao evento isquêmico agudo numa menina com anemia falciforme. Os outros três óbitos estiveram relacionados com a doença de base dos pacientes (osteossarcoma, leucemia linfocítica aguda e síndrome de Down/pneumopatia). Durante o período de seguimento da amostra, 5,5% dos pacientes apresentaram um episódio recorrente de AVCI e nenhum apresentou mais de um novo evento. Três destes pacientes apresentavam Doença ou Síndrome de Moyamoya, um anemia falciforme e outro homocistinúria. Dois meninos com Síndrome de Moyamoya apresentaram acidente isquêmico transitório.

Hemiparesia nos exames neurológicos, foi o achado mais prevalente em toda amostra, seja no lado direito ou esquerdo, seja com predomínio braquial ou crural (tabela 2). Epilepsia foi seqüela comum, sendo que 29 pacientes já iniciaram com o diagnóstico e seguiram o tratamento, outros 4 desenvolveram crises durante o seguimento quando foi iniciado tratamento antiepiléptico. Quatro pacientes tiveram critério para retirada da medicação ficando livre de crises. Cinco casos são de epilepsia de difícil controle sendo que quatro destes são tetraparéticos, afásicos/disártricos. As queixas comportamentais foram freqüentes (29,9%) e resumiram-se basicamente em desatenção, hiperatividade/impulsividade, agressividade, hipersexualidade causando problemas sociais e no desempenho escolar. A maioria dos pacientes necessitou de tratamento medicamentoso para melhora comportamental, além de suporte psicológico e/ou psiquiátrico. Dificuldade escolar também foi queixa comum naqueles pacientes que estavam em idade escolar e freqüentavam escola regularmente ocorrendo em mais da metade da amostra. Reforço escolar e apoio psicopedagógico foi indicado de acordo com cada caso, além do tratamento com psicofármacos para os pacientes com problemas comportamentais. Não houve diferenças significativas entre os grupos (tabela 3).

Avaliação cognitiva

Foram avaliadas 51 crianças e adolescentes através das Escalas de Wechsler de Inteligência conforme a idade. Quarenta pacientes apresentaram Quociente de Inteligência (QI) total (QIT) abaixo de 70. Destes 34 são deficientes mentais e 6 são limítrofes. Não houve diferenças significativas quanto ao QI entre os grupos de AVCI neonatal e crianças/adolescentes. A média geral para o QIT foi de 59,3; QI execução 62,2 e QI verbal 64,5. Onze pacientes apresentaram discrepância significativa entre os QI verbal e de execução de acordo com os critérios de Wechsler e talvez nesses casos o QI total não represente de

forma adequada a real habilidade cognitiva do paciente. Destes, 7 apresentaram QI verbal maior que o de execução e 4 execução maior que o verbal. Deficiência mental foi mais freqüente nas lesões de HD no grupo dos neonatos ao contrário do grupo crianças/adolescentes onde um maior número de deficientes ocorreu nos casos com lesão bilateral seguido de lesão no HE. O QI limítrofe foi mais prevalente nos casos com lesão no HD e no grupo de crianças/adolescentes. O paciente com melhor pontuação na testagem, único com QI médio superior teve AVCI neonatal no HE (tabela 4).

Em relação a população geral, houve diferença estatisticamente significativa entre as categorias do QI sendo que nos casos houve maior número de QI limítrofe e retardo mental ($p < 0,001$) (figura 1).

Avaliação fonoaudiológica

As EO foram normais em 33 pacientes, sendo que em 15, o AVCI se localizou no HD, 17 no HE e em um caso bilateral. Foram então submetidos ao PROC e apenas 13 pacientes apresentaram avaliação normal sendo que em 8 o AVCI foi antes dos 2 anos de idade e em 7 a lesão localizou-se no HE. Alteração na linguagem, seja expressiva ou compreensiva, foi vista em 20 pacientes sendo que, a grande maioria (90%) teve o AVCI antes dos 2 anos, 11 apresentaram lesão no HE, não havendo diferença significativa em relação ao lado do AVCI e a idade ($p=0,34$ e $p=0,38$, respectivamente). Alteração na linguagem expressiva ocorreu em 10 pacientes, compreensiva em um e ambas em 9. Em relação aos aspectos alterados na linguagem o mais prevalente foi a produção fonológica (42,4%) seguido da semântica (36,3%), sintaxe (33,3%) e pragmática (12,1%). Nas lesões de HD a alteração mais comum foi a semântica e no HE foi a produção fonológica (tabela 5). Dos pacientes com lesão no HE e alterações na avaliação fonoaudiológica, 3 apresentam um aspecto alterado, 11 dois aspectos alterados e dois três aspectos alterados. Naqueles com lesão no HD, 3 apresentam

um aspecto, dois apresentam dois aspectos e três apresentam três aspectos alterados. O paciente com lesão bilateral apresenta três aspectos alterados.

Vinte e oito pacientes fizeram avaliação fonoaudiológica e cognitiva: 86,6% daqueles com alteração na linguagem tem deficiência mental, principalmente de grau moderado e, 46,1% daqueles com linguagem normal apresentam deficiência mental, sendo a leve a mais prevalente.

DISCUSSÃO

Esta pesquisa se propõe a estudar, em alguns aspectos, o seguimento de recém-nascidos, crianças e adolescentes que tenham tido AVCI e, comparar dois grupos que parecem ter características distintas¹. Por se tratar de patologia relativamente rara, o número de pacientes da amostra está de acordo e até supera, o de outras pesquisas com proposta semelhante de investigação. Muitos estudos têm sido realizados em recém-nascidos com AVCI, já que, a prevalência nessa faixa etária, tem se destacado e algumas características neste grupo parecem ser peculiares^{1,11,12}. Na nossa amostra quase 40% dos pacientes apresentaram AVCI no período neonatal. Em relação ao sexo houve um discreto predomínio do feminino (50,5%) na amostra total. Tal situação se deve às custas do grupo dos neonatos onde as meninas são as mais afetadas (60%). No grupo de crianças/adolescentes houve predomínio do sexo masculino (55,8%) o que ocorre na grande maioria dos estudos onde os meninos representam cerca de 54-60% dos casos. No AVCI neonatal também parece haver leve predomínio do sexo masculino^{13,14} exceto em um estudo de AVCI sintomático em recém-nascidos a termo¹⁵. A média de idade do AVCI das crianças/adolescentes (48,2 meses) referente ao primeiro episódio é semelhante ao da literatura que varia de 44-60 meses^{4,5,16}. O lado mais afetado na amostra total foi o esquerdo o que está de acordo com outros estudos^{3,11,12}. No entanto, no grupo crianças/adolescentes, houve leve predomínio de lesões no HD e comparado com os

recém-nascidos bem mais AVCI bilateralmente o que concorda com Ganesan et al. (2000). As lesões isquêmicas acometeram com maior frequência o território da circulação cerebral anterior, especialmente a cerebral média, estando em conformidade com a literatura^{3,4}.

Hemiparesia e crise focal foram as manifestações clínicas mais comuns, nessa ordem no presente estudo, em ambos os grupos estando de acordo com Ganesan et al.⁴ e Bonduel et al.¹⁷. No AVCI neonatal a complicação perinatal é fator de risco importante conforme já descrito por Golomb et al. (2001) que detectaram 81% de complicações gestacionais e obstétricas na sua amostra e, conforme também nosso estudo onde 55% dos AVCI em recém-nascidos tinham história de complicação perinatal, diferindo de forma significativa do grupo de crianças maiores. Isso nos mostra que alterações gestacionais, sejam maternas ou ligadas diretamente ao parto, estão diretamente relacionadas ao evento isquêmico agudo. As alterações protrombóticas são também fatores de risco bem definidos para o AVCI na infância, para qualquer faixa etária, podendo ser detectado em até metade dos pacientes conforme Lynch et al. (2002). Em nossa amostra em cerca de um terço dos pacientes foi detectado alguma alteração protrombótica que pudesse estar envolvido na gênese do AVCI.

A pluralidade de fatores de risco encontrada na pesquisa atual (22,7%) está de acordo com a literatura (19-23%)^{18,19}. Porém, há uma parcela de 25% de pacientes onde não é encontrado nenhum fator de risco para o AVCI segundo de Veber (2002). A taxa de 18,8% de pacientes sem fator de risco encontrada na nossa amostra é um sinal de que cada vez mais a ampla investigação e a busca de fatores predisponentes pode diminuir o número de casos não esclarecidos nas pesquisas mais atuais.

Um estudo sobre desfecho do AVCI na infância realizada por Ganesan et al.⁴, relataram que a média do tempo do seguimento foi de 3 anos, um pouco maior que a nossa (2,5 anos). No entanto, a média de tempo do AVCI até a última avaliação, foi de 7 anos, exatamente o mesmo tempo da pesquisa de Schryver et al. (2000) onde estudaram o prognóstico de 37

crianças e adolescentes com AVCI. Neste estudo também foi descrito 4 óbitos, apesar da nossa amostra ser quase três vezes maior, o que é um bom indicador para nossa população, ou, por outro lado, as perdas, um viés da pesquisa, podem ter obitado. A taxa de recorrência é bastante variável na literatura, sendo menor para o AVCI neonatal (3-5%) e mais alta para as demais crianças e adolescentes variando de 6-21%^{1,5}. Como a atual amostra é mista, ou seja, inclui o AVCI neonatal, explicaria a baixa taxa de recorrência.

Os exames neurológicos durante o seguimento mostraram que a hemiparesia foi ao achado mais prevalente em todo grupo o que já está bem estabelecido na literatura^{3,20}. Mercuri et al. (2004) descreveram alteração motora em mais de 60% dos neonatos com infarto cerebral. Golomb et al., (2008) num estudo sobre AVCI perinatal, com amostra de 76 casos, relataram que 68% dos pacientes apresentavam quadro de paralisia cerebral, sendo a forma hemiplégica o tipo mais comum (87%). Lynch et al.(2002) descreveram taxas mais altas de normalidade num estudo que incluía além de AVCI, trombose de seio venoso. Este trabalho mostrou também recorrência ao redor de 21% e mortalidade de 12%. Talvez a nossa incidência de mortalidade mais baixa associada a diferentes fatores de risco, como doenças mais debilitantes resultem em aumento de morbidade. A presença de RDNPM foi achado freqüente em toda mostra, sendo um pouco mais prevalente no grupo dos neonatos o que é esperado já que um insulto precoce pode por maior plasticidade cerebral que exista na criança, retardar em algum aspecto e, por algum tempo, o desenvolvimento.

Epilepsia foi desfecho comum acometendo quase metade da população sendo que a maioria manteve-se estável, do ponto de vista de crises. Alguns obtiveram critério para retirada da medicação embora quase em igual número houveram casos com epilepsia refratária que por sua vez, nitidamente, estiveram associados a pacientes mais graves e debilitados. Fitzgerald et al. (2007) descreveram em 45 crianças com AVCI perinatal de diagnóstico tardio, 38% de epilepsia durante o seguimento, destas 24% de epilepsia grave.

Golomb et al. (2007) em estudo com população semelhante, descreveram prevalência de 67% de epilepsia concluindo tratar-se de seqüela comum. Especificamente em relação ao AVCI neonatal, houve 38% da amostra com epilepsia o que concorda com os trabalhos citados. Podemos então concluir que as lesões cerebrais isquêmicas são potencialmente epileptogênicas, na nossa pesquisa, em toda faixa etária estudada.

Os problemas comportamentais, causadores de prejuízo na vida social e cognitiva das crianças, associada à dificuldade escolar, necessitaram de algum tipo de intervenção. Ambos problemas foram mais prevalentes no grupo dos neonatos talvez pelo maior tempo de doenças associadas e pela cronicidade das seqüelas, especialmente motoras. De Schryver et al. (2000), num estudo de seguimento de crianças com AVCI, descreveram problemas de comportamento em cerca de um terço dos pacientes. Relataram que problemas sociais e escolares podem ser secundários ao dano cerebral como também resultarem da interação de fatores emocionais e ambientais associados à doença. Ganesan et al.⁴ relataram, através de um questionário respondido pelos pais, que 37% das crianças apresentavam alteração de comportamento.

Problemas neuropsicológicos afetaram 75% da amostra constituída de AVCI neonatal e de crianças maiores sendo que, a menor idade para o AVCI e a presença de epilepsia predizem para um pior prognóstico, conforme Pavlovic et al. (2006). Steinlin et al., (2004) relataram que problemas neurológicos e, especialmente, os neuropsicológicos são comuns e influenciam a vida das crianças com AVCI: 40% tiveram dificuldade escolar, 45% desatenção e 35% apresentaram problemas comportamentais. Já os autores Max et al. (2003), num estudo de casos e controles, pesquisaram o Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e os sintomas do transtorno (TDAH/S) em crianças com lesões cerebrais pós AVC, concluindo que o TDAH/S é significativamente mais freqüente nas crianças com AVC e que o sintoma predominante é a desatenção.

Deficiência mental foi detectada em mais da metade da amostra testada (66,6%), sendo um pouco mais prevalente no grupo dos neonatos. Em relação ao lado da lesão, no grupo dos neonatos a deficiência esteve mais relacionada ao HD e no outro grupo nas lesões bilaterais. AVCI em ambos hemisférios significa maior volume de tecido cerebral lesionado e, por consequência, mais seqüelas. Houve discrepância entre os QI verbal e o de execução em onze pacientes o que também foi descrito por Ganesan et al.⁴ em 12, dos 18 pacientes por eles avaliados (50% com QI abaixo da idade). De Schryver et al.³, também descreveram maior prevalência de deficiência cognitiva nas crianças com AVCI do que na população em geral aplicando subteste de vocabulário (WISC/WAIS) e a escala de Raven. Hogan et al.²⁸ relataram numa população de crianças com AVCI no território da cerebral média, unilateral, que há diminuição no QI total em relação da população, porém a maioria ainda fica dentro faixa para a idade, apesar de necessitarem reforço escolar. Não houve diferença em relação ao lado afetado e o déficit cognitivo. Por outro lado, há um estudo envolvendo crianças com AVCI e TSV avaliadas em média 5,8 meses pós evento, ou seja, a curto prazo, diferente do nosso estudo, que descreveu QI total dentro da normalidade mostrando uma boa evolução.

Não temos o QI pré AVCI dos pacientes para compará-los com a avaliação atual da testagem mas, provavelmente, um baixo funcionamento cognitivo, se deva, principalmente, pela lesão cerebral isquêmica. Os pacientes com Síndrome de Down que sabidamente devido à cromossomopatia apresentam deficiência mental, são exceção. Mesmo assim, o que pode ocorrer, é uma piora cognitiva, em pacientes que já apresentam algum déficit antes do evento. Talvez por isso, em nossa amostra, com um número de casos superior aos das outras pesquisas, com diversidade de fatores causais e das doenças de base existentes, encontramos tanta deficiência cognitiva, não estando esta associada ao lado da lesão ou algum outro fator.

Das avaliações fonoaudiológicas alteradas a quase totalidade é do grupo dos neonatos ou apresentou AVCI antes dos 2 anos de idade, idade referência para desenvolvimento da

linguagem na criança. No entanto, não houve diferença entre os hemisférios o que pode ser atribuído à plasticidade cerebral. Jacola et al.²⁹ descreveram distribuição atípica da linguagem em crianças com AVCI perinatal na artéria cerebral média esquerda provavelmente secundário a reorganização cortical do lado afetado e transferência para áreas homólogas contralaterais da linguagem às custas da neuroplasticidade. Chapman et al.³⁰ relataram numa pesquisa controlada que, o grupo de crianças com AVC, apresentaram significativamente mais alterações na linguagem que os controles. Além disso, crianças com AVC menores de 1 ano obtiveram pior desempenho que as maiores. Também não houve diferença entre os lados. Ballantyne et al.³¹ também descreveram que os controles obtiveram melhor desempenho na avaliação da linguagem não havendo diferença no lado da lesão sendo a epilepsia fator de pior prognóstico para o grupo de casos. Tais conclusões são semelhantes às da pesquisa atual apesar do instrumento de avaliação diferir. Gout et al.³² analisaram 9 crianças com AVC no HE com alterações adquiridas na linguagem e concluíram que disfluência, dificuldade em nomear palavras e dificuldade para aprender a escrita foram sequelas comuns. A maior limitação desta parte do seguimento foi o pequeno número de pacientes avaliados que foram categorizados conforme o lado das lesões hemisféricas, por se tratar de linguagem, o que limita ainda mais a nossa análise.

CONCLUSÃO

Concluimos que, no seguimento das 91 crianças e adolescentes, entre os 101 casos de AVCI, os nossos resultados, em geral, estão de acordo com as outras pesquisas sobre o assunto. Encontramos uma alta morbidade nas crianças com AVCI ocorrido tanto no período neonatal como nas crianças e adolescentes. Sequelas motoras, epilepsia, problemas comportamentais, dificuldade escolar, problemas na linguagem e na cognição, que na verdade podem estar interligados, foram desfechos comuns sinalizando que, o AVCI na infância

necessita de suporte multidisciplinar e reabilitação para uma melhor qualidade de vida dessas crianças.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e à Fundação de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE) pelo apoio e suporte financeiro e, à Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pelo suporte pedagógico e por tornar viável essa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002;109:116-123.
2. de Veber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:133-138.
3. De Schryver EL, Kapelle LJ, Jennekens-Schinkel A, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long term follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:313-318.
4. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:455-461.
5. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood- a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002; 360:1540-1545.
6. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U, Childhood Stroke Study Group. Recurrence thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2003;34:2887-2892. Epub 2003 Nov 20.
7. Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para pré-escolares revisada. São Paulo: Casa do Psicólogo;1989.
8. Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para crianças. 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
9. Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para adultos revisada. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.

10. Zorzi JL, Hage SRV. Protocolo de observação comportamental: avaliação de linguagem e aspectos cognitivos infantis. São Paulo: Ed. Pulso; 2004.
11. Golomb MR, Mac Gregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, de Veber GA. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol.* 2001;50:163-168.
12. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, Edwards AD, Dubowitz L, Roberts I. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics.* 2001;107:1400-1404.
13. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Curtis R, Sofronas M, de Veber GA. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol.* 2004;19:493-497.
14. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CMT. Cerebral infarction in the newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr.* 2000;137:351-355.
15. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, Nowak-Göttl U, Childhood Stroke Study Group. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke.* 2000;31:2437-2441.
16. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, Eckardstein AV. Lipoprotein(a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999;94:3678-3682.
17. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol.* 1999;56:967-971.
18. De Veber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, Vegh P, Adams M, Marzinotto V, Leaker M, Massicotte MP, Lillicrap D, Andrew M. Prothrombotic

- disorders in children and infants with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol.* 1998;55:1539-1543.
19. Bowen MD, Burak CR, Barron TF. Childhood ischemic stroke in a nonurban population. *J Child Neurol.* 2005;20:194-197.
 20. Moura-Ribeiro MVL, Ferreira LS, Montenegro MA. Doença cerebrovascular na infância: II aspectos clínicos em 42 casos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57:594-598.
 21. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, Guzzetta A, Haataja L, Cioni G, Cowan F, Dubowitz L. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):95-100.
 22. Golomb MR, Garg BP, Saha C, Azzouz F, Williams LS. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol.* 2008;23:279-286.
 23. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Golomb MR. Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke. *J Child Neurol.* 2007;22:1274-1280.
 24. Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, Johnson CS, Williams LS. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr.* 2007;151:409-413, 413.e1-2. Epub 2007 Aug 23.
 25. Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Haenggeli CA, Keller E, Lütschg J, Marcoz JP, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt Mechelke T, Weissert M, Steinlin M. Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children. *Neuropediatrics.* 2006;37:13-19.
 26. Steinlin M, Roellin K, Schroth G. Long-term follow-up after stroke in childhood. *Eur J Pediatr.* 2004;163:245-250.
 27. Max JE, Mathews K, Manes FF, Robertson BA, Fox PT, Lancaster JL, Lansing AE, Schatz A, Collings N. Attention deficit hyperactivity disorder and neurocognitive correlates after childhood stroke. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9:815-829.

28. Hogan AM, Kirkham FJ, Isaacs EB. Intelligence after stroke in childhood: review of the literature and suggestions for future research. *J Child Neurol.* 2000;15:325-332.
29. Jacola LM, Schapiro MB, Schmithrost VJ, Byars AW, Strawsburg RH, Szaflarski JP, Plante E, Holland SK. Functional magnetic resonance imaging reveals atypical language organization in children following perinatal left middle cerebral arterial stroke. *Neuropediatrics.* 2006;37:46-52.
30. Chapman SB, Max JE, Gamino JF, McGlothlin JH, Cliff SN. Discourse plasticity in children after stroke: age at injury and lesions effects. *Pediatr Neurol.* 2003; 29:34-41.
31. Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Language outcome after perinatal stroke: does side matter? *Child Neuropsychol.* 2007;13:494-509.
32. Gout A, Seibel N, Rouviere C, Husson B, Hermans B, Laporte N, Kadhim H, Grin P, Sebire G. Aphasia owing to subcortical brain infarcts in childhood. *J Child Neurol.* 2005;20:1003-1008.

Tab 1 Acidente vascular cerebral isquêmico na população estudada (101)

Características	n	%
Sexo		
Feminino	51	50,5
Masculino	50	49,5
Lado		
Direito	38	37,7
Esquerdo	46	45,5
Bilateral	17	16,8
Cor		
Branca	88	87,1
Preta	13	12,9
Território vascular		
Cerebral média	70	69,3
Cerebral anterior	8	7,9
Cerebral posterior	6	5,9
Basilar	4	4,0
Cerebelar superior	1	1,0
Carótida interna	12	11,9
Apresentação clínica		
Crise generalizada	12	11,8
Crise focal	33	32,7
Hemiparesia	50	49,5
Coma	4	4,0
Cianose	1	1,0
Síndrome cerebelar	1	1,0
Fatores etiológicos/risco		
Complicações perinatais	25	24,7
Alterações cardíacas	15	14,8
Alterações protrombóticas	30	29,7
Anemia falciforme	5	4,9
Síndrome/doença Moyamoya	5	4,9
Câncer	7	6,9
Doença genética/metabólica	8	7,9
Infecção/meningoencefalite	29	28,7
Sem fator definido	19	18,8

- pode haver mais de um fator etiológico/risco por paciente

Tab 2 Exame Neurológico no seguimento dos dois grupos estudados

	AVCI Neonatal	AVCI Crianças/adolescentes	total
Exame neurológico	(40)	(61)	(101)
	n (%)	n (%)	n (%)
Monoparesia	2 (5,0)	3 (4,9)	5 (4,9)
Hemiparesia	31 (77,5)	41 (67,2)	72 (71,3)
Tetraparesia	0 (0,0)	3 (4,9)	3 (3,0)
Paresia hemiface	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,0)
Tetraparesia e afasia	1 (2,5)	4 (6,5)	5 (4,9)
Hemiparesia e disartria	1 (2,5)	1 (1,6)	2 (2,0)
Hemiparesia e afasia	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,0)
Sem alterações	5 (12,5)	7 (11,5)	12 (11,9)

AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico

Tab 3 Manifestações clínicas no seguimento dos dois grupos estudados

	AVCI Neonatal	AVCI Crianças/adolescentes	total
Manifestações clínicas	(40)	(61)	(101)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
RDNPM	24/39 (61,5)	23/52 (44,2)	47/91 (51,6)
Epilepsia	15/39 (38,5)	22/52 (42,3)	37/91 (40,6)
Deficiência Mental	16/22 (72,7)	18/29 (62,0)	34/51 (66,6)
Alteração na Linguagem	10/15 (66,6)	11/18 (61,1)	21/33 (63,6)
Alteração comportamental	13/38 (36,1)	13/49 (25,5)	26/87 (29,9)
Dificuldade escolar	16/24 (66,6)	19/31 (61,2)	35/55 (63,6)

AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico

n: número de casos com alteração

N: número de pacientes avaliados

RDNPM: retardo no desenvolvimento neuropsicomotor

Tab 4 Relação da avaliação cognitiva com o lado da lesão nos dois grupos

Escala Wechsler (QI)	AVCI Neonatal (22)			AVCI Crianças/adolescentes (29)			total (51)
	D	E	B	D	E	B	n(%)
Def. mental Grave e profunda	1	0	0	1	0	5	7(13,7)
Def. mental Moderada	5	3	0	1	4	2	15(29,4)
Def. mental Leve	3	4	0	2	2	1	12(23,5)
QI Limítrofe	1	1	0	4	0	0	6(11,8)
QI Médio Inferior	0	2	0	1	2	1	6(11,8)
QI Médio	0	1	0	3	0	0	4(7,8)
QI Médio Superior	0	1	0	0	0	0	1(2,0)
Total	10	12	0	12	8	9	51(100)

AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico

Def.=deficiência

D=direito

E=esquerdo

B=bilateral

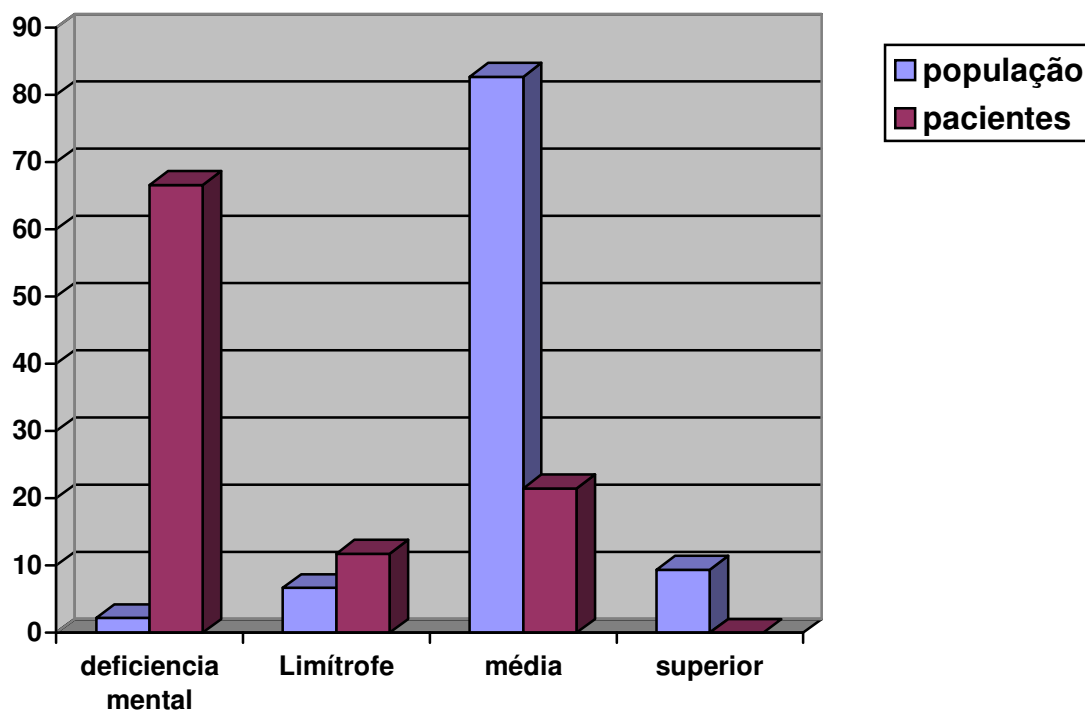
QI: quociente de inteligência

Tab 5 Relação da avaliação fonoaudiológica com o lado da lesão

Aspectos alterados na linguagem	Hemisfério direito (15) n (%)	Hemisfério esquerdo (17) n (%)	Bilateral (1) n (%)	Total (33) n (%)
Pragmática	3 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	4 (12,1)
Semântica	5 (33,3)	5 (29,4)	1 (100)	11 (33,3)
Produção fonológica	3 (20,0)	9 (53,0)	1 (100)	13 (39,4)
Sintaxe	3 (20,0)	6 (35,3)	1 (100)	10 (30,3)

- mais de um aspecto alterado na linguagem pode ocorrer em um paciente

Fig 1 Avaliação cognitiva: escalas de Wechsler conforme a idade nos pacientes e na população



**7.2 ISCHEMIC STROKE IN NEWBORNS,
CHILDREN, AND ADOLESCENTS: A
LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY**

**ISCHEMIC STROKE IN NEWBORNS, CHILDREN, AND ADOLESCENTS: A
LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY**

**Josiane Ranzan,¹ Newra Tellechea Rotta,² Lygia Ohlweiler,³ Sandra Rodrigues Steiner,⁴
Natália Soncini Kapczinski,⁵ Lia Nunes DeAvila,⁶ Rudimar dos Santos Riesgo⁷**

¹ Masters degree. Child neurologist, Department of Pediatric Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

² PhD. Professor of Neurology, Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

³ PhD. Child neurologist, Department of Pediatric Neurology, HCPA.

⁴ Psychologist.

⁵ Psychologist, HCPA.

⁶ Speech therapist.

⁷ PhD. Professor of Pediatrics, UFRGS. Head, Department of Pediatric Neurology, HCPA.

Corresponding author:

Josiane Ranzan

Av. Guaíba, 2074, Vila Assunção

CEP 91900-420 – Porto Alegre, RS – Brazil

Tel: +55-51-3395-5185

Fax: +55-51-3395-5185

E-mail: josiranzan@terra.com.br

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) and Fundação de Incentivo à Pesquisa (FIPE) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre for the financial support provided, and also to the Graduate Program in Pediatrics at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) for pedagogical support and for making this research possible.

Ischemic stroke in newborns, children, and adolescents: a long-term follow-up study**Cover title:** Ischemic stroke in children**Number of words:** 4,998**Number of tables:** 5**Number of figures:** 1 graph**Key words:** Stroke, children, language, cognition.

ABSTRACT

Background and purpose: The objective of this study was to evaluate the progress of a sample newborns, children and adolescents with ischemic stroke (IS). The principal outcomes investigated were neurological sequelae affecting motor function, language, cognition and behavior.

Methods: Neurological follow-up, for a minimum of 12 months, of 91 out of 101 patients diagnosed with IS at ages ranging from zero to 18 years. A proportion of this sample also underwent psychometric and speech and hearing assessments.

Results: Forty cases were neonatal IS and the middle cerebral artery territory was most often affected. Mean length of follow-up was 2.5 years and only 12 patients had normal neurological examination findings. Epilepsy (40.6%), mental deficiency (66.6%), language problems (63.6%), behavioral abnormalities (29.9%), and educational difficulties (63.6%) were the most common clinical manifestations, both among the neonatal IS patients and among the children and adolescents.

Conclusions: Ischemic strokes, whether in the newborn, child or adolescent, cause sequelae which are not limited to motor function, but also affect cognition and behavior.

Ischemic stroke (IS) is the most common childhood cerebrovascular pathology and has been the subject of a great deal of research all over the world, especially during the last decade. Its incidence ranges from 2 to 13 in 100,000 children and adolescents <18 years old and is 1 in 4,000 live births/year, having increased as neuroimaging has advanced.¹

The etiology of IS is multifactorial, and new risk factors have been described with relation to its pathogenesis. Heart diseases, sickle-cell anemia, thrombophilia and varicella are common causes, but in one-fourth of cases the risk factor is not identified.² The prognosis after IS in children and adolescents appears to differ depending on population, on the evaluation methods employed, and on the severity of the underlying disease (when IS is not associated with a severe disease, the majority of patients have good prognosis despite needing special education and medication).³ Other studies state that more than half of all patients have some type of sequelae, either motor or cognitive.⁴ Recurrence is variable, depending on age and risk factors; mortality is 5 to 10%.^{1,5,6} The objective of this article was to describe the prognosis of childhood IS in a group of patients that has not hitherto been studied in Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Patients aged 0-18 years and diagnosed with IS were enrolled at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil, between March 2002 and January 2008, and followed for a minimum of 12 months. Diagnosis was based on clinical suspicion confirmed by neuroimaging (computerized tomography, magnetic resonance or both). Both old and new cases were included. Parents or guardians signed informed consent forms at the consultation, after the study was explained to them. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee at HCPA. Data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 10.0. The chi-square test, Fischer's exact test and Student's *t* test were used for independent samples to a 95% confidence interval and a significance level of

0.05.

The entire sample comprised 101 newborns, children and adolescents with IS; 10 patients did not attend any follow-up evaluations despite repeated attempts at contact by telephone and post. The follow-up variables were neurological, cognitive and language assessment outcomes.

The neurological follow-up protocol covered assessment of motor development with relation to sequelae and the presence of epilepsy, behavioral abnormalities and educational difficulties. Motor function sequelae were evaluated by means of neurological examinations carried out during outpatient consultations. The presence of epilepsy and use of antiepileptic drugs after the IS were also investigated. During the consultations, behavioral alterations indicating hyperactivity, impulsivity, aggression, hypersexuality or inattention were noted if they had the potential to negatively affect the patient's cognition or social life. Educational difficulties were assessed in patients who were old enough to attend school and who did not exhibit severe mental deficiency.

All neuropsychological assessments were carried out by a single psychologist, using the Portuguese version of the Wechsler Intelligence Scale for Preschool Children - Revised (WPPSI-R)⁷ with patients aged 3 years to 5 years and 11 months, the Portuguese version of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III)⁸ with patients aged 6 years to 16 years and 11 months, and the Portuguese version of the Wechsler Intelligence Scale for Adults - Revised (WAIS - III)⁹ with patients aged >17 years. These tests were administered to 51 patients at least 12 months after the ischemic event.

The auditory assessment comprised an otoacoustic emission test and observation of reactions provoked by intense auditory stimuli. A total of 34 patients underwent this evaluation, and abnormal results in this test were the exclusion criterion for the Protocol for Behavioral Observation of Language (PROC - *Protocolo de Observação Comportamental da*

*Linguagem*¹⁰). PROC assesses spontaneous spoken language of children aged 0-7 years by analyzing the following features in free conversation and repetition: phonology, syntax, semantics/lexis, and pragmatics. Children >7 years old were assessed based on the criteria for normality appropriate to their age, since spoken language should be fully formed by this point. Where patients had problems speaking, the evaluation was based on the criteria of intentionality, functionality, participation in dialogue, means of communication and comprehension. Each patient was observed and filmed for at least 1 hour during one or more sessions, as required. The notes and films were then reviewed by another speech therapist who was blind to the cases.

RESULTS

Sample characteristics

Of the 101 patients, 40 IS occurred during the neonatal period (including both prenatal and perinatal IS) and 61 during childhood/adolescence. In the neonatal group, 60% were female, compared with 44.2% in the other group. The mean age at IS in the children/adolescents group was 48.2 months (4 years).

With relation to the side affected, in 60% of the newborns the left hemisphere (LH) was affected; in 37.5%, the IS was in the right hemisphere (RH); and in 2.5%, it was bilateral. Among the children/adolescents, the RH was affected in 37.8%, the LH in 36%, and both hemispheres were affected in 26.2%. These differences between groups were statistically significant ($p=0.001$). The vascular territory most affected was the middle cerebral artery (69.3%), in both groups. Nine of the children/adolescents had posterior circulation involvement, compared with two of the neonates. The great majority of this population had one IS (85 cases); 12 patients suffered two IS, three patients had three, and one patient suffered four ischemic strokes. The most prevalent etiologic factor in the neonatal group was

perinatal complications ($p < 0.001$), and among the children/adolescents, infection at the time of the event ($p = 0.16$). Prothrombotic abnormalities were equally prevalent factors in both groups, in the same proportion (around 30% of the sample), without significant difference between different factors. More than one risk factor per patient was described in 22.7% of the entire population, whereas no risk factors were identified in 22.5% of the neonates and in 16.4% of the children/adolescents (Tab 1).

Neurological follow-up

A total of 91 patients were followed, 53 from the group of children/adolescents. The mean length of follow-up was 31 months, and the mean interval between the ischemic infarction (based on each patient's first episode) and the date of the last evaluation was 7 years.

Four deaths occurred during the study period, one directly related to an acute ischemic event, in a girl with sickle-cell anemia; the other three deaths were related to the patients' underlying diseases. During the follow-up period, 5.5% of the patients suffered a repeat IS episode, while none of them suffered more than one further event. Three of these patients had Moyamoya disease/syndrome, one had sickle-cell anemia, and another homocystinuria. Two boys with Moyamoya syndrome presented transitory ischemic accidents.

Hemiparesis was the most prevalent neurological finding for the entire sample, irrespective of whether the right or left side was affected and whether legs or arms were predominantly affected (Tab 2). Epilepsy was a common sequela; 29 patients had already been diagnosed and were on treatment, while another four suffered crises during follow-up, when antiepileptic treatment was initiated. Four patients met the criteria for medication withdrawal and suffered no further crises. Five cases were difficult to control epilepsy, four of whom were tetraparetic, aphasic/dysarthritic.

Behavioral disorders were common (29.9%) and can be summarized as inattention, hyperactivity/impulsivity, aggression and hypersexuality causing social problems and affecting performance at school. The majority of these patients needed pharmaceutical treatment to improve behavior, in addition to psychological and/or psychiatric support. Learning difficulties were a common complaint among school-age children who were attending school regularly (more than half of the sample). Extra tuition and educational psychological support was prescribed in accordance with the needs of each case, in addition to treatment with psychopharmaceuticals for patients with behavioral problems. There were no significant differences between the groups (Tab 3).

Cognitive assessment

The appropriate Wechsler intelligence scale (depending on age) was administered to 51 of the IS patients. Forty had a total intelligence quotient (TIQ) of <70, with 34 of these classed as having mental deficiencies and 6 as borderline. There were no significant IQ differences between the neonatal and the childhood/adolescent IS groups. The global mean TIQ was 59.3, with an execution IQ of 62.2 and a verbal IQ of 64.5. Eleven patients had significant discrepancies between their verbal and execution IQ; in these cases, the TIQ may not adequately represent the patients' true cognitive ability. Seven of these patients had a verbal IQ higher than their execution IQ, while four had execution IQ greater than verbal IQ. In the neonatal group, mental deficiency was more common among patients with RH injuries; in contrast, in the children/adolescents group, bilateral cases were predominantly classed as having deficiencies, followed by LH injury cases. Borderline IQ were more prevalent in cases with RH injuries and in the group of children/adolescents. The patient who scored highest, and the only with an IQ classed as above average, had suffered a neonatal IS of the LH (Tab 4).

A comparison of our cases with the general population⁸ revealed statistically significant differences between IQ categories, with a greater proportion of borderline IQ and mental retardation in our sample ($p < 0.001$) (Fig 1).

Hearing and speech evaluation

Otoacoustic emissions results were normal in 33 patients. Fifteen of these patients had suffered an RH IS, 17 an LH IS, and one was a bilateral case. These 33 patients underwent PROC and 13 of them had normal examination findings; of these, 8 had suffered IS before 2 years of age and 7 presented LH injuries. Language disorders related to expression or comprehension were detected in 20 patients, the great majority (90%) of whom had suffered IS before 2 years and 11 of whom had suffered LH injury. There was no significant association with IS-affected hemisphere or age ($p = 0.34$ and $p = 0.38$, respectively). Language problems affecting expression were detected in 10 patients, problems with comprehension in one, and both problems in nine patients. The most often affected aspects of language were phonological production (42.4%), semantics (36.3%), syntax (33.3%), and pragmatics (12.1%). Semantics was most often affected in RH cases, and phonology in LH cases (Tab 5). Three of the patients with LH injuries and abnormal hearing and speech findings had a single affected feature, 11 had two abnormal aspects, and in two cases, three features were involved. Among those with RH injuries, three had one finding, two had two findings and three patients had three abnormal language features. The patient with a bilateral injury also had three abnormal features.

Twenty-eight patients underwent cognitive, speech and hearing evaluation: 86.6% of those with language problems also had mental deficiency, primarily of a moderate degree; 46.1% of those with normal language findings had mental deficiency, with mild forms being most prevalent.

DISCUSSION

This study investigated certain aspects of the prognosis of newborns, children and adolescents who suffered an IS and compared two subsets which appear to have distinct characteristics.¹ This is a relatively rare pathology, and our sample size is similar to, and even exceeds, samples assessed in other studies with similar objectives. Many studies have been carried out with newborns in view of the high prevalence of IS within this age group, and certain characteristics appear to be peculiar to this group of patients.^{1,11,12} Almost 40% of our sample had suffered IS during the neonatal period.

With relation to sex, there was a discrete predominance of females in the sample as a whole (50.5%), explained by the higher number of girls in the neonatal subset (60%). Males predominated in the group of children/adolescents (55.8%), which is true of the great majority of studies, where boys account for around 54 to 60% of cases. Males also appear to suffer slightly more often from neonatal IS,^{13,14} with the exception of a single study of symptomatic IS in full-term newborns.¹⁵ The mean age at first IS episode among children/adolescents (48.2 months) was similar to data in the literature, which vary from 44 to 60 months.^{4,5,16} In the sample as a whole, the left side was most often affected, which is also in agreement with other studies.^{3,11,12} However, there was a mild predominance of RH injuries in the subset of children/adolescents, in addition to a higher number of bilateral IS when compared with the newborn patients, as also observed by Ganesan et al.⁴ The anterior cerebral territory was affected with greatest frequency, in particular the middle cerebral territory, in conformity with the literature.^{3,4}

Hemiparesis and focal crises, in that order, were the most common clinical manifestations in our both groups, which agrees with Ganesan et al.⁴ and Bonduel et al.¹⁷ One important risk factor for neonatal IS is perinatal complications, as described by Golomb et al.,¹¹ who detected 81% of gestational and obstetric complications in their sample. In our

study, 55% of the newborns who had suffered IS also had a history of perinatal complications, which was significantly different from the group of older children. This demonstrates that gestational problems, whether of a maternal origin or directly linked to the delivery, are directly related to acute ischemic events. Prothrombotic abnormalities are also a well-recognized risk factor for IS during childhood or at any age and can be detected in up to half of all patients, according to Lynch et al.¹ Some type of prothrombotic disorder possibly involved in the genesis of IS was detected in around one-third of our sample.

The plurality of risk factors detected in this study (22.7%) is comparable with the literature (19-23%).^{18,19} However, according to de Veber et al.,² there is a subset of 25% of patients for whom no risk factor for IS is detected. The fact that 18.8% of our patients remained with no risk factors identified is a signal that thorough investigation and searching for predisposing factors is ever more capable of reducing the number of unexplained cases in more recent studies.

One study of childhood IS outcomes carried out by Ganesan et al.⁴ stated that the mean follow-up time was 3 years, which is a little longer than ours (2.5 years). Nevertheless, the mean interval between IS and the last assessment was 7 years, which is exactly the same length of time reported by Schryver et al.³ while studying the prognosis of 37 children and adolescents with IS. They also reported four deaths, even though our sample is almost 3 times greater, which could be a favorable indicator for our population, or could indicate that some of the patients lost from our sample, the number of which constitutes a bias in this research, may have died. The rate of recurrence is highly variable in the literature, and is lower after neonatal IS (3-5%) and higher for other children and adolescents, varying from 6 to 21%.^{1,5} Since this is a mixed sample, i.e., includes neonatal IS patients, the low rate of recurrence is understandable.

The neurological follow-up results demonstrate that hemiparesis was the most prevalent finding for the whole sample, as already well established in the literature.^{3,20} Mercuri et al.²¹ described motor abnormalities in more than 60% of a sample of neonates who had suffered cerebral infarction. Golomb et al.²² studied 76 cases of perinatal IS and observed cerebral palsy in 68% of the patients, with the hemiplegic form being the most common (87%). Lynch et al.¹ described higher rates of normality in a study that included cerebral sinovenous thrombosis in addition to IS. That study also reported a recurrence rate of around 21% and mortality of 12%. It is possible that our lower incidence of mortality is related to the different risk factors, since more debilitating diseases result in increased morbidity. Retarded neuropsychomotor development was a frequent finding throughout the sample, although a little more prevalent among the neonates, as expected, since an event early in life may delay some aspects and delay development for some time, as a result of the greater cerebral plasticity of children.

Epilepsy was a common finding, affecting almost half of the population, the majority of whom remained stable from the perspective of crises. Some of these patients later met the criteria for medication to be withdrawn, although an almost equal number of epilepsy cases were refractory and this was clearly associated with the more severe cases. Fitzgerald et al.²³ described 45 children with perinatal IS and late diagnosis, reporting 38% of epilepsy during follow-up, 24% of whom had severe epilepsy. Golomb et al.²⁴ carried out a study with a similar population, describing a 67% prevalence of epilepsy and concluded that this was a common sequela. Specifically with relation to the neonatal IS subset, 38.5% of the sample had epilepsy, which is in agreement with the studies cited. We can, therefore, conclude that ischemic cerebral injuries are potentially epileptogenic, based on all the age groups studied here.

The children's cognitive and behavioral problems, which compromise social activities, in combination with their educational difficulties, required intervention. Both problems were more prevalent among the neonatal IS patients, possibly due to the longer period suffering from associated diseases and due to the chronic nature of the sequelae, especially motor function disorders. De Schryver et al.³ carried out a follow-up study of children with IS and reported that around one-third of their patients had behavioral problems. They stated that social and educational problems may be secondary to brain damage and may also result from the interaction of emotional and environmental factors related to the disease. Ganesan et al.⁴ asked parents to complete a questionnaire, the results of which suggested that 37% of their children had behavioral problems.

According to Pavlovic et al.,²⁵ neuropsychological problems affected 75% of a sample made up of neonatal IS patients and older children, and lower age at IS and the presence of epilepsy both predict worse prognosis. Steinlin et al.,²⁶ reported that neurological problems and especially neuropsychological problems are common and impact on the lives of children who have suffered ischemic strokes: 40% had educational difficulties, 45% inattention and 35% exhibited behavioral problems. Max et al.²⁷ carried out a case-controlled study in which they investigated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the symptoms of the disorder in children with brain damage after cerebral vascular accidents and concluded that ADHD is significantly more common among children who have suffered cerebral vascular accidents and that the predominant symptom is inattention.

Mental deficiency was detected in more than half of the sample tested (66.6%), being slightly more prevalent in the neonatal subset. With relation to the side affected, among the neonates, mental deficiency was more strongly related to the RH and in the other group to bilateral injuries. Ischemic stroke of both hemispheres means that a greater volume of brain tissue is injured and, as a consequence, more sequelae result. There were discrepancies

between verbal IQ and execution IQ in eleven patients, which was also described by Ganesan et al.⁴ in 12 of 18 patients assessed (50% with low IQ for their ages). De Schryver et al.,³ also described a greater prevalence of cognitive deficiency in children who had suffered IS than in the general population, based on a vocabulary subtest (WISC/WAIS) and the Raven scale. Hogan et al.,²⁸ described a population of children with unilateral IS in the middle cerebral territory, reporting reduced total IQ in relation to the general population, even though the majority remained within the range for their age despite needing extra help at school. There was no difference related to the side affected and cognitive deficit. In contrast, there is one study of children with IS and sinovenous thrombosis that describes a total IQ within the range of normality, demonstrating good progress, at an average of 5.8 months after the event, i.e., in the short term.

We do not have the pre-IS IQ of these patients in order to enable comparisons with the results shown here, but, probably, the low level of cognitive function is primarily due to the ischemic cerebral injury. The patients with Down syndrome, which is known to cause mental deficiency due to a chromosomopathy, are the exception. Even so, the cognitive function of patients who already had some degree of deficit before the event may have worsened. It is perhaps for this reason that in our sample, with a larger number of cases than other studies and with a diverse range of causal factors and underlying diseases, we found so many patients with cognitive deficiencies, which was not associated with the side injured, or any other factor.

Almost all of the patients whose speech and hearing assessment results were abnormal either belonged to the neonatal subset or suffered their strokes before 2 years of age, which is the reference age for language development in children. Nevertheless, these results did not differ in response to the hemisphere affected, which can be attributed to cerebral plasticity. Jacola et al.²⁹ described an atypical distribution of language among children with perinatal IS

of the left middle cerebral artery, probably secondary to cortical remodeling of the affected side and transfer of language to homologous contralateral areas as a result of neuroplasticity. Chapman et al.³⁰ carried out a controlled study and reported that a group of children with cerebral vascular accidents exhibited significantly more language problems than the controls. Furthermore, children who suffered vascular accidents when less than 1 year old had worse performance than older children. They also observed no difference between sides. Ballantyne et al.³¹ also reported that controls performed better in language assessments, with no differences related to the side injured, and identified epilepsy as a factor indicating worse prognosis for this group of cases. Those conclusions are similar to those of this study, despite the assessment instrument being different. Gout et al.³² analyzed nine children with LH strokes with acquired language problems and concluded that a lack of fluency, difficulty naming words and difficulty learning to write were common sequelae. The greatest limitation of this part of follow-up was the small number of patients assessed who were categorized in terms of injured hemisphere, which, when dealing with language, limits our analysis further still.

CONCLUSIONS

The follow-up findings of 91 patients from a sample of 101 cases of IS were generally comparable with those of other studies on the same subject. We found a high degree of morbidity among children with IS, irrespective of whether the event took place during the neonatal period, childhood or adolescence. Motor sequelae, epilepsy, behavioral problems, educational difficulties and language and cognitive problems, which may be interconnected, were common outcomes, indicating that childhood IS requires multidisciplinary support and rehabilitation in order to achieve better quality of life for these children.

REFERENCES

1. Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002;109:116-123.
2. de Veber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:133-138.
3. De Schryver EL, Kapelle LJ, Jennekens-Schinkel A, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long term follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:313-318.
4. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:455-461.
5. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood- a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002; 360:1540-1545.
6. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U, Childhood Stroke Study Group. Recurrence thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2003;34:2887-2892. Epub 2003 Nov 20.
7. Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para pré-escolares revisada. São Paulo: Casa do Psicólogo;1989.
8. Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para crianças. 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
9. Wechsler D. Escala de Inteligência Wechsler para adultos revisada. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.

10. Zorzi JL, Hage SRV. Protocolo de observação comportamental: avaliação de linguagem e aspectos cognitivos infantis. São Paulo: Ed. Pulso; 2004.
11. Golomb MR, Mac Gregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, de Veber GA. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol.* 2001;50:163-168.
12. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, Edwards AD, Dubowitz L, Roberts I. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics.* 2001;107:1400-1404.
13. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Curtis R, Sofronas M, de Veber GA. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol.* 2004;19:493-497.
14. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CMT. Cerebral infarction in the newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr.* 2000;137:351-355.
15. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, Nowak-Göttl U, Childhood Stroke Study Group. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke.* 2000;31:2437-2441.
16. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, Eckardstein AV. Lipoprotein(a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999;94:3678-3682.
17. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol.* 1999;56:967-971.
18. De Veber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, Vegh P, Adams M, Marzinotto V, Leaker M, Massicotte MP, Lillicrap D, Andrew M. Prothrombotic

- disorders in children and infants with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol.* 1998;55:1539-1543.
19. Bowen MD, Burak CR, Barron TF. Childhood ischemic stroke in a nonurban population. *J Child Neurol.* 2005;20:194-197.
 20. Moura-Ribeiro MVL, Ferreira LS, Montenegro MA. Doença cerebrovascular na infância: II aspectos clínicos em 42 casos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57:594-598.
 21. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, Guzzetta A, Haataja L, Cioni G, Cowan F, Dubowitz L. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):95-100.
 22. Golomb MR, Garg BP, Saha C, Azzouz F, Williams LS. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol.* 2008;23:279-286.
 23. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Golomb MR. Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke. *J Child Neurol.* 2007;22:1274-1280.
 24. Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, Johnson CS, Williams LS. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr.* 2007;151:409-413, 413.e1-2. Epub 2007 Aug 23.
 25. Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Haenggeli CA, Keller E, Lütschg J, Marcoz JP, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt Mechelke T, Weissert M, Steinlin M. Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children. *Neuropediatrics.* 2006;37:13-19.
 26. Steinlin M, Roellin K, Schroth G. Long-term follow-up after stroke in childhood. *Eur J Pediatr.* 2004;163:245-250.
 27. Max JE, Mathews K, Manes FF, Robertson BA, Fox PT, Lancaster JL, Lansing AE, Schatz A, Collings N. Attention deficit hyperactivity disorder and neurocognitive correlates after childhood stroke. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9:815-829.

28. Hogan AM, Kirkham FJ, Isaacs EB. Intelligence after stroke in childhood: review of the literature and suggestions for future research. *J Child Neurol.* 2000;15:325-332.
29. Jacola LM, Schapiro MB, Schmithorst VJ, Byars AW, Strawsburg RH, Szaflarski JP, Plante E, Holland SK. Functional magnetic resonance imaging reveals atypical language organization in children following perinatal left middle cerebral arterial stroke. *Neuropediatrics.* 2006;37:46-52.
30. Chapman SB, Max JE, Gamino JF, McGlothlin JH, Cliff SN. Discourse plasticity in children after stroke: age at injury and lesions effects. *Pediatr Neurol.* 2003; 29:34-41.
31. Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Language outcome after perinatal stroke: does side matter? *Child Neuropsychol.* 2007;13:494-509.
32. Gout A, Seibel N, Rouviere C, Husson B, Hermans B, Laporte N, Kadhim H, Grin P, Sebire G. Aphasia owing to subcortical brain infarcts in childhood. *J Child Neurol.* 2005;20:1003-1008.

TABLES

Tab 1. Ischemic strokes in the study population (101)

Characteristics	n	%
Sex		
Female	51	50.5
Male	50	49.5
Side		
Right	38	37.7
Left	46	45.5
Bilateral	17	16.8
Color		
Black	88	87.1
White	13	12.9
Vascular territory		
Middle cerebral	70	69.3
Anterior cerebral	8	7.9
Posterior cerebral	6	5.9
Basilar	4	4.0
Upper cerebellar	1	1.0
Internal carotid	12	11.9
Clinical presentation		
Generalized crisis	12	11.8
Focal crisis	33	32.7
Hemiparesis	50	49.5
Coma	4	4.0
Cyanosis	1	1.0
Cerebellar syndrome	1	1.0
Factors etiologic/risk*		
Perinatal complications	25	24.7
Cardiac abnormalities	15	14.8
Prothrombotic abnormalities	30	29.7
Sickle-cell anemia	5	4.9
Moyamoya syndrome/disease	5	4.9
Cancer	7	6.9
Genetic/metabolic disease	8	7.9
Infection/meningoencephalitis	29	28.7
No risk factors defined	19	18.8

* There may be more than one risk/etiologic factor per patient.

Tab 2. Neurological follow-up assessments for the two study groups

Neurological findings	Neonatal IS (40) n (%)	Childhood/adolescent IS (61) n (%)	Total (101) n (%)
Monoparesis	2 (5.0)	3 (4.9)	5 (4.9)
Hemiparesis	31 (77.5)	41 (67.2)	72 (71.3)
Tetraparesis	0 (0.0)	3 (4.9)	3 (3.0)
Hemifacial paresis	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.0)
Tetraparesis and aphasia	1 (2.5)	4 (6.5)	5 (4.9)
Hemiparesis and dysarthria	1 (2.5)	1 (1.6)	2 (2.0)
Hemiparesis and aphasia	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.0)
No abnormal findings	5 (12.5)	7 (11.5)	12 (11.9)

IS: ischemic stroke.

Tab 3. Clinical manifestations during follow-up of the two study groups

Clinical manifestations	Neonatal IS (40) n/N (%)	Childhood/adolescent IS (61) n/N (%)	Total (101) n/N (%)
DNPMD	24/39 (61.5)	23/52 (44.2)	47/91 (51.6)
Epilepsy	15/39 (38.5)	22/52 (42.3)	37/91 (40.6)
Deficiency mental	16/22 (72.7)	18/29 (62.0)	34/51 (66.6)
Language problems	10/15 (66.6)	11/18 (61.1)	21/33 (63.6)
Behavioral problems	13/38 (36.1)	13/49 (25.5)	26/87 (29.9)
Educational difficulties	16/24 (66.6)	19/31 (61.2)	35/55 (63.6)

DNPMD: delayed neuropsychomotor development; IS: ischemic stroke; n: number of cases with finding; N: number of patients.

Tab 4. Relationship between side of injury and cognitive assessment findings for the two study groups

Wechsler scale (IQ)	Neonatal IS (22)			Childhood/adolescent IS (29)			Total (51) n (%)
	R	L	B	R	L	B	
Severe and profound mental def.	1	0	0	1	0	5	7 (13.7)
Moderate mental def.	5	3	0	1	4	2	15 (29.4)
Mild mental def.	3	4	0	2	2	1	12 (23.5)
Borderline IQ	1	1	0	4	0	0	6 (11.8)
Below average IQ	0	2	0	1	2	1	6 (11.8)
Average IQ	0	1	0	3	0	0	4 (7.8)
Above average IQ	0	1	0	0	0	0	1 (2.0)
Total	10	12	0	12	8	9	51 (100)

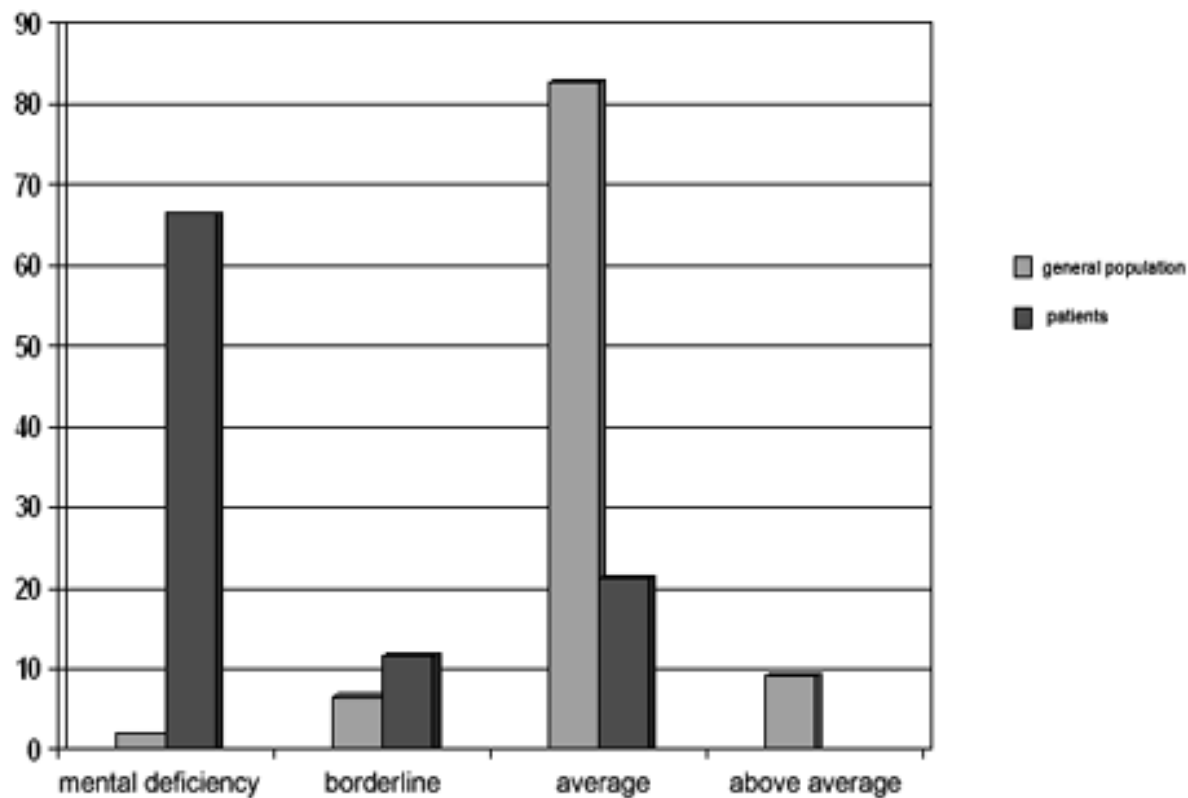
B: bilateral; Def.:deficiency; IQ: intelligence quotient; IS: ischemic stroke; L: left hemisphere; R: right hemisphere.

Tab 5. Relationship between hearing and speech findings and side of injury

Features of language affected*	Right hemisphere (15) n (%)	Bilateral (17) n (%)	Left hemisphere (1) n (%)	Total (33) n (%)
Pragmatics	3 (20.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	4 (12.1)
Semantics	5 (33.3)	5 (29.4)	1 (100)	11 (33.3)
Phonological production	3 (20.0)	9 (53.0)	1 (100)	13 (39.4)
Syntax	3 (20.0)	6 (35.3)	1 (100)	10 (30.3)

* There may be more than one abnormal language feature per patient

Fig 1. Cognitive assessment: age-based Wechsler IQ scores in the patient sample and in the general population



**7.3 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO NA INFÂNCIA:
RELEVÂNCIA E QUESTIONAMENTOS
NAS ÚLTIMAS DÉCADAS**

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA INFÂNCIA: RELEVÂNCIA E QUESTIONAMENTOS NAS ÚLTIMAS DÉCADAS

Josiane Ranzan,¹ Newra Tellechea Rotta,² Lygia Ohlweiler³

¹ Médica Neurologista Infantil. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Médica Neurologista Infantil. Livre-docente em Neurologia. Professora do Departamento de Pediatria da UFRGS

³ Médica Neurologista Infantil. Doutora em Pediatria pela UFRGS

RESUMO

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da literatura mundial sobre acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) na infância oferecendo uma visão ampla do assunto, enfatizando o seu manejo, especialmente, o agudo. Foi realizada uma revisão bibliográfica com artigos científicos relevantes sobre o assunto, incluindo pesquisas do nosso país, visando assim, diversificar as informações sobre o tema. *Guidelines* publicados em 2004 e 2008 são comparados e comentados de forma sumária e objetiva abordando de forma geral o tratamento.

O AVCI na infância tem sido tema atual de pesquisas já que sua fisiopatologia ainda não está bem definida e seus fatores de risco são múltiplos. Não há consenso geral e uniforme sobre o tratamento, especialmente no manejo agudo na emergência, provavelmente pela falta de ensaios clínicos sobre o assunto. No entanto, há nitidamente um grande empenho de pesquisadores interessados no assunto que, reunidos, visam definir qual a melhor conduta nas crianças com AVCI.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é a patologia cerebrovascular mais comum na infância e, especialmente, na última década tem sido alvo de muitas pesquisas em todo mundo ¹. Sua incidência varia de 2-13/100.000 em crianças e adolescentes até 18 anos e 1/4000 nascidos vivos por ano e tem aumentado com o avanço da neuroimagem ². Apesar de ser tema há poucas décadas estudado e inserido nos diagnósticos diferenciais pediátricos, certamente sempre existiu, era no entanto, subdiagnosticado ³.

A etiologia é multifatorial e novos fatores de risco tem sido descritos na patogênese do AVCI. Atualmente, cardiopatias, anemia falciforme, trombofilias e varicela são causas comuns ¹. O prognóstico do AVCI em crianças e adolescentes parece diferir conforme a população estudada e as medidas de avaliação de cada pesquisa. O desfecho também parece estar relacionado à causa base da doença em relação a sua gravidade, ou seja, se o AVCI não está associado à doença grave a maioria dos pacientes tem um bom prognóstico apesar de necessitar educação especial e uso de medicação ⁴. Outras pesquisas citam que mais da metade dos casos apresentam algum tipo de seqüela, seja motora ou cognitiva ⁵⁻⁷. A recorrência é variável conforme a idade e os fatores de risco e, a mortalidade é de 5- 10% ^{2,8,9}.

1. Definição

A *World Health Organization* (1978) define acidente vascular cerebral (AVC) como uma síndrome clínica onde há, classicamente, desenvolvimento de sinais agudos de disfunção neurológica focal ou global, com duração maior que 24 horas, podendo levar a morte, com nenhuma outra causa que não a vascular. AVC também pode ser definido como “súbita oclusão ou ruptura de vasos cerebrais, artérias ou veias, do que resulta lesão cerebral focal e déficits neurológicos clínicos” ^{11,12}. Pode ser hemorrágico ou isquêmico sendo que, no último,

o dano cerebral é definido como uma disfunção neurológica aguda num território arterial, seja carotídeo ou vértebro-basilar, com duração de mais de vinte e quatro horas associado a alterações de neuroimagem compatíveis com isquemia ¹³.

AVC pode ser classificado de acordo com a faixa etária em perinatal quando o evento cerebrovascular ocorre entre 28 semanas de gestação até 28 dias de vida pós-natal e na infância quando ocorre entre 30 dias de vida e 18 anos de idade ^{2,14}. AVC fetal é descrito por alguns autores como sendo aquele que ocorre entre a 14^o semana de gestação e o início do trabalho de parto, podendo ser decorrente de lesão isquêmica, trombótica ou hemorrágica ^{15,16}.

2. Histórico

Thomas Willis no século XVII descreveu os achados pós-morte de hemorragia cerebral congênita em um caso de crise convulsiva neonatal. Este foi talvez, o primeiro relato anátomo-patológico de doença cerebrovascular na infância ¹⁷. William Osler, em 1862, descreveu 15 casos de crianças com hemiparesia congênita. Poucos anos depois, Sigmund Freud, somou 61 casos semelhantes aos já descritos onde não havia nenhuma causa traumática ou infecciosa para o déficit motor. Em 1865, Freud publicou sua terceira monografia intitulada *Infantile Cerebral Palsy*, onde analisa, entre outras causas, a origem vascular da lesão cerebral. Ele descreveu os chamados “*special vascular factors*” que tem atualmente explicado, em parte, a fisiopatogenia da doença cerebrovascular na infância e adolescência.

Na metade do século XXI, os avanços da neuroimagem e neuropatologia permitiram atribuir a etiologia de hemiplegia na criança à eventos oclusivos de grandes e pequenos vasos cerebrais como causa de AVC além das causas já conhecidas como infecções, tumores e malformações vasculares. O aumento da incidência do AVC na infância tem sido relatado em estudos epidemiológicos que confirmam fatores de risco bem definidos ². Pesquisas mais

recentes tem demonstrado que, fatores protrombóticos explicariam muitos dos casos de AVCI em crianças e adolescentes e que tais fatores aumentariam o risco de recorrência^{20,21}.

3. Epidemiologia

Há pouco tempo, AVC na infância, era considerado evento raro e com fisiopatologia, evolução e tratamento de entendimento obscuros. Nas últimas duas décadas, as taxas de incidência parecem estar aumentando. Este aumento se deve, principalmente, aos avanços em neuroimagem tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e angioressonância (ARM) e ao acesso mais fácil a estes exames^{11,22}. Não são exames invasivos e tornaram-se mais sensíveis com o avanço tecnológico das aparelhagens e de custos um pouco mais baixos para pacientes e instituições. A melhor acurácia espelhando uma mais refinada tecnologia, permite uma classificação mais precisa das alterações vasculares encefálicas e o reconhecimento do diagnóstico. Outro fator para o aumento do número de casos é a diminuição da mortalidade e o aumento da sobrevida de pacientes portadores de patologias potencialmente causadoras ou associadas ao AVC como, por exemplo, cardiopatias congênitas, prematuridade e anemia falciforme²³.

O Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Acidente Vascular Cerebral, juntamente com o Departamento de Doenças Raras realizaram, em 2002, em Maryland, um seminário internacional sobre AVC em recém-nascidos (RN) e crianças. Foi descrito que as patologias cerebrovasculares estão entre as dez principais causas de morte na infância, com taxas mais altas no primeiro ano de vida²⁴. Nos Estados Unidos (EUA), a taxa de mortalidade atribuída ao AVC foi de 7,8/100000 crianças com menos de um ano em 1998².

Estudos sobre mortalidade têm demonstrado que os óbitos são mais frequentes em meninos e nos casos de AVC hemorrágico^{2,23}. Atualmente, nos EUA a taxa de mortalidade atribuível ao AVCI é de 0,6/100.000 crianças, sendo que pesquisas prévias mostravam tal

desfecho entre 7 a 28 % das crianças. A melhoria na assistência às crianças criticamente doentes pode ter contribuído para o declínio da mortalidade, já que o avanço no tratamento dos fatores de risco não tem, muito provavelmente, magnitude de efeito para justificar a diminuição da mortalidade, já que a etiologia da doença cerebrovascular na infância é vasta e com freqüência multifatorial. Steinlin et al.²⁵ relataram num estudo embasado em três anos de registro da *Swiss Neuropediatric Stroke Registry* (SNPSR) uma mortalidade de 6% incluindo AVCI e trombose de seio venoso (TSV) desde o período neonatal até adolescência.

Estudos mostram incidência que varia de 3 a 8 casos / 1000000 /crianças /ano sendo o maior índice encontrado em Dijon, na França^{11,23}. O primeiro estudo populacional sobre AVC na infância foi realizado na década de setenta e mostrou uma incidência de 2,5 / 100000 / crianças para todos os tipos de AVC. Importante lembrar que o AVCI é mais freqüente que o hemorrágico²⁶. *De Veber et al.*²⁷ descreveram uma incidência de AVCI de 1,2/100000/ano e outro estudo relatou 2,7/100000/ano². Através do *Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*, de Veber encontrou uma incidência de 3,3 / 100000 / crianças /ano, sendo o acidente isquêmico mais freqüente (7,8/100000) que o hemorrágico (2,9/100000). No AVCI houve maior incidência no sexo masculino na proporção de 1,5 : 1^{1,12}.

O maior risco para AVCI, é no período neonatal, se comparado com as outras faixas etárias. A incidência pode atingir até 28 / 100000 casos / nascidos vivos¹³. Em dois estudos no Canadá, RN a termo constituíram um quarto dos casos de AVC na infância e, em outro, 12% dos RN, com mais de 31 semanas de idade, com crises convulsivas neonatais tinham infartos cerebrais subjacentes. Com base nestes dados o AVC neonatal é reconhecido em aproximadamente 1/4000 nascidos vivos, sendo AVCI o mais comum².

O projeto *Brain Attack Surveillance in Corpus Christi* avaliou uma comunidade constituída por mexicanos e americanos não latinos de cor branca na mesma proporção, descrevendo uma incidência de AVC infância de 4,3 /100000 habitantes/ano. Houve

predomínio do AVC hemorrágico, provavelmente pela transformação do AVCI, segundo os autores²⁸. A maioria dos estudos, no entanto, sugere uma incidência maior do AVCI quando comparado com o AVCH²⁹⁻³².

O *International Pediatric Stroke Study* (IPSS), criado em 2002, projetou um estudo prospectivo multicêntrico do registro de crianças com AVC, cujo objetivo maior é tentar definir fatores preditivos para a recorrência do AVC, para posteriormente pesquisar o tratamento preventivo do evento vascular. Desde o seu início o IPSS passou de 9 para 17 centros colaboradores reunidos em 17 países com 76 pesquisadores e mais de 500 pacientes registrados³³.

Kuhle et al.²² analisaram 1065 RN, crianças e adolescentes com AVCI e TSV através de um serviço telefônico gratuito de informações, onde neuropediatras e hematologistas coletaram dados e forneceram informações. A maioria das ligações foram provenientes dos EUA (76%), 63,7% dos casos foram de AVCI e a média de idade do AVCI foi de 6,3 anos.

4. Fisiopatologia

A vascularização do sistema nervoso central, supre as necessidades, para um ótimo funcionamento das funções neuronais, desde as mais primitivas, até as mais elaboradas. O Polígono de Willis representa o sistema arterial cerebral e os sistemas venosos superficial e profundo, juntamente com os seios durais, representam o sistema venoso cerebral.

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode ser definido como sendo diretamente proporcional à diferença entre a pressão arterial (PA) e a pressão venosa (PV), e inversamente proporcional à resistência cerebrovascular (RCV) Como a pressão venosa cerebral é muito pouco variável podemos dizer que o FSC é a função da pressão arterial média, pressão intracraniana (PIC) e da resistência vascular, estando relacionado à idade do

paciente. A resistência cerebrovascular depende principalmente da PIC, da condição da parede vascular, da viscosidade do sangue e do calibre dos vasos cerebrais ³⁴.

Nos adultos o FSC é de 50 ml / 100 mg de tecido cerebral / minuto. Já, em crianças menores de três anos de idade esse valor varia de 30 – 50 ml / mg tecido cerebral / minuto e , naquelas com idade entre 3 –10 anos, tais valores aumentam significativamente atingindo cerca de 100 ml / tecido cerebral / minuto. Um aumento de fluxo importante também é encontrado nos RN. Esses níveis, no final da adolescência, diminuem até os valores da idade adulta ¹¹.

Os mecanismos na gênese do AVCI podem estar interligados na etiologia do evento que leva ao ictus vascular isquêmico. A trombose de artérias cerebrais pode resultar de desordem primária vascular ou ainda de um estado protrombótico, tanto adquirido como congênito. A determinação dos mecanismos do AVCI na infância requer extensa investigação e conhecimento dos fatores etiológicos. Os possíveis mecanismos descritos, envolvidos na gênese do AVCI na infância são ^{2,26}:

- tromboembolismos, seja de vasos intracranianos ou extracranianos, ou provenientes do coração, causados por desordens cardiovasculares ;
- alteração inflamatória direta nos vasos do SNC , sendo que a arteriopatia pode ser classificada em aguda, transitória ou progressiva;
- distúrbios hematológicos que levam a estados hipercoaguláveis.

Alterações estruturais do sistema cardiovascular podem ser fontes de êmbolos. A presença de *shunting* intracardíaco direita-esquerda intermitente como defeitos átrio-septais, forame oval patente e *shunts* residuais pós – operatórios (cirurgia de Fontan) também são mecanismos para AVCI. O *shunt* cria um conduto para o êmbolo paradoxal que pode atingir o sistema venoso até chegar à circulação cerebral. Porém, nem sempre há uma doença cardíaca de base quando há AVCI em crianças com tromboembolismo cardiogênico ².

Estudos em modelos animais trouxeram melhor esclarecimento sobre a cascata de eventos que ocorre no AVCI. A morte neuronal é decorrência de uma série de eventos bioquímicos neurotóxicos com duração de horas, até dias após o insulto. A superativação de receptores neuronais excitatórios como o N-metil-D-aspartato (NMDA) leva à morte celular num processo auto-destrutivo, é um exemplo. A depleção de adenosina trifosfato, o influxo excessivo de cálcio para o neurônio e a geração de radicais livres de oxigênio são outros mecanismos envolvidos ³⁵.

O cérebro de neonatos parece apresentar menor tolerância ao evento isquêmico do que o cérebro do adulto. Diferenças nas barreiras encefálicas, na resposta inflamatória, na bioquímica do SNC e na perfusão e reperfusão vascular cerebral explicam a necessidade de estudar modelos animais específicos para o AVC neonatal ³⁶. O modelo Rice-Vanucci é o mais usado nos estudos sobre hipóxia/isquemia e AVC neonatal em animais, mas outros modelos em ratos também tem sido usados com o mesmo objetivo, mostrando respostas diferentes quando comparamos às lesões nos adultos ². A oclusão temporária experimental em ratos da artéria cerebral média leva à proliferação das células neuronais progenitoras na zona subventricular e também, à migração desses novos neuroblastos até a zona de lesão ³⁷. Os modelos experimentais acerca do assunto revelam um grande potencial de recuperação após a isquemia e visam pesquisas futuras sobre o tratamento do AVCI ³⁸.

No infarto cerebral fetal os mecanismos para a lesão parecem um pouco mais complexos já que estão na dependência de mais fatores, especialmente, os maternos ³⁹.

5. Diagnóstico

5.1 Quadro Clínico

O diagnóstico é, muitas vezes, tardio e também confundido com outras patologias neurológicas, mais comuns na prática pediátrica. Isto provavelmente se deve, entre outros

fatores, à relativa raridade do AVC na infância, que leva o médico a desconsiderar o diagnóstico em casos individuais e, ao difícil acesso a exames diagnósticos complementares por parte da população. O quadro clínico geralmente varia de acordo com a idade do paciente e o local da lesão isquêmica⁴⁰.

A apresentação clínica típica do AVC é um déficit neurológico focal prolongado de início agudo como, por exemplo, a hemiparesia⁴¹. Convulsão também pode ser a primeira manifestação, sendo bastante freqüente na infância quando comparado com adultos. Braun et al.⁴² relataram que 19 das 45 crianças do estudo com diagnóstico final de AVCI, não tiveram os sintomas iniciais do quadro atribuídos ao ictus isquêmico e que, a média do intervalo de tempo para o diagnóstico, foi de sete dias. Provavelmente, por isso, mudanças no manejo terapêutico foram feitas em 17 pacientes.

O AVC fetal fica clinicamente evidente, geralmente, entre o 4º e 12º mês de vida quando ocorre a dominância patológica de uma das mãos, decorrente de uma hemiparesia contralateral. A neuroimagem mostra uma área antiga de infarto e confirma o diagnóstico, porém não determina o tempo em que ocorreu o evento¹.

No RN o quadro clínico, na maioria, dos casos são manifestos por convulsões especialmente as crises focais. Estas são geralmente agudas e persistentes, sendo o primeiro sinal do AVCI no neonato. Letargia também pode ser manifestação como único sintoma e, dificilmente, sinais focais como hemiparesia serão detectados ao exame^{11,39,43}. Segundo Gunther et al.⁴⁴, o sintoma mais freqüente foi convulsão seguida de apnéias e hipotonia persistente.

Lactentes e crianças apresentam mais freqüentemente hemiparesia de início agudo, com ou sem crises convulsivas concomitantes^{4,45}, mostrando aos observadores dificuldade de usar a mão ou mover um dos membros inferiores. Os escolares e adolescentes, além da hemiparesia, podem apresentar alterações da fala, distúrbios visuais, cefaléia e déficits

sensoriais focais . Distonia é mais comum em crianças do que nos adultos quando a lesão é nos núcleos da base ¹¹. Ataxia e sintomas concomitantes como alteração de consciência , cefaléia, afasia e diplopia também podem fazer parte do quadro clínico ^{4,21}.

AVCI de circulação vértebro-basilar é menos freqüente que o de circulação anterior, logo, os sintomas relacionados com o território posterior são menos comuns. Cefaléia, coma, sinais cerebelares, dor na nuca, crise focal foram sintomas iniciais de uma série de casos de AVCI de circulação posterior em crianças e adolescentes ⁴⁶.

A cefaléia ocorre em cerca de metade dos casos quando a etiologia do AVCI for dissecação arterial, e se esta afetar a circulação anterior, a hemiparesia ocorre na maioria dos pacientes. Nos casos de comprometimento dos vasos posteriores, tais sintomas são menos freqüentes ⁴⁷.

No AVCH os sintomas podem ser agudos ou incidiosos, persistindo por vários dias. A cefaléia e o coma são mais intensos e há menos distonia que no AVCI. Flutuações de déficits neurológicos, papiledema e convulsões também podem fazer parte do quadro clínico ^{13,48}.

5.2 Neuroimagem

Os achados nos exames de neuroimagem, juntamente com os sinais e sintomas clínicos, constituem a base para o diagnóstico dos AVCI na infância.

A TC ainda é considerada um importante exame na avaliação inicial de pacientes com suspeita de AVC, já que é um método rápido e eficaz de excluir lesões que mimetizam clinicamente o acidente vascular, como tumores, malformações vasculares ou hematomas subdurais. Faz também, o diagnóstico diferencial entre AVCI e AVCH. No entanto, os achados tomográficos do AVCI dependem do tempo de evolução após o ictus isquêmico sendo que cerca de 60% das TC parecem normais nas primeiras horas. Há alguns sinais que podem identificar isquemia com menos de quatro horas. São eles: hiperatenuação arterial

(sinal da artéria cerebral média densa), perda do sinal da fita insular, diminuição da nitidez do núcleo lentiforme e apagamento da junção da substância branca / cinzenta ao longo do córtex⁴⁹.

O território vascular afetado é visto como uma hipodensidade envolvendo a substância branca e cinzenta cerca de vinte e quatro horas após o infarto. Inicialmente pode haver efeito de massa secundário ao edema, com exceção dos infartos pequenos, e que diminui na segunda semana. Nessa etapa pode ocorrer o chamado efeito nevoeiro, decorrente do aumento dos valores de atenuação no aspecto tomográfico, revertendo para uma densidade normal posteriormente. Durante esse período pode haver dilatação capilar e extravasamento de macrófagos que removem o material necrótico^{49,50}. A fase contrastada da TC mostra uma exacerbação da isquemia na sua fase subaguda, provavelmente secundária à quebra de barreira hemoencefálica, à hipervascularização e à perfusão luxuriante. A área hipodensa do AVCI é tipicamente em forma de cunha e nos estágios mais tardios de lesão, entre 4 e 6 semanas, ela apresenta-se melhor definida ou ainda como uma cavidade cística¹¹.

A RM é mais sensível que a TC na detecção de isquemia aguda nas 72 horas iniciais e por isso tem sido o exame de escolha para investigação do AVCI. Isso ocorre através da detecção precoce de alterações dos compartimentos de água nos tecidos cerebrais que são mudanças que acontecem no início do evento isquêmico. As seqüências de difusão na RM – *diffusion-weighted imaging (DWI)*, correspondem à representação da imagem da intensidade relativa de difusão das moléculas de água cerebrais. É um método extremamente eficaz na investigação do AVCI, podendo detectá-lo alguns minutos após o ictus e por isso parece ser superior na detecção precoce da isquemia cerebral quando comparada à TC e RM convencional ajudando também no diagnóstico diferencial com outras patologias^{51,52}. A área de tecido afetado apresenta um coeficiente de difusão diminuído secundário ao edema

citotóxico existente. Nesse local há geração de um sinal hiperintenso que pode durar de quatro a sete dias ⁴⁹.

Os achados na RM da isquemia cerebral modificam-se conforme o tempo de evolução. Na fase aguda a lesão em T1 geralmente é isoíntensa ao tecido cerebral normal. Já em T2, a lesão mostra-se hiperintensa secundária ao edema citotóxico inicial e, tardiamente, ao edema vasogênico. Usualmente essas alterações não são detectadas antes da sexta até a décima segunda hora. No estágio subagudo e nas lesões crônicas, há hipossinal em T1 e hipersinal em T2. No FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery sequence*), que é uma sequência mais pesada de T1 ou T2, o sinal do LCR e do seu fluxo (que pode gerar artefatos e dificultar a delimitação da lesão isquêmica) está com sinal diminuído ⁴⁹. RM perfusional podem demonstrar áreas de perfusão cerebral diminuída, precedendo o infarto em crianças com anemia falciforme e, juntamente com as imagens de *DWI*, são as duas técnicas de RM que mais auxiliam na investigação da fisiopatologia do AVCI na infância ^{1,53,54}.

A investigação da vascularização encefálica é de grande importância nas crianças com AVCI já que muitas vasculopatias estão associadas diretamente ao evento e podem também, aumentar sua recorrência, necessitando de tratamento específico. Anormalidades vasculares podem estar presentes em 35-50 % das crianças com infartos cerebrais dependendo do algoritmo de investigação. ARM tem sido exame importante no sentido de avaliar a vascularização encefálica de forma não invasiva no momento da própria RM convencional. No entanto, existem controvérsias quanto a sua precisa indicação, já que há limitações decorrentes da sua técnica, que avalia as imagens através do sinal de fluxo e não da anatomia vascular ⁵⁵. Em relação à angiografia contrastada, a ARM parece superestimar o diagnóstico de estenose além de não detectar lesões arteriais distais. Contudo, ARM é exame sensível o suficiente para avaliação inicial de doenças vasculares arteriais na infância ⁵⁶.

A realização da angiografia convencional é recomendada na investigação etiológica do AVCI na infância. São consideradas exceções os neonatos e os casos onde a vasculopatia for excluída^{1,57,58}. Também existe a importância da angiografia no manejo da patologia, durante o seguimento para definir condutas, especialmente na Doença de Moyamoya, dissecação arterial ou nas vasculite⁵⁹.

6. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial com outras patologias que podem mimetizar o AVCI, ou seja, que apresentam-se com quadro neurológico focal agudo, é de extrema importância.

Crise convulsiva seguida de hemiparesia pode sugerir paralisia de Todd ou até mesmo crises motoras focais inibitórias apesar desta última ser menos comum^{60,61}. Lesões cerebrais como abscesso ou tumores também podem mimetizar AVCI, assim como o AVCH. O quadro clínico e a neuroimagem da neurocisticercose podem assemelhar-se à doença cerebrovascular⁶². Encefalites virais, especialmente a herpética, podem ter no quadro clínico déficits neurológicos focais sem ter AVC como complicação. Nas doenças psiquiátricas a crise conversiva não é incomum, principalmente nas adolescentes. Enxaqueca complicada pode mimetizar AVCI apesar de ser fator de risco, mesmo que raro para o evento. Hemiplegia alternante da infância e esclerose múltipla são raras na infância mas devem fazer parte do diagnóstico diferencial do AVCI^{60,63}. A leucoencefalopatia posterior reversível (LPR) é clínica e radiologicamente semelhante à isquemia cerebral na fase aguda tornando difícil o diagnóstico num primeiro momento^{64,65} (tabela1).

Nos acidentes vasculares transitórios (AIT) não há lesões características de infarto na TC ou RM, ao contrário do AVCI, que mostra uma lesão evidente dentro das primeiras vinte e quatro horas após o evento. As convulsões estão presentes em cerca de 50 % dos casos de

AVCI na infância e, apesar de não serem diagnosticados, os acidentes vasculares transitórios podem preceder à isquemia em até um terço dos pacientes ^{1,11}.

Shellhaas et al. ⁶⁵ descreveram numa coorte de 143 pacientes casos suspeitos de AVC que em 21% dos mesmos a avaliação foi negativa para doença cerebrovascular e reforçaram a importância da neuroimagem, especialmente a RM, para o diagnóstico e manejo dos casos. Enxaqueca, doenças músculo-esqueléticas e metabólica, leucoencefalopatia posterior reversível, epilepsia, doença inflamatória, doença psiquiátrica, infecção do sistema nervoso central, intoxicação, entre outras, foram as patologias mais comuns que mimetizaram os casos de AVC.

7. Fatores de risco para o AVCI na infância

Atualmente estão descritos mais de cem fatores de risco para AVCI na infância ⁶⁶. Algumas vezes, a causa do AVC é facilmente definida, especialmente quando o paciente tem uma doença de base, como anemia falciforme ou cardiopatia congênita. A partir daí, a investigação dos fatores de risco de cada caso individual pode ficar bastante limitada por se atribuir à etiologia a um único fator ^{12,57}. Frequentemente, crianças não apresentam uma única simples causa para o evento isquêmico cerebral mas, sim, um ou mais fatores de risco, isolados ou associados, que aumentam a probabilidade da recorrência de AVCI ⁵⁷. O efeito de alguns desses fatores de risco podem ser sutis mas, quando associados, podem propiciar alterações diversas, funcionando como co-fatores e agravando o quadro clínico do paciente ^{11,66}. Por isso, os pesquisadores tem enfatizado a importância de uma investigação completa nos casos de AVCI pela diversidade dos fatores de risco, mesmo naqueles com etiologia já conhecida ⁶⁷.

Os fatores de risco diferem de maneira significativa entre adultos e crianças. O AVCI, nos adultos, deve-se, principalmente, à aterosclerose e seus fatores associados e, nas crianças,

está relacionado a eventos tromboembólicos secundários a patologias infecciosas e inflamatórias⁶⁸⁻⁷⁰. Defeitos congênitos da coagulação podem aumentar o risco de trombose, mas tendem a agir sinergicamente com outros fatores como desidratação e policitemia. Portanto, coagulopatias devem sempre ser excluídas^{21,71}.

Alterações maternas ou placentárias, no AVCI fetal e neonatal, podem contribuir para um risco maior de tromboembolismo causando danos a um cérebro ainda muito imaturo. De qualquer maneira, os fatores de risco nesta faixa etária também parecem ser multifatoriais⁷².

De Veber *et al.*²⁰ relataram, num estudo prospectivo que, 79 % das crianças pesquisadas tinham um fator de risco primário identificável. Doenças sistêmicas estão presentes em cerca de metade dos RN com AVC onde se incluem a cardiopatia, complicações perinatais, desordens protrombóticas, sepse e desidratação. Aproximadamente um quarto das crianças não apresenta fator de risco definido para o AVCI e, em igual parcela, se diagnostica doença de base¹¹.

AVC pode ser a primeira manifestação de uma patologia grave^{73,74}. A realização de uma anamnese minuciosa e exame físico completo aliadas ao quadro clínico, pode sugerir etiologias menos freqüentes. O conhecimento dos fatores de risco para o AVCI, dos mais freqüentes aos mais raros, é fundamental para o entendimento e manejo terapêutico da patologia. Os principais fatores causais ou de risco do AVCI no recém-nascido, criança e adolescente são:

Desordens Cardíacas

Doenças cardíacas, congênitas ou adquiridas, são etiologia freqüente para AVCI na infância, podendo contribuir de 10 a 50%^{2,20,57,75,76}. A cardiopatia complexa congênita é a causa identificável mais freqüente¹¹. Procedimentos cardíacos como o cateterismo ou cirurgia como a de Fontan também são fatores de risco com taxas de até 8%^{1,77,78}. Forame

oval patente, é considerado fator de risco para AVCI, especialmente em adultos jovens, e quando associado a mutações protrombóticas parece aumentar sua prevalência^{48,79, 80}.

Infecções

Infecções virais ou bacterianas, sejam sistêmicas ou do SNC, podem ter como complicação o infarto cerebral cuja origem pode ser venosa ou arterial^{3,20}. Infecções sistêmicas relacionadas ao AVCI são as causadas por micoplasma, coxsaquie B4 e A9, influenza A, varicela, HIV, parvovírus B19 e X, clamídia, entre outros¹¹.

Varicela atualmente é importante fator de risco com maior chance de recorrência para AVCI e para AIT provavelmente secundários à arteriopatia pós-infecção^{26,81-87}.

Na SIDA o AVC pode ser uma das manifestações neurológicas da patologia na infância e não raramente o primeiro sinal de doença por HIV. Há mais de uma década casos vêm sendo descritos fazendo com que a infecção por HIV seja considerada fator de risco para o AVC, sendo o infarto isquêmico o mais freqüente^{40,75,88}. Na meningoencefalite as bactérias atípicas que podem causar lesão isquêmica são a *mycobacteria tuberculosis*, *cryptococcus neoformans*, *treponema palidum*, *borrelia burgorferi* e *mycoplasma pneumoniae*²⁶.

Desordens Protrombóticas

Os defeitos de coagulação têm sido cada vez mais associados à etiopatogenia do AVCI na infância alterando a cascata normal podendo levar à trombose. Cerca de 30-40% das crianças com AVCI apresentam uma ou mais alterações que propiciam o estado pró-trombótico, sendo a maioria adquirida^{3,20,29,48,89}.

As anormalidades incluem deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III, deficiência de plasminogênio, presença de resistência à proteína C ativada (Fator V de Leiden), anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico

,deficiência de co-fator heparina II, mutação da protrombina 20210, aumento da lipoproteína (a) ^{20,39,44,90-93}.

No entanto, ainda há controvérsias sobre o assunto e os resultados das pesquisas, às vezes, são conflitantes. O momento da realização dos exames em relação ao evento agudo e a variação das taxas de normalidade quanto à idade do paciente são pontos importantes, uma vez que é necessário fazer uso apropriado de valores para cada caso ^{94,95}.

Doenças Hematológicas

A anemia falciforme é a hemoglobinopatia mais comumente associada à doença cerebrovascular na infância seja AVC ou infartos silenciosos ^{96,97}. Acredita-se que a prevalência dessas lesões seja em torno de 17-22% e que se localizem, principalmente, na substância branca profunda ^{64,97-99}.

Nos estágios mais avançados de vasculopatia há uma estreita similaridade com o padrão radiológico da doença de Moyamoya. Também há risco de hemorragia em consequência da ruptura da circulação colateral dilatada ¹⁰¹.

The Cooperative Study of Sickle Cell Disease descreveu que 11% das crianças homozigotas para hemoglobina S e 2% das heterozigotas terão um AVC até os 20 anos de idade podendo ser uma complicação catastrófica levando ao óbito crianças e adultos ¹⁰².

Hartfield *et al.* ¹⁰¹ relataram casos de AVCI cuja causa foi anemia por deficiência de ferro, apesar do mecanismo fisiopatológico não ser bem definido.

Dissecção arterial

A dissecção de artérias cervicais ou cerebrais, carótidas ou vertebrais, pode ser resultado de trauma ou, ocorrer espontaneamente sendo fator de risco importante para AVCI em crianças e adolescentes ^{45-47,76,102}.

Vasculites

Vasculite pode afetar o SNC como fenômeno isolado ou como manifestação de doença sistêmica sendo etiologia pouco comum para o AVCI em crianças. Exemplos de doenças do colágeno são o lúpus eritematoso sistêmico e a poliarterite nodosa⁴⁸.

A angeite isolada de SNC afeta somente os vasos encefálicos .Pode haver alterações tipo estenose vista na ARM ou na angiografia . O diagnóstico é feito por biópsia, no entanto, lesões vasculares segmentadas, multifocais e descontínuas podem caracterizar o quadro^{26,103}.

Doença de Moyamoya

Vasculopatia grave, progressiva e idiopática caracterizada por estenose ou até mesmo oclusão de grandes artérias cerebrais do polígono de Willis. Em resposta à estenose, ocorre formação de circulação colateral criando um aspecto de *puff of smoke* na angiografia¹¹. A Síndrome de Moyamoya, por sua vez, está relacionada a trissomia do 21, neurofibromatose, vasculopatia por irradiação e anemia falciforme^{1,94}.

Doenças Metabólicas

Hiperomocisteinemia (genótipo MTHFR T677T) predispõe ao infarto cerebral de seja de origem venosa ou arterial^{44,90,103,104}.

A hiperlipidemia deve sempre ser investigada em crianças com AVCI pela sua associação. Na síndrome de MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia , acidose láctica, e AVC recorrentes) o mecanismo para o infarto parece ser vaso-oclusivo¹¹.

Enxaqueca

Raramente em crianças a enxaqueca está associada ao AVCI e parece ocorrer especialmente na aura migranosa^{48,105}.

Tumores e câncer

Lesões expansivas do SNC estão associadas à doença cerebrovascular, principalmente, aquelas submetidas à radioterapia e portadoras de glioma de nervo óptico¹⁰⁶. Leucemias também são consideradas fator de risco para AVCI e TSV^{11,107}.

8. Manejo Diagnóstico

Na emergência, o manejo diagnóstico do AVCI inicia-se quando há suspeita de doença cerebrovascular através das manifestações clínicas e da queixa do paciente¹⁰⁸. Como já citado anteriormente, é mandatória a neuroimagem para confirmação do evento isquêmico sendo a RM, em especial a seqüência de difusão, o exame de eleição, devendo ser realizada assim que possível^{51,109}. Se não for feita RM em 48 horas a TC é o exame alternativo para avaliação inicial do paciente. Caso haja piora do nível de consciência ou deterioração do quadro clínico qualquer exame de imagem deve ser realizado com urgência¹⁰⁹. A TC ainda é considerada um exame importante no nosso meio por ser rápido e eficaz principalmente para os diagnósticos diferenciais de tumores, malformações vasculares e hematomas subdurais. Em relação à vascularização a ARM parece ser sensível o suficiente para a avaliação inicial do AVCI em crianças⁵⁶. Além disso, imagens dos vasos cervicais e do sistema arterial cerebral proximal intracraniano estão indicados na avaliação dos casos de AVCI¹¹⁰.

Exames laboratoriais gerais e específicos estão indicados para investigação da causa base do AVCI, às vezes, mesmo naqueles casos onde já existe uma etiologia definida, devido à pluralidade de fatores de risco para o AVCI na infância (tabela 2).

9. Manejo terapêutico do AVCI na infância

Ainda há uma lacuna sobre o tratamento do AVCI nos recém-nascidos, crianças e adolescentes. Tudo porque até poucas décadas AVC em crianças era uma patologia pouco

estudada e conseqüentemente excluída dos diagnósticos diferenciais e subdiagnosticada pelos médicos que atendem crianças³. Além disso, a sua baixa incidência e a dificuldade para realização de ensaios clínicos na pediatria, também contribuem para os questionamentos acerca do assunto. Crianças com AVCI são tratadas quase empiricamente, tanto na fase aguda como na prevenção de recorrências, com antitrombóticos, sejam antiplaquetários ou anticoagulantes, já que inexistem ensaios clínicos controlados, com uma única exceção que é a doença falciforme. O manejo então é baseado em evidências e no tratamento do AVCI em adultos, o não é adequado já que existem diferenças maturacionais neurológicas e vasculares e dos sistemas de coagulação. Somado a isso e muito provavelmente por tais discrepâncias, os mecanismos do AVCI são muito diversos entre crianças e adultos¹¹⁰. Um sumário do manejo terapêutico geral do AVCI na infância está descrito na tabela 3.

No manejo da fase aguda do AVCI em crianças o sugere-se:

1) Medidas gerais: manutenção da temperatura dentro dos limites normais, manutenção da saturação de oxigênio (O₂) dentro dos limites normais (não usar O₂ na ausência de hipoxemia), controlar a glicemia e tratar a desidratação e anemia. Se edema cerebral tratar com medidas gerais e se crises convulsivas prevenir com antiepilépticos^{108,111}.

Por tudo isso é necessário o controle dos sinais vitais e do nível de consciência do paciente sendo então, ideal a internação numa Unidade Tratamento Intensivo num hospital de nível terciário para melhor avaliação e atendimento multidisciplinares.

2) Medidas específicas: dois *guidelines*, o *Paediatric Stroke Working Group* e o *Antithrombotic therapy in children* da revista *Chest*, ambos de 2004, citam o tratamento do AVCI na infância. Ambos concordam que, na anemia falciforme e AVCI, deve-se iniciar e manter a terapia transfusional visando reduzir a proporção de hemoglobina S para 30% e que, no AVCI secundário à dissecação ou cardioembolismo devemos tratar com anticoagulante, seja warfarin ou heparina de baixo peso molecular no período de 3-6 meses. Porém discordam no

manejo agudo, um indicando uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e outro anticoagulação (heparina não fracionada ou de baixo peso molecular) por 5-7 dias pelo menos. O uso de trombolíticos não é recomendado.

Na prevenção de recorrência o AAS é o fármaco de escolha para os AVCI em geral e nas vasculopatias; na dissecação a opção é anticoagulação bem como no embolismo cardiogênico¹⁰⁹. Clopidogrel pode ser alternativa quando há intolerância ao AAS¹¹².

Neste ano surgiram novas publicações. Uma nova edição da *Antithrombotic therapy in neonates and children* da revista *Chest* recomenda nos casos de AVCI sem doença falciforme, iniciar na fase aguda, com heparina convencional ou de baixo peso molecular ou AAS até excluir os diagnósticos de dissecação ou embolismo, diferindo da sua edição anterior que não recomendava o AAS como escolha. Em relação ao AVCI neonatal no seu primeiro episódio não é recomendado antitrombótico, exceto se houver cardioembolismo. Outra publicação intitulada *Management of stroke in infants and children* publicada na *Stroke*, recomenda para o AVCI perinatal, anticoagulação somente em casos extremos onde há doença protrombótica grave ou evidência de múltiplos trombos. Além disso, os autores recomendam, baseados em evidências, tratamento preventivo na anemia falciforme, doença de moyamoya, dissecação arterial e embolismo cardíaco mas pouco falam sobre o manejo agudo enfatizando o tratamento a longo prazo.

Como já citado anteriormente, está claro o benefício da exsanguineotransfusão (superior à transfusão simples) na fase aguda do AVCI e anemia falciforme para prevenção de um novo evento^{113,114,115}.

Na prática neurológica a indicação de um ou outro tratamento para o AVCI na infância deve, além de ser baseado em evidências conforme os *guidelines* mais atuais, ter a flexibilidade de avaliar e cada caso conforme a etiologia e os fatores de risco de cada paciente.

CONCLUSÃO

Felizmente, AVC na infância, tem sido cada vez mais tema de questionamentos e pesquisas na literatura mundial. No entanto, a baixa incidência dificulta o planejamento de ensaios clínicos controlados para definir seu manejo agudo e profilático. Além disso, as diferenças dentro da própria população pediátrica, desde o RN até o adolescente, das causas, manifestações clínicas e dos sistemas maturacionais e da coagulação, limitam ainda mais o trabalho para futuras pesquisas. A ampla investigação dos fatores de risco e a individualização de cada caso no tratamento para o AVCI na infância são pontos importantes sobre um tema que ainda há muito que pesquisar.

Tabela 1

Diagnósticos diferenciais do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na infância

Epilepsia

Paralisia de Todd

Crise motora focal inibitória

Acidente vascular cerebral hemorrágico

Infecção

Abscesso cerebral

Encefalite viral

Cerebelite

Neurocisticercose

Enxaqueca complicada

Tumor cerebral

Psicogênico

Anormalidades músculo-esqueléticas

Doença desmielinizante

Encefalomielite aguda disseminada

Esclerose múltipla

Leucoencefalopatia posterior reversível

Hemiplegia alternante da infância

Intoxicação

Tabela 2

Abordagem diagnóstica no AVCI em crianças e adolescentes	
Neuroimagem	Exames específicos
Ressonância magnética /difusão	Eletroforese de hemoglobina
Tomografia computadorizada	Perfil lipídico
Angioressonância magnética	Fator anti-nuclear
Arteriografia	Anticoagulante lúpico
<i>Ecodoppler</i> cervical /carótidas	Anticorpos anticardiolipina
	Antitrombina III
Exames gerais	Proteína C
Hemograma	Proteína S
Plaquetas, TP, TTPA	Resistência a proteína C
Eletrólitos	Fator V Leiden (mutação)
Glicemia	Mutação protrombina 20210
Função hepática	Lipoproteína (a)
Função renal	Avaliação genética
EQU/ urocultura	
RX tórax	
ECG/ Ecocardiograma	
Líquor	
<i>Screening</i> para drogas	

Tabela 3

Manejo da criança com Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)

Terapia Antitrombótica

Ácido acetilsalisílico: 1-5 mg/kg/dia; via oral

Heparina convencional: dose de ataque 75 U/kg durante 10 min
manutenção < 1 ano 28 U/kg/h ; >1 ano 20 U/kg/h
ajustes conforme TTPA *

Heparina de baixo peso molecular: Reviparina, Enoxaparina, Dalteparina, Tinzaparina

Enoxaparina	dose inicial	< 2 meses	1,5
mg/kg/h		>2 meses	1,0
12/12 h			
	manutenção	< 2 meses	0,75
		>2 meses	0,5

Warfarin: dose inicial de 0,2 mg/kg, via oral; ajustes diários conforme INR**

Clopidogrel: 1 mg/kg/dia, via oral

Terapia Não Antitrombótica

Medidas de suporte na fase aguda

- Controle dos sinais vitais e do nível de consciência
- Controle da glicemia e oxigenação
- Tratar desidratação e anemia
- Antiepilético se crise convulsiva

Tratamento específico conforme doença associada

Terapia transfusional (anemia falciforme)

Tratamento neurocirúrgico

- Hipertensão intracraniana refratária com piora clínica
- Hematomas associados ao AVCI
- Derivações e *shunts*
- Cirurgia para revascularização (Moyamoya)

Reabilitação

Suporte multidisciplinar

* TTPA significa tempo de protrombina ativado

** INR significa *international normalized ratio*

REFERÊNCIAS

1. DeVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:133-8.
2. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002;109:116-23.
3. Ranzan J, Rotta NT. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:618-25.
4. De Schryver ELLM, Kapelle LJ, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long term follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:313-8.
5. Ganesan V, Hogan A, Shack N, et al. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:455-61.
6. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CMT. Cerebral infarction in the newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr*. 2000;137:351-5
7. Golomb MR, Garg BP, Sha C, et al. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol*. 2008;23:9-86.
8. Sträter R, Becker S, Von Eckarstein, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood- a 5-year follow-up study. *The Lancet*. 2002;360:1540-5.
9. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2003;34:2887-92. Epub 2003 Nov 20.
10. World Health Organization. Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification. Geneva: WHO, Offset Publication No. 43, 1978.

11. deVeber G. Cerebrovascular disease in children. In Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Neurology Principles and Practice*. 3rd ed. St Louis: Ed. Mosby; 1999:1099-1124.
12. Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000;54:371-8.
13. Giroud M, Lemesle M, Maidinier G, et al. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:401-6.
14. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology*. 2004;3:150-8.
15. Ozduman K, Pober BR, Barnes P, et al. Fetal stroke. *Pediatr Neurol*. 2004. 30:151-62.
16. Cardo E, Juan M. Prenatal cerebrovascular accidents: their incidence, pathogenesis and risk factors. *Rev Neurol*. 2006;43 Suppl 1:S121-7.
17. Williams AN. Winner of the young physician's section of the Gowers' prize 2000. Too good to be true? Thomas Willis- neonatal convulsions, childhood stroke and infanticide in seventeenth century England. *Seizure*. 2001;10:471-83.
18. Osler W. The cerebral palsies of children. Oxford: Mac Keith Press, Blackwell Scientific Publications, 1987.
19. Freud S. Infantile cerebral paralysis. Coral Gables, Florida: University of Miami Press, 1968.
20. deVeber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol*. 1998;55:1539-43.
21. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol*. 1999;56:967-71.
22. Kuhle S, Mitchell L, Andrew M, et al. Urgent clinical challenges in children with ischemic stroke: analysis of 1065 patients from the 1-800-NO-CLOTS Pediatric Stroke Telephone Consultation Service. *Stroke*. 2006;37:116-22.
23. Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, et al. Deaths from stroke in US children, 1979

- to 1998. *Neurology*. 2002;59:34-9.
24. Murphy S. Deaths: Final Data for 1998. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2000.
 25. Steilinin M, Pfister I, Pavlovic J, et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics*. 2005;36:90-7.
 26. Takeoka M, Takahashi T. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system and stroke in childhood. *Neurology*. 2002;15:159-64.
 27. de Veber G, Adams M, Andrew M, et al. Canadian pediatric ischemic stroke registry (analysis III). *Can J Neurol Sci*. 1995;22(Suppl 1):S21-4.
 28. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke*. 2005;36:1825.
 29. Jalon EC, Marfà MP, Iriberrí RA, et al. Propuesta de protocolo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la infancia. *An Esp Pediatr*. 2000;52:435-42.
 30. Matta AP, Galvão KR, Oliveira BS. Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation and neuroimaging findings in a case series study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(2A):181-5. Epub 2006 Jun 9.
 31. Aydinli N, Tatli B, Caliskan M, et al. Stroke in childhood: experience in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr*. 2006;52:158-62.
 32. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:129-38.
 33. Fullerton H, Lynch JK, deVeber G. The call multicenter studies of pediatric stroke. *Stroke*. 2006;37:330-1. Epub 2005 Dec 22.
 34. Machado A. Vascularização do sistema nervosa central e barreiras encefálicas. In Machado A. *Neuroanatomia funcional*. 2ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2002. 87-99.

35. Johnston MV, Trescher WH, Taylor GA. Hypoxic and ischemic central nervous system disorders in infants and children. *Adv Pediatr.* 1995;42:1-45.
36. Yager JJ, Thornhill JA. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage. *Neurosci Biobehav.* 1997;21:167-74.
37. Arvidsson A, Collin T, Kirk D, et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002;8:963-70.
38. Nadareishvili Z, Hallenbeck J. Neuronal regeneration after stroke. *N Engl J Med.* 2003;348:2355-6.
39. Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *Clin Perinatol.* 2002;29:693-724.
40. Lynch JK, Han CJ. Pediatric stroke: what do we know and what do we need to know? *Semin Neurol.* 2005;25:410-23.
41. Rotta NT, Silva AR, Silva FLF, et al. Cerebrovascular disease in pediatric patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:959-63.
42. Braun KPJ, Rafay MF, Uiterwaal CSPM, et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke.* 2007;38:298-302.
43. Moura-Ribeiro MV, Ferreira LS, Montenegro MA, et al. Doença cerebrovascular na infância: II Aspectos clínicos em 42 casos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(3A):594-8.
44. Günther G, Junker R, Sträter R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates. Role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke.* 2000;31:2437-41.
45. Kieslich M, Fiedler A, Heller C, et al. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;731:13-6.
46. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, et al. Posterior circulation stroke in childhood. Risk

- factors and recurrence. *Neurology*. 2002;59:1552-6.
47. Fullerton HJ, Johnston C, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology*. 2001;57:1155-60.
 48. Martin PJ, Enevoldson TP, Humphrey PRD. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J*. 1997;73:8-16.
 49. Grunwald I, Reith W. Non-traumatic neurological emergencies: imaging of cerebral ischemia. *Eur Radiol*. 2002;12:1631-47.
 50. Vries LS, Dubowitz LMS, Dusowitz V, Pennock FM. Cerebral artery infarction. A Colour Atlas of Brain Disorders in the Newborn. London: Wolf Medical Publications Ltd; 1990:135-143.
 51. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, et al. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002;224:353-60.
 52. Haykin ME, Gorman M, van Hoff J, et al. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol*. 2006;76:153-7.
 53. Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke. *J Child Neurol*. 2000;15:279-83.
 54. Khanna PC, Lath C, Gadewar SB, Patkar DP. Role of magnetic resonance perfusion studies in moyamoya disease. *Neurol India*. 2004;52:238-40.
 55. Husson B, Lasjaunias P. Radiological approach to disorders of arterial brain vessels associated with childhood arterial stroke -a comparison between MRA and contrast angiography. *Pediatr Radiol*. 2004;34:10-5.
 56. Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, et al. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke*. 2002;33:1280-5.

57. Roach ES, deVeber G, Kirkham FJ. Knowledge of consequences: understanding stroke in children. *J Child Neurol.* 2000;15:277-8.
58. Kobayashi K, Yosuioka M, Yamakawa M, et al. Reversible vascular changes in children with cerebral infarction. *J Child Neurol.* 2002;17:61-3.
59. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 1999;20:38-42.
60. Abram HS. Childhood strokes: evaluation and management. Available at: <http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/1998journals/november98/childhoodstrokes.htm>. Accessed: 10/6/2008
61. Bussière M, Pelz D, Reid RH, Young GB. Prolonged deficits after focal inhibitory seizures. *Neurocrit Care.* 2005;2:29-37.
62. Wraige E, Graham J, Robb SA, Jan W. Neurocysticercosis masquerading as a cerebral infarct. *J Child Neurol.* 2003;18:298-300.
63. Bourgerois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr.* 1993;122:673-9.
64. Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood.* 2003;101:415-9.
65. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, et al. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics.* 2006;118:704-9.
66. Cardo E, Monros E, Colome C, et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol.* 2000;15:295-8.
67. Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Current Pediatrics* 1994;4:208-15.
68. Williams LS, Garg BP, Cohen M, et al. Subtypes of ischemic stroke in children and

- young adults. *Neurology*. 1997;49:1541-5.
69. Herguner MO, Incecik F, Elkay M, et al. Evaluation of 39 children with stroke regarding etiologic risk factors and treatment. *Turk J Pediatr*. 2005;47:116-9.
70. Jordan LC. Stroke in childhood. *Neurologist*. 2006;12:94-102.
71. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol*. 2001;16:574-80.
72. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res*. 2006;118:3-12.
73. Rotta NT, Silva C, Ohlweiler L, et al. Manifestaciones neurológicas del SIDA en la infancia. *Rev Neurol*. 1999;29:319-22.
74. Visudtibhan A, Visudhiphan P, Chiemchanya S. Stroke and seizures as the presenting signs of pediatric HIV infection. *Pediatr Neurol*. 1999;20:53-6.
75. Chabrier S, Husson B, Lasajaunias P, et al. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol*. 2000;15:290-4.
76. Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, et al. The recurrence risk of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Pract*. 2004;13:153-8.
77. Day RW, Boyer RS, Tait VF, Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol*. 1995;16:270-5.
78. Cupido C, de Veber G, Adams M. A prospective clinical study of congenital heart disease in pediatric stroke. *Ann Neurol*. 1996;40:48.
79. Noser EA, Felberg RA, Alexandrov AV. Thrombolytic therapy in an adolescent ischemic stroke. *J Child Neurol*. 2001;16:286-8.
80. Botto N, Spadoni I, Giusti S, et al. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke*. 2007;38:2070-3.

81. Sèbire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case control study. *Ann Neurol.* 1999;45:679-80.
82. Moriuchi H, Rodriguez W. Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:648-53.
83. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke.* 2001;32:1257-62.
84. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:770-80.
85. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology.* 2005;64:660-3.
86. Aydin K, Sert A, Ati GE, Kiresi DA. Acute childhood hemiplegia associated with chickenpox and elevated anticardiolipin antibody. *J Child Neurol.* 2006;21:890-3.
87. Tiah AL, Phelan E, McMenemy J, Webb D. Childhood stroke following varicella infection. *Ir Med J.* 2004;97:120-1.
88. Park YD, Belman AL, Kim TS, et al. Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol.* 1990;28:3003-11.
89. Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res.* 2006;118:67-74.
90. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein(a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999;94:3678-82.
91. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, et al. Factor V leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke.* 2000;31:1283-8.

92. Golomb MR, Mac Gregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol.* 2001;50:163-8.
93. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, et al. Arterial ischemic stroke in childhood: a role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol.* 2002;15:139-44.
94. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, et al. Inherited prothrombotic states and ischemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:508-11.
95. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2003;53:167-73.
96. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Stroke in children and sickle-cell disease. *Neurology.* 1998;51:169-76.
97. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood.* 2002;99:3014-8.
98. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, et al. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology.* 2001;56:1109-11.
99. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol.* 2001;58:565-8.
100. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91:288-94.
101. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol.* 1997;16:50-3.
102. Camacho A, Villarejo A, de Aragon AM, et al. Spontaneous carotid and vertebral artery dissection in children. *Pediatr Neurol.* 2001;25:250-3.
103. Lanthier S, Lindsay S, Mitchel L. Anticardiolipin antibodies are associated with cardioembolic stroke but do not predict recurrent cerebral ischemia in children. *Neurology.* 2001;56(3):A11.

104. Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, et al. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr*. 2002;141:429-31.
105. Santiago R, Dominguez M, Campos Castello J. Cerebral infarct in childhood as a complication of migraine with aura. *Rev Neurol*. 2001;33:1143-8.
106. Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, et al. Nonoperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer*. 2002;94:1094-101.
107. Santoro N, Giordano P, Del Vecchio GC, et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:153-7.
108. Rotta NT, Ranzan J. Acidente vascular cerebral. In: Rotta NT, Ohlweiler L, Riesgo RS. Rotinas em Neuropediatria. Porto Alegre: Ed. Artmed; 2005:123-130.
109. Paediatric Stroke Working Group, Royal College of Physicians of London. Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis management and rehabilitation. Available at: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf. Accessed: 15/4/2008
110. DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for pediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol*. 2005;4:432-6.
111. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39:2644-91. Epub 2008 Jul 17.
112. Soman T, Rafay M, Hune S, et al. The risks and the safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:1120-2.
113. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler

- ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998;339:5-11.
114. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005;353:2769-78.
115. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion or first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2006;149:710-2.

Tabela 1

Diagnósticos diferenciais do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na infância

Epilepsia

Paralisia de Todd

Crise motora focal inibitória

Acidente vascular cerebral hemorrágico

Infecção

Abscesso cerebral

Encefalite viral

Cerebelite

Neurocisticercose

Enxaqueca complicada

Tumor cerebral

Psicogênico

Anormalidades músculo-esqueléticas

Doença desmielinizante

Encefalomielite aguda disseminada

Esclerose múltipla

Leucoencefalopatia posterior reversível

Hemiplegia alternante da infância

Intoxicação

Tabela 2

Abordagem diagnóstica no AVCI em crianças e adolescentes	
Neuroimagem	Exames específicos
Ressonância magnética /difusão	Eletroforese de hemoglobina
Tomografia computadorizada	Perfil lipídico
Angioressonância magnética	Fator anti-nuclear
Arteriografia	Anticoagulante lúpico
<i>Ecodoppler cervical /carótidas</i>	Anticorpos anticardiolipina
	Antitrombina III
Exames gerais	Proteína C
Hemograma	Proteína S
Plaquetas, TP, TTPA	Resistência a proteína C
Eletrólitos	Fator V Leiden (mutação)
Glicemia	Mutação protrombina 20210
Função hepática	Lipoproteína (a)
Função renal	Avaliação genética
EQU/ urocultura	
RX tórax	
ECG/ Ecocardiograma	
Líquor	
<i>Screening para drogas</i>	

Tabela 3

Manejo da criança com Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)

Terapia Antitrombótica

Ácido acetilsalisílico: 1-5 mg/kg/dia; via oral

Heparina convencional: dose de ataque 75 U/kg durante 10 min
manutenção < 1 ano 28 U/kg/h ; >1 ano 20 U/kg/h
ajustes conforme TTPA *

Heparina de baixo peso molecular: Reviparina, Enoxaparina, Dalteparina, Tinzaparina

Enoxaparina	dose inicial	< 2 meses	1,5
mg/kg/h		>2 meses	1,0
12/12 h			
	manutenção	< 2 meses	0,75
		>2 meses	0,5

Warfarin: dose inicial de 0,2 mg/kg, via oral; ajustes diários conforme INR**

Clopidogrel: 1 mg/kg/dia, via oral

Terapia Não Antitrombótica

Medidas de suporte na fase aguda

- Controle dos sinais vitais e do nível de consciência
- Controle da glicemia e oxigenação
- Tratar desidratação e anemia
- Antiepilético se crise convulsiva

Tratamento específico conforme doença associada

Terapia transfusional (anemia falciforme)

Tratamento neurocirúrgico

- Hipertensão intracraniana refratária com piora clínica
- Hematomas associados ao AVCI
- Derivações e *shunts*
- Cirurgia para revascularização (Moyamoya)

Reabilitação

Suporte multidisciplinar

* TTPA significa tempo de protrombina ativado

** INR significa *international normalized ratio*

**7.4 ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD:
RELEVANCE AND TOPICS
INVESTIGATED IN THE LAST
DECADES**

**ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD: RELEVANCE AND TOPICS
INVESTIGATED IN THE LAST DECADES**

Josiane Ranzan,¹ Newra Tellechea Rotta,² Lygia Ohlweiler³

¹ Masters degree. Child neurologist, Department of Pediatric Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

² PhD. Professor of Neurology, Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

³ PhD. Child neurologist, Department of Pediatric Neurology, HCPA. Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Josiane Ranzan

Av. Guaíba, 2074, Vila Assunção

CEP 91900-420 – Porto Alegre, RS – Brazil

Tel: +55-51-3395-5185

Fax: +55-51-3395-5185

E-mail: josiranzan@terra.com.br

ABSTRACT

This study reviews international literature on ischemic stroke (IS) in childhood to draw an overall view of this disease and its management, particularly in its acute phase. Literature was reviewed by selecting international and Brazilian studies to ensure diversity of the information provided. The physiopathology of childhood IS is still unclear, and its risk factors are multiple. Guidelines published in 2004 and 2008 were compared and suggested treatments were briefly and objectively discussed. Several studies have been conducted to investigate it, but no general consensus or uniform treatment has been described available, particular for its acute emergency management, probably due to the scarcity of clinical trials. However, clear efforts have been made by researchers in the attempt to define how to manage children with IS optimally.

Keywords: Stroke, childhood, risk factors, management.

INTRODUCTION

Ischemic stroke (IS), the most common childhood cerebrovascular disorder, has been the focus of several international studies in the last decade.¹ It affects from 2 to 13/100,000 children and adolescents up to 18 years of age and 1/400 live births per year, and advances in neuroimaging have improved our ability to diagnose it.² Studied for only a few decades, it has been included in pediatric differential diagnoses only recently. As it has probably always existed, it was certainly underdiagnosed in the past.³

Its etiology is multifactorial and new risk factors for IS pathogenesis have been described. Cardiopathies, sickle cell anemia, thrombophilia and varicella are common causes.¹ The prognosis of IS in children and adolescents seems to vary according to the population under study and the methods used in each study. Outcomes seem to be associated with the

primary cause of the disease and its severity. The prognosis is usually good for most patients when no severe disease is associated. However, all will require special schooling and use of medication.⁴ Some studies reported that over 50% of the patients have some type of motor or cognitive sequelae.⁵⁻⁷ Recurrence depends on age and risk factors, and mortality rates range from 5 to 10%.^{2,8,9}

1. Definition

The World Health Organization¹⁰ defined stroke as a clinical syndrome in which there are acute signs of focal or global neurological dysfunction for longer than 24 hours. It may lead to death and its only cause is vascular. Strokes may also be defined as the “sudden occlusion or rupture of cerebral vessels, either arteries or veins, that may lead to focal lesions and clinical neurological deficits.”^{11,12} It may be either hemorrhagic or ischemic; if ischemic, brain damage is defined as an acute neurological dysfunction in a carotid or vertebrobasilar arterial territory that lasts longer than 24 hours and is associated with neuroimaging changes compatible with ischemia.¹³

Strokes are classified according to age into perinatal, when the cerebrovascular event occurs between 28 weeks gestation and 28 days after birth, and childhood, when it occurs between 30 days and 18 years of age.^{2,14} Fetal strokes have been defined by some authors as those that occur anytime between 14 weeks gestation and the beginning of labor, and which may be a result of ischemic, thrombotic or hemorrhagic lesions.^{15, 16}

2. History

In the 17th Century, Thomas Willis described postmortem findings of congenital cerebral hemorrhage in a case of neonatal seizures, the first pathological report of cerebrovascular disease in infancy.¹⁷ William Osler, in 1862, described 15 cases of children

with congenital hemiparesis.¹⁸ A few years later, Sigmund Freud added 61 similar cases to those previously described; no patients had any trauma or infection that would explain their motor deficit.¹⁹ In 1865, Freud published his monograph *Infantile Cerebral Palsy*, in which he analyzed the vascular origin of cerebral lesions, among other causes. He described *special vascular factors*, which are currently used to partly explain the pathogenesis of cerebrovascular disease in childhood and adolescence.

In the middle of the 20th Century, neuroimaging and neuropathology advances were used to describe the etiology of hemiplegia in children. Studies assigned it to occlusion of large and small brain vessels, which causes strokes, as well as to other previously known causes, such as infections, tumors and vascular malformations. Epidemiological studies have reported increases in the incidence of stroke in childhood and confirmed well-defined risk factors². Recently, prothrombotic factors have been shown to be likely to explain several cases of IS in children and adolescents and to increase the risk of recurrence.^{20, 21}

3. Epidemiology

Until recently, childhood strokes were classified as rare events whose physiopathology, progression and treatment were not well defined. In the last two decades, incidence rates increased, primarily owing to advances in neuroimaging methods, such as computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic angiography (MRA), as well as to the easier access of the population to these diagnostic examinations.^{11, 22} Imaging studies are not invasive, and their sensitivity has increased with the technological development of units and the reduction of costs for patients and institutions. They may provide a more accurate definition of cerebrovascular changes because of their sophisticated technological resources, and diagnoses may be more easily made. The increase of the number of IS cases may also be assigned to decreases in mortality rates and increases in survival of

patients with pathologies that may cause or are associated with stroke, such as congenital cardiopathies, prematurity, and sickle cell anemia.²³

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, together with the Office of Rare Diseases, held an international meeting to discuss stroke in newborns (NB) and children in Maryland in 2002. Cerebrovascular disorders were described as among the ten main causes of death in childhood, with higher rates in the first year of life.²⁴ In the United States, the mortality due to stroke was 7.8/100,000 infants in 1998.²

Studies have shown that deaths are more frequent among boys and in cases of hemorrhagic stroke.^{2,23} The current US mortality rate is 0.6/100,000 children, and previous studies reported 7 to 28% mortality rates. Improvements in healthcare for critically ill children may have contributed to this decline in mortality. Advances in the treatment of risk factors may very likely have an effect size that justifies decreases in mortality, as the etiology of cerebrovascular disease in childhood is varied and multifactorial. Steinlin et al.²⁵ conducted a study using neonatal and adolescent data for three years of the Swiss Neuropediatric Stroke Registry, and found a 6% mortality rate when IS and sinovenous thrombosis were included.

Incidence rates range from 3 to 8 cases/100,000 children/year, and the highest rate is found in Dijon, France.^{11,23} The first population-based study about childhood stroke was conducted in the 1970s; it found an incidence of 2.5/100,000 children for all types of stroke. IS is more frequent than hemorrhagic stroke.²⁶ DeVeber et al.²⁷ reported an IS incidence of 1.2/100,000; another study found 2.7/100,000/year². DeVeber studied the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry and found that the incidence of IS is 3.3/100,000 children/year and that it is more frequent (7.8/100,000) than hemorrhagic episodes (2.9/100,000). The incidence of stroke was greater among boys, at a 1.5:1 ratio.^{1,12}

Newborns have the greatest risk of IS when compared with other age groups. Incidence may reach 28/100,000 cases/live births.¹³ Two studies in Canada found that term NB

accounted for one fourth of the cases of stroke in infancy; another study found that 12% of infants older than 31 weeks who had neonatal seizures also had underlying cerebral infarcts. Neonatal strokes are diagnosed in about 1/4000 live births and are the most common type of IS.²

The Brain Attack Surveillance Program, in Corpus Christi, evaluated a community of Mexicans and white, non-Hispanic Americans and found an incidence of childhood stroke of 4.3/100,000 inhabitants/year. Hemorrhagic strokes were predominant, probably as a result of IS transformation according to the authors.²⁸ Most studies, however, suggest a greater incidence of IS than of hemorrhagic stroke.²⁹⁻³²

The International Pediatric Stroke Study (IPSS), created in 2002, designed a multicenter prospective study of a registry of children with stroke. Its main purpose was to define predictive factors of stroke recurrence and later investigate preventive treatments for this vascular disorder. Since the beginning of its activities, IPSS has gone from 9 to 17 centers in 17 countries, 76 investigators and over 500 patients.³³

Kuhle et al.²² analyzed 1065 NB, children and adolescents with stroke and sinovenous disorders using data from a free phone consultation service, in which data were stored and provided to neuropsychiatrists and hematologists. Most calls (76%) were from the US, 63.7% of the cases were IS, and mean age at IS was 6.3 years.

4. Physiopathology

Vascularization of the central nervous system provides blood supplies for optimal neuronal functioning, from the most primitive to the most sophisticated activity. The circle of Willis, the cerebral arterial system and the superficial and deep venous systems, together with the dural sinuses, form the cerebral venous system.

Cerebral blood flow (CBF) may be defined as directly proportional to the difference between arterial blood pressure (ABP) and venous blood pressure (VBP), and inversely proportional to cerebrovascular resistance (CVR). As cerebral venous pressure does not vary much, CBF may be said to be a function of mean ABP, intracranial pressure (ICP) and vascular resistance, and that it is associated with patient age. Cerebrovascular resistance is primarily associated with ICP, conditions of the vascular wall, blood viscosity and cerebral vessel caliber.³⁴

In adults, CBF is 50 ml/100 mg of cerebral tissue/minute. In children younger than 3 years of age, this value ranges from 30 to 50 ml/mg of cerebral tissue/minute, and in children 3 to 10 years old, such values increase substantially and reach about 100 ml/mg/min. An important increase in blood flow is also seen in NB, but these levels go down to adult values by the end of adolescence.¹¹

IS genesis may be associated with the etiology of the event that leads to the ischemic vascular ictus. Thrombosis of cerebral arteries may result from primary vascular disorders or from an acquired or congenital prethrombotic disorder. The determination of IS mechanisms in childhood demands extensive investigations and knowledge of etiological factors. Possible mechanisms described so far and involved in the genesis of IS in childhood are:^{2,26}

- Thromboembolism of intracranial or extracranial vessels, or vessels coming from the heart, caused by cardiovascular disorders;
- Inflammatory changes that affect central nervous system (CNS) vessels directly; arteriopathy may be classified as acute, transient or progressive;
- Hematological disorders that lead to hypercoagulable states.

Structural changes of the cardiovascular system may be the source of emboli. The presence of intermittent right-to-left shunt with atrial-septal defects, patent oval foramen and postoperative residual shunts (Fontan operation) may also be mechanisms of IS. The shunt

creates a pathway for paradoxical embolism, which may reach the venous system and the cerebral circulation. However, a primary cardiac disease is not always present in the case of IS in children with cardiogenic thromboembolism.²

Animal models provided explanations about the cascade of events in IS. Neuronal death is a consequence of a series of neurotoxic biochemical events that last from hours to days after the lesion. For example, superactivation of neuronal receptors such as N-methyl-D-aspartate (NMDA) leads to cell death and self-destruction. The depletion of adenosine triphosphate, the excessive inflow of calcium into the neuron and the generation of free oxygen radicals are other mechanisms involved.³⁵

The neonatal brain is less tolerant of ischemic lesions than the adult brain. Differences in encephalic barriers, inflammatory response, CNS biochemistry, and cerebral vascular perfusion and reperfusion justify the need to study specific animal models for neonatal stroke.³⁶ The Rice-Vanucci models are the most frequent in studies about hypoxia, ischemia and neonatal stroke in animals, but other rat models have also been used for that same purpose. They yielded different responses when compared with lesions in human adults.² Experimental temporary occlusion of the middle cerebral artery in rats leads to the proliferation of progenitor neuronal cells in the subventricular zone and the migration of new neuroblasts to the area of the lesion.³⁷ Experimental models revealed a great potential for recovery after ischemia and suggest future IS treatments.³⁸

In fetal cerebral infarction, the mechanisms of IS seem to be somewhat more complex because they depend on a larger number of factors, particularly maternal factors.³⁹

5. Diagnosis

5.1 Clinical presentation

Diagnosis is often late and confused with other neurological pathologies that are more common in pediatric practice. This may be explained by the relative rarity of childhood stroke, the fact that physicians may not suspect this diagnosis in individual cases, and that part of the population does not have access to diagnostic studies. Clinical presentation varies according to patient age and ischemic lesion location.⁴⁰

A typical clinical presentation in cases of stroke is a prolonged focal neurological deficit of acute onset, such as hemiparesis.⁴¹ Seizures may also be the first sign, and are more frequent in children than in adults. Braun et al.⁴² reported that 19 of the 45 children with a final diagnosis of IS did not have initial symptoms of ischemic ictus, and that mean time to diagnosis was seven days, which may have been the cause of changes in the treatment of 17 patients.

Fetal stroke is clinically evident between the 4th and 12th month of life when the pathologic dominance of one of the hands is seen to be due to contralateral hemiparesis. Neuroimaging may show an area of old infarction and confirm the diagnosis, but it does not establish the time when the lesion occurred.¹

The clinical presentation of most NB includes seizures, particular focal events. They are usually acute, persistent, and the first sign of IS in neonates. Lethargy may also be the only symptom. Rarely are focal signs, such as hemiparesis, detected during examination.^{11,39,43} According to Gunther et al.⁴⁴, the most frequent symptoms are seizure followed by apnea and persistent hypotonia.

Acute onset hemiparesis is more frequent in infants and children, with or without concurrent seizures^{4,45} they may show difficult in using the hand or moving one of the lower extremities. School children and adolescents, in addition to hemiparesis, may show changes in

speech, visual disorders, headaches and focal sensorial deficits. Dystonia is more common in children than in adults when the lesion affects the basal ganglia.¹¹ Ataxia and concurrent symptoms, such as consciousness changes, headache, aphasia and diplopia, may also be part of the clinical presentation.^{4,21}

IS of the vertebrobasilar circulation is less frequent than that of anterior circulation; therefore, symptoms associated with the posterior territory are less common. Headache, coma, cerebellar signs, skull base pain and focal seizures were initial symptoms found in a series of cases of IS of posterior circulation in children and adolescents.⁴⁶

Headache is found in about half of the cases when the IS etiology is arterial dissection; when it affects anterior circulation, most patients have hemiparesis. In cases when the posterior vessels are affected, such symptoms are less frequent.⁴⁷

In hemorrhagic strokes (HS), symptoms may be acute or insidious and may persist for several days. Headache and coma are more intense and there is less dystonia than in IS. Fluctuation of neurological deficits, papilledema and seizures may also be seen at clinical presentation.^{13,48}

5.2 Neuroimaging

Neuroimaging findings, together with clinical signs and symptoms, are the basis for the diagnosis of IS in childhood.

The initial evaluation of patients with suggestive signs and symptoms should include CT studies. It is a rapid and efficient method to rule out lesions that clinically mimic strokes, such as tumors, vascular malformations or subdural hematomas. CT may also establish the differential diagnosis between IS and HS. However, CT findings of IS depend on the progression time after ischemic ictus, and about 60% of CT scans show normal findings in the first hours. Some signs may suggest ischemia at less than four hours: hyperdensity (dense

middle cerebral artery), insular ribbon sign, obscuration of lentiform nucleus, and loss of white-gray matter differentiation along the cortex.⁴⁹

About 24 hours after infarction, the affected vascular territory is a hypodense area surrounding white and gray matter. Mass effect secondary to edema may be seen initially, except in smaller infarctions, but decreases in the second week, when the so-called *fog effect* may be seen. It is caused by the increase in the values of attenuation that reverses to normal density later. During this time, there may be capillary dilation, macrophage extravasation, and removal of necrotic material.^{49,50} Contrast CT scans show an ischemic exacerbation in its subacute phase, probably secondary to the break of the brain-blood barrier, hypervascularization and abundant perfusion. The IS hypodense area has the typical shape of a wedge; at later stages, between 4 and 6 weeks, its outline is better defined or it may appear as a cystic cavity.¹¹

MRI is more sensitive than CT in the detection of acute ischemia in the first 72 hours, and has, therefore, been the examination of choice for the investigation of IS. The changes in water compartments in cerebral tissues are detected early as they occur in the beginning of the ischemic episode. MRI diffusion-weighted imaging (DWI) indicates the relative intensity of the diffusion of cerebral water molecules. It is a highly efficient method to investigate IS, and may detect it only minutes after the ictus. Therefore, it seems to be better for the early detection of cerebral ischemia than CT or conventional MRI, and it also provides information for differential diagnoses.^{51,52} The area of affected tissue has a lower diffusion coefficient because of the cytotoxic edema, where a hyperintense signal generates and may be seen for 3 to 7 days.⁴⁹

MRI findings in cerebral ischemia change according to progression. In the acute phase, the lesion is usually isointense with normal cerebral tissue in T1. However, T2 shows that a hyperintense lesion, secondary to initial cytotoxic edema and later to vasogenic edema. These

changes are not usually detected before the 6th and often up to the 12th hour. In the subacute phase and in chronic lesions, the signal is hypointense in T1 and hyperintense in T2. In the fluid-attenuated inversion recovery sequence (FLAIR), which is a heavier sequence than T1 or T2, CSF signal and its flow, which may generate artifacts and complicate the delimitation of the ischemic lesion, have a hypointense signal.⁴⁹ Perfusion MRI may show cerebral areas of decreased perfusion, which precedes infarction in children with sickle cell anemia and, together with DWI images, are the two MRI techniques that mostly help to investigate the physiopathology of IS in childhood.^{1,53,54}

The investigation of encephalic vascularization is of great importance in childhood IS because many vasculopathies are directly associated with the episode and may also increase stroke recurrence, which demands specific treatment. Vascular anomalies may be found in up to 35-50% of the children with cerebral infarctions, depending on the study algorithm. AMRI has proven to be an important noninvasive examination to evaluate cerebral vascularization at the time of conventional MRI. However, its precise indication is still controversial because there are limitations due to the technique used, which evaluates images using flow signal and not vascular anatomy.⁵⁵ In comparison with contrast angiography, ARMI seems to overestimate the diagnosis of stenosis and not to detect distal arterial lesions. However, AMRI is a sensitive test for the initial evaluation of arterial vascular diseases in children.⁵⁶

Conventional angiography is recommended for the investigation of childhood IS etiology. Exceptions are NB and cases in which vasculopathies were ruled out.^{1,57,58} Angiography is also important in the management during follow-up as it helps to define treatments. It is particularly helpful in cases of moyamoya disease, arterial dissection, or vasculitis.⁵⁹

6. Differential diagnosis

Differential diagnosis should be made from diseases that may mimic IS, that is, that also present with an acute focal neurological signs and symptoms.

A seizure followed of hemiparesis may suggest Todd's paralysis, or even focal motor seizures, which are, however, less frequent.^{60,61} Cerebral lesions, such as abscesses or tumors, may also mimic IS and HS. Clinical presentations and neuroimaging findings of neurocysticercosis may be similar to those of cerebrovascular diseases.⁶² Viral encephalitis, particularly due to herpes, may show focal neurological deficits but no stroke as a complication. In psychiatric diseases, conversion disorders are not uncommon, particularly in adolescent girls. Complicated migraines may mimic IS, but are also a risk factor, although rare, for this entity. Alternating hemiplegia and multiple sclerosis are rare in childhood but should be included in the differential diagnosis of IS.^{60,63} Posterior reversible leukoencephalopathy is clinically and radiologically similar to cerebral ischemia in its acute phase, which makes it difficult to differentiate diagnoses at first (Table 1).^{64,65}

Temporary vascular occlusions (TVO) do not have CT or MRI characteristics of an infarction, contrary to IS, for which a clear lesion is seen in the first 24 hours. Seizures are found in about 50% of the cases of childhood IS, and, although not diagnosed, TVO may precede ischemia in up to one third of the patients.^{1,11}

Shellhaas et al.⁶⁵ described a cohort of 143 patients whose clinical presentation was suggestive of stroke. The evaluation was negative for cerebrovascular disease in 21% of the patients, which reinforces the importance of neuroimaging studies, particularly MRI, for stroke diagnosis and management. Migraine, musculoskeletal and metabolic diseases, reversible posterior leukoencephalopathy, epilepsy, inflammatory diseases, psychiatric diseases, infections of the central nervous system and intoxication are the most common stroke mimics.

7. Risk factors of childhood IS

Over one hundred risk factors have been described for childhood IS.⁶⁶ The cause of stroke is often easily defined, particularly when the patient has a primary disease, such as sickle cell anemia or congenital cardiopathy. The investigation of risk factors for each individual case, however, may be limited because etiology is assigned to one factor only.^{12,57} Children often do not have one single cause for ischemic stroke, but one or more risk factors alone or in association that increase the chances of IS recurrence.⁵⁷ The effect of some of these risk factors may be subtle, but their association may propitiate several changes; they may function as cofactors that aggravate clinical conditions.^{11,66} Because of the diversity of risk factors, authors have stressed the importance of a full investigation in cases of IS, even for those whose etiology has already been defined.⁶⁷

Risk factors differ significantly between children and adults. IS in adults is primarily assigned to atherosclerosis and associated factors. In children, it is associated.⁶⁸⁻⁷⁰ Congenital coagulation defects may increase the risk of thrombosis, but usually act synergistically with other factors, such as dehydration and polycythemia. Therefore, coagulopathies should always be ruled out.^{21,71}

Maternal factors or placental changes in cases of fetal and neonatal IS may increase the risk of thromboembolism and may cause damage to a still very immature brain. However, risk factors in this age group may be associated with multiple disorders.⁷²

DeVeber et al.²⁰ conducted a prospective study and found that 79% of the study children had an identifiable primary risk factor. Systemic diseases are found in about half of the NB with stroke, such as cardiopathy, perinatal complications, prethrombotic disorders, sepsis and dehydration. About one fourth of children with IS have no defined risk; for another fourth, a primary disease is identified.¹¹

Stroke may be the first sign of a severe disease.^{73,74} A careful history and a complete physical examination, together with clinical presentation, may suggest less frequent etiologies. The knowledge of IS risk factors, from the very frequent to the rare, is fundamental for the understanding and therapeutic management of this disease. Main causal or risk factors of IS in infants, children and adolescents are:

Cardiac disorders

Congenital or acquired cardiac diseases are frequent etiologies of childhood IS, and may account for 10% to 50% of the cases.^{2,20,57,75,76} Complex congenital cardiopathies are the most frequent identifiable causes.¹¹ Cardiac procedures, such as catheterization or Fontan operation, are also risk factors with rates of up to 8%.^{1,77,78} A patent oval foramen is classified as a risk factor for IS, particularly in young adults, and may increase IS prevalence when associated with prethrombotic mutations.^{48,79, 80}

Infections

Viral or bacterial infections, whether systemic or in the CNS, may be complicated with cerebral infarction of venous or arterial origin.^{3,20} Systemic infections associated with IS are caused by mycoplasm, B4 and A9 Coxsackie virus, influenza A, varicella, HIV, parvovirus B19 and X, chlamydia.¹¹

Varicella, currently an important risk factor, increases chances of recurrence of IS and TVO probably secondary to post-infectious arteriopathy.^{26,81-87}

In cases of Acquired Immunodeficiency Syndrome, stroke may be a neurological sign of the disease in childhood and, not rarely, the first sign of the disease. For over one decade, cases of HIV infection have been described as a risk factor of stroke, particularly IS.^{40,75,88} In meningoencephalitis, the atypical bacteria that may cause an ischemic lesion are

mycobacteria tuberculosis, cryptococcus neoformans, treponema palidum, borrelia burgorferi and *mycoplasma pneumoniae*.²⁶

Prethrombotic disorders

Coagulation defects have been associated with the pathogenesis of childhood IS because they change the normal cascade and may lead to thrombosis. About 30-40% of the children with IS had one or more characteristics that favored a prethrombotic condition, and most were acquired.^{3,20,29,48,89}

Some of the abnormalities are protein C deficiency, protein S deficiency, antithrombin III deficiency, plasminogen deficiency, resistance to activated protein C (Leiden's factor V), anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, heparin cofactor II deficiency, prothrombin mutation 20210, increase of lipoprotein (a).^{20,39,44,90-93}

However, these findings are still controversial and study results are often conflicting. Because of acute phase disorders, special attention should be paid to the time when exams are performed and to the variations of normal indices according to patient age, and values should be carefully selected for each case.^{94,95}

Hematological diseases

Sickle cell anemia is the hemoglobinopathy most often associated with childhood cerebrovascular diseases, both strokes and silent infarctions.^{96,97} Their prevalence among children with this disorder is estimated to be about 17-22%, and lesions are found mainly in deep white matter.^{64,97-99}

In more advanced stages of vasculopathies, radiological findings are similar to those found in moyamoya disease. Risk of hemorrhage is present due to the possible rupture of dilated collateral circulation.¹⁰¹

The Cooperative Study of Sickle Cell Disease reported that 11% of homozygous children for hemoglobin S and 2% of heterozygous children will have a stroke, a catastrophic complication and cause of death of children and adults, before they are 20 years old.¹⁰²

Hatfield *et al.*¹⁰¹ reported cases of IS whose cause was iron deficiency anemia, although physiopathological mechanisms were not well defined.

Arterial dissection

The dissection of cervical or cerebral carotid or vertebral arteries may result from trauma or occur spontaneously. It is an important risk for IS in children and adolescents.^{45-47,76,102}

Vasculitis

Vasculitis may affect the CNS as an isolated phenomenon or as a symptom of systemic disease. It is a rare etiology for IS in children. Examples of collagen diseases are systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa.⁴⁸

Isolated CNS angiitis affects only encephalic vessels. Stenosis may be seen on AMRI scans or angiographs. A biopsy is used for diagnosis; however, segmented multifocal and discontinued vascular lesions may be found in this condition.^{26,103}

Moyamoya disease

Moyamoya disease is a severe, progressive and idiopathic vasculopathy characterized by stenosis or even occlusion of large cerebral arteries of the Willis circle. In response to stenosis, collateral circulation forms, and a “puff of smoke” is seen on angiographs.¹¹ The moyamoya syndrome is associated with trisomy 21, neurofibromatosis, irradiation vasculopathy and sickle cell anemia.^{1,94}

Metabolic diseases

Hyperhomocysteinemia (MTHFR T677T genotype) predisposes to both venous and arterial cerebral infarction.^{44,90,103,104}

Hyperlipidemia should be investigated because of its association with childhood IS. In MELAS syndrome (myopathy, encephalopathy, lactic acidosis & stroke-like episodes), the mechanism of infarction seems to be occlusive.¹¹

Migraine

Migraines are rarely associated with IS in children, but migraine aura may be reported.^{48,105}

CNS tumors are associated with cerebrovascular diseases, particularly tumors that undergo radiation therapy, and with optical nerve glioma.¹⁰⁶ Leukemia is also classified as risk factors for IS and TVO.^{11,107}

8. Diagnostic Management

In the emergency room, the diagnostic management of IS should begin as soon as clinical signs and symptoms and patient complaints suggest cerebrovascular disease.¹⁰⁹ As mentioned earlier, neuroimaging studies are required to confirm ischemic lesions. MRI, and the diffusion sequence in particular, is the exam of choice and should be performed as early as possible.^{51,109} If MRI is not performed in up to 48 hours, CT is the alternative for initial patient evaluation. In case mental status worsens or clinical conditions deteriorate, any imaging study should be performed on an urgent basis.¹⁰⁹ CT is an important examination in our milieu because it is fast and efficient, particularly for the differential diagnoses from tumors, vascular malformations and subdural hematomas. AMRI seems to be sensitive enough for the initial evaluation of vascularization and childhood IS.⁵⁶ In addition, images of

cervical vessels and of the intracranial proximal cerebral arterial system are useful for the evaluation of IS.¹¹⁰

Because childhood IS has multiple risk factors, general and specific laboratory tests should be requested to investigate the primary cause of IS even when etiology is clearly defined (Table 2).

9. Management of childhood IS

There are still gaps in the knowledge about the treatment of IS in NB, children and adolescents. Until a few decades ago, stroke in children was little understood; consequently, it was not included in differential diagnoses, and was underdiagnosed by physicians.³ Moreover, its low incidence and the difficulty to conduct clinical trials in pediatrics also contributed to the fact that many questions remain about this disease. Children with IS are treated practically empirically, both in the acute phase and in the prevention of recurrences, with antithrombotic drugs, such as antiplatelet or anticoagulation drugs. No controlled clinical trials have been conducted, except in the case of sickle cell anemia. Management is based on evidences and on the management of adult IS, which is not ideal because of the developmental differences in neurological, vascular and coagulation systems. In addition, and probably because of it, mechanisms of IS vary greatly between children and adults.¹¹⁰ A summary of the general management of childhood IS is described in Table 3.

For the management of acute IS, the measures listed below are suggested:

General procedures: maintain temperature and oxygen saturation (O₂) within normal limits (do not use O₂ where there is not hypoxemia); control glucose; and treat dehydration and anemia. Treat cerebral edema conventionally; in case of seizures, treat with antiepileptic drugs.^{108,111}

Control of vital signs and consciousness are necessary, and the patient should be hospitalized in an Intensive Care Unit of a tertiary hospital for further evaluation and care by a multidisciplinary team.

2) Specific procedures: two guidelines issued in 2004, the Paediatric Stroke Working Group and the *Antithrombotic therapy in children*, published in *Chest*, discuss the treatment of childhood IS. Both suggest that in cases of sickle cell anemia and IS, transfusion therapy should be initiated to reduce the proportion of hemoglobin S to 30% and that IS secondary to dissection or cardioembolism should be treated with anticoagulants, either warfarin or low-molecular-weight heparin (LMWH) for 3 to 6 months. However, their recommendations for the management in the acute phase differ, as one prescribes the use of aspirin and the other, anticoagulants (unfractionated heparin or LMWH) for at least 5 to 7 days. The use of thrombolytic drugs is not recommended.

To prevent recurrence, aspirin is the drug of choice for IS, general and vascular disorders; in cases of dissection or cardiogenic embolism, the option is anticoagulants.¹⁰⁹ Clopidogrel may be an alternative when patients do not tolerate aspirin.¹¹²

Chest published new guidelines in 2008, *Antithrombotic therapy in neonates and children*, which recommends that in the cases of IS without sickle cell anemia, treatment in the acute phase should begin with conventional heparin, LMWH or aspirin until dissection and embolism are ruled out. Previous guidelines did not recommend the use of aspirin. Antithrombotic drugs are not recommended for the first episode of neonatal IS unless there is cardioembolism. Other guidelines, such as the *Management of stroke in infants and children*, published in *Stroke*, recommended the use of anticoagulation drugs in perinatal IS only in extreme cases with severe thrombotic disorder or evidence of multiple thrombi. Based on evidence, the authors also recommended preventive treatments in cases of sickle cell anemia,

moyamoya disease, arterial dissection and cardiac embolism. Although they said little about management in the acute phase, they emphasized long term treatment.

As mentioned above, the benefits of exchange blood transfusions in the prevention of recurrence are great and much superior to simple transfusions in the acute phase of IS and sickle cell anemia.^{113,114,115}

In clinical neurological practice, the indication of a treatment for childhood IS should be based on evidence, follow current guidelines, and be flexible to treat each case according to its etiology and the risk factors for each patient.

CONCLUSION

Fortunately, stroke in childhood has been the focus of investigations and studies in the international literature. However, because of its low incidence, controlled clinical trials are difficult to plan, and acute and prophylactic management is still not clearly defined. Moreover, differences in the pediatric population, from neonates to adolescents, result in a great diversity of causes, clinical signs, symptoms, development, and coagulation patterns that further limit the scope of future studies. Extensive investigation of risk factors and individual treatment of each case of childhood IS are important aspects of an issue about which much still has to be studied.

REFERENCES

1. DeVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol.* 2002;15:133-8.
2. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002;109:116-23.
3. Ranzan J, Rotta NT. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:618-25.
4. De Schryver ELLM, Kapelle LJ, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long term follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:313-8.
5. Ganesan V, Hogan A, Shack N, et al. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:455-61.
6. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CMT. Cerebral infarction in the newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr.* 2000;137:351-5
7. Golomb MR, Garg BP, Sha C, et al. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol.* 2008;23:9-86.
8. Sträter R, Becker S, Von Eckarstein, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood- a 5-year follow-up study. *The Lancet.* 2002;360:1540-5.
9. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke.* 2003;34:2887-92. Epub 2003 Nov 20.
10. World Health Organization. Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification. Geneva: WHO, Offset Publication No. 43, 1978.
11. deVeber G. Cerebrovascular disease in children. In Swaiman KF, Ashwal S, editors.

- Neurology Principles and Practice*. 3rd ed. St Louis: Ed. Mosby; 1999:1099-1124.
12. Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000;54:371-8.
 13. Giroud M, Lemesle M, Maidinier G, et al. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:401-6.
 14. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology*. 2004;3:150-8.
 15. Ozduman K, Pober BR, Barnes P, et al. Fetal stroke. *Pediatr Neurol*. 2004. 30:151-62.
 16. Cardo E, Juan M. Prenatal cerebrovascular accidents: their incidence, pathogenesis and risk factors. *Rev Neurol*. 2006;43 Suppl 1:S121-7.
 17. Williams AN. Winner of the young physician's section of the Gowers' prize 2000. Too good to be true? Thomas Willis- neonatal convulsions, childhood stroke and infanticide in seventeenth century England. *Seizure*. 2001;10:471-83.
 18. Osler W. The cerebral palsies of children. Oxford: Mac Keith Press, Blackwell Scientific Publications, 1987.
 19. Freud S. Infantile cerebral paralysis. Coral Gables, Florida: University of Miami Press, 1968.
 20. deVeber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol*. 1998;55:1539-43.
 21. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol*. 1999;56:967-71.
 22. Kuhle S, Mitchell L, Andrew M, et al. Urgent clinical challenges in children with ischemic stroke: analysis of 1065 patients from the 1-800-NO-CLOTS Pediatric Stroke Telephone Consultation Service. *Stroke*. 2006;37:116-22.
 23. Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology*. 2002;59:34-9.

24. Murphy S. Deaths: Final Data for 1998. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2000.
25. Steilinin M, Pfister I, Pavlovic J, et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics*. 2005;36:90-7.
26. Takeoka M, Takahashi T. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system and stroke in childhood. *Neurology*. 2002;15:159-64.
27. de Veber G, Adams M, Andrew M, et al. Canadian pediatric ischemic stroke registry (analysis III). *Can J Neurol Sci*. 1995;22(Suppl 1):S21-4.
28. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke*. 2005;36:1825.
29. Jalon EC, Marfã MP, Iriberry RA, et al. Propuesta de protocolo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la infancia. *An Esp Pediatr*. 2000;52:435-42.
30. Matta AP, Galvão KR, Oliveira BS. Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation and neuroimaging findings in a case series study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(2A):181-5. Epub 2006 Jun 9.
31. Aydinli N, Tatli B, Caliskan M, et al. Stroke in childhood: experience in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr*. 2006;52:158-62.
32. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:129-38.
33. Fullerton H, Lynch JK, deVeber G. The call multicenter studies of pediatric stroke. *Stroke*. 2006;37:330-1. Epub 2005 Dec 22.
34. Machado A. Vascularização do sistema nervosa central e barreiras encefálicas. In Machado A. Neuroanatomia funcional. 2ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2002. 87-99.
35. Johnston MV, Trescher WH, Taylor GA. Hypoxic and ischemic central nervous system

- disorders in infants and children. *Adv Pediatr.* 1995;42:1-45.
36. Yager JJ, Thornhill JA. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage. *Neurosci Biobehav.* 1997;21:167-74.
 37. Arvidsson A, Collin T, Kirk D, et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002;8:963-70.
 38. Nadareishvili Z, Hallenbeck J. Neuronal regeneration after stroke. *N Engl J Med.* 2003;348:2355-6.
 39. Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *Clin Perinatol.* 2002;29:693-724.
 40. Lynch JK, Han CJ. Pediatric stroke: what do we know and what do we need to know? *Semin Neurol.* 2005;25:410-23.
 41. Rotta NT, Silva AR, Silva FLF, et al. Cerebrovascular disease in pediatric patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:959-63.
 42. Braun KPJ, Rafay MF, Uiterwaal CSPM, et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke.* 2007;38:298-302.
 43. Moura-Ribeiro MV, Ferreira LS, Montenegro MA, et al. Doença cerebrovascular na infância: II Aspectos clínicos em 42 casos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(3A):594-8.
 44. Günther G, Junker R, Sträter R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates. Role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke.* 2000;31:2437-41.
 45. Kieslich M, Fiedler A, Heller C, et al. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;731:13-6.
 46. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, et al. Posterior circulation stroke in childhood. Risk factors and recurrence. *Neurology.* 2002;59:1552-6.

47. Fullerton HJ, Johnston C, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology*. 2001;57:1155-60.
48. Martin PJ, Enevoldson TP, Humphrey PRD. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J*. 1997;73:8-16.
49. Grunwald I, Reith W. Non-traumatic neurological emergencies: imaging of cerebral ischemia. *Eur Radiol*. 2002;12:1631-47.
50. Vries LS, Dubowitz LMS, Dusowitz V, Pennock FM. Cerebral artery infarction. A Colour Atlas of Brain Disorders in the Newborn. London: Wolf Medical Publications Ltd; 1990:135-143.
51. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, et al. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002;224:353-60.
52. Haykin ME, Gorman M, van Hoff J, et al. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol*. 2006;76:153-7.
53. Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke. *J Child Neurol*. 2000;15:279-83.
54. Khanna PC, Lath C, Gadewar SB, Patkar DP. Role of magnetic resonance perfusion studies in moyamoya disease. *Neurol India*. 2004;52:238-40.
55. Husson B, Lasjaunias P. Radiological approach to disorders of arterial brain vessels associated with childhood arterial stroke -a comparison between MRA and contrast angiography. *Pediatr Radiol*. 2004;34:10-5.
56. Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, et al. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke*. 2002;33:1280-5.
57. Roach ES, deVeber G, Kirkham FJ. Knowledge of consequences: understanding stroke

- in children. *J Child Neurol.* 2000;15:277-8.
58. Kobayashi K, Yosuioka M, Yamakawa M, et al. Reversible vascular changes in children with cerebral infarction. *J Child Neurol.* 2002;17:61-3.
59. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 1999;20:38-42.
60. Abram HS. Childhood strokes: evaluation and management. Available at: <http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/1998journals/november98/childhoodstrokes.htm>. Accessed: 10/6/2008
61. Bussière M, Pelz D, Reid RH, Young GB. Prolonged deficits after focal inhibitory seizures. *Neurocrit Care.* 2005;2:29-37.
62. Wraige E, Graham J, Robb SA, Jan W. Neurocysticercosis masquerading as a cerebral infarct. *J Child Neurol.* 2003;18:298-300.
63. Bourgerois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr.* 1993;122:673-9.
64. Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood.* 2003;101:415-9.
65. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, et al. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics.* 2006;118:704-9.
66. Cardo E, Monros E, Colome C, et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol.* 2000;15:295-8.
67. Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Current Pediatrics* 1994;4:208-15.
68. Williams LS, Garg BP, Cohen M, et al. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology.* 1997;49:1541-5.

69. Herguner MO, Incecik F, Elkay M, et al. Evaluation of 39 children with stroke regarding etiologic risk factors and treatment. *Turk J Pediatr.* 2005;47:116-9.
70. Jordan LC. Stroke in childhood. *Neurologist.* 2006;12:94-102.
71. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol.* 2001;16:574-80.
72. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res.* 2006;118:3-12.
73. Rotta NT, Silva C, Ohlweiler L, et al. Manifestaciones neurológicas del SIDA en la infancia. *Rev Neurol.* 1999;29:319-22.
74. Visudtibhan A, Visudhiphan P, Chiemchanya S. Stroke and seizures as the presenting signs of pediatric HIV infection. *Pediatr Neurol.* 1999;20:53-6.
75. Chabrier S, Husson B, Lasajaunias P, et al. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol.* 2000;15:290-4.
76. Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, et al. The recurrence risk of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Pract.* 2004;13:153-8.
77. Day RW, Boyer RS, Tait VF, Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 1995;16:270-5.
78. Cupido C, de Veber G, Adams M. A prospective clinical study of congenital heart disease in pediatric stroke. *Ann Neurol.* 1996;40:48.
79. Noser EA, Felberg RA, Alexandrov AV. Thrombolytic therapy in an adolescent ischemic stroke. *J Child Neurol.* 2001;16:286-8.
80. Botto N, Spadoni I, Giusti S, et al. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke.* 2007;38:2070-3.
81. Sèbire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in

- childhood: a case control study. *Ann Neurol.* 1999;45:679-80.
82. Moriuchi H, Rodriguez W. Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:648-53.
 83. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke.* 2001;32:1257-62.
 84. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:770-80.
 85. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology.* 2005;64:660-3.
 86. Aydin K, Sert A, Ati GE, Kiresi DA. Acute childhood hemiplegia associated with chickenpox and elevated anticardiolipin antibody. *J Child Neurol.* 2006;21:890-3.
 87. Tiah AL, Phelan E, McMenamin J, Webb D. Childhood stroke following varicella infection. *Ir Med J.* 2004;97:120-1.
 88. Park YD, Belman AL, Kim TS, et al. Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol.* 1990;28:3003-11.
 89. Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res.* 2006;118:67-74.
 90. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein(a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999;94:3678-82.
 91. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, et al. Factor V leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke.* 2000;31:1283-8.
 92. Golomb MR, Mac Gregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal arterial

- ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol*. 2001;50:163-8.
93. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, et al. Arterial ischemic stroke in childhood: a role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:139-44.
94. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, et al. Inherited prothrombotic states and ischemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:508-11.
95. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2003;53:167-73.
96. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Stroke in children and sickle-cell disease. *Neurology*. 1998;51:169-76.
97. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*. 2002;99:3014-8.
98. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, et al. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*. 2001;56:1109-11.
99. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol*. 2001;58:565-8.
100. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91:288-94.
101. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol*. 1997;16:50-3.
102. Camacho A, Villarejo A, de Aragon AM, et al. Spontaneous carotid and vertebral artery dissection in children. *Pediatr Neurol*. 2001;25:250-3.
103. Lanthier S, Lindsay S, Mitchel L. Anticardiolipin antibodies are associated with cardioembolic stroke but do not predict recurrent cerebral ischemia in children. *Neurology*. 2001;56(3):A11.
104. Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, et al. Hyperhomocysteinemia as risk factor

- for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr*. 2002;141:429-31.
105. Santiago R, Dominguez M, Campos Castello J. Cerebral infarct in childhood as a complication of migraine with aura. *Rev Neurol*. 2001;33:1143-8.
106. Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, et al. Nonoperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer*. 2002;94:1094-101.
107. Santoro N, Giordano P, Del Vecchio GC, et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:153-7.
108. Rotta NT, Ranzan J. Acidente vascular cerebral. In: Rotta NT, Ohlweiler L, Riesgo RS. Rotinas em Neuropediatria. Porto Alegre: Ed. Artmed; 2005:123-130.
109. Paediatric Stroke Working Group, Royal College of Physicians of London. Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis management and rehabilitation. Available at: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf. Accessed: 15/4/2008
110. DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for pediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol*. 2005;4:432-6.
111. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39:2644-91. Epub 2008 Jul 17.
112. Soman T, Rafay M, Hune S, et al. The risks and the safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:1120-2.
113. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5-11.

-
114. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005;353:2769-78.
 115. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion or first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2006;149:710-2.

Table 1. Differential diagnoses of childhood ischemic stroke (IS)

Epilepsy

Todd paralysis

Inhibitory motor focal seizure

Hemorrhagic stroke

Infection

Brain abscess

Viral encephalitis

Cerebellitis

Neurocysticercosis

Complicated migraine

Brain tumor

Psychogenic

Musculoskeletal abnormality

Demyelinating disease

Acute disseminated encephalomyelitis

Multiple sclerosis

Posterior reversible leukoencephalopathy

Alternating hemiplegia of childhood

Intoxication

Table 2. Diagnosis of ischemic stroke (IS) in children and adolescents

Neuroimaging	Specific tests
MRI/diffusion	Hemoglobin electrophoresis
CT	Lipid profile
AMRI	Antinuclear factor
Arteriography	Lupus anticoagulant
Cervical echo-Doppler/carotid arteries	Anticardiolipin antibodies
	Antithrombin III
General tests	Protein C
Full blood count	Protein S
Platelets, PT, APTT	Resistance to protein C
Electrolytes	V Leiden factor (mutation)
Glucose	Prothrombin mutation 20210
Liver function	Lipoprotein (a)
Kidney function	Genetic assessment
Urine culture	
Chest X-ray	
Echocardiogram	
CSF (spinal tap)	
Drug screening	

AMRI = magnetic angioresonance imaging; APTT = activated prothrombin time; CSF = cerebrospinal fluid; CT = computer tomography; MRI = magnetic resonance imaging; PT = prothrombin time (test).

Table 3. Management of ischemic stroke (IS) in children**Antithrombotic therapy****Aspirin:** 1-5 mg/kg/day; po**Conventional heparin:**

Initial dose: 75 U/kg for 10 min

Maintenance < 1 year 28 U/kg/h; >1 year 20 U/kg/h

Adjustments: according to APTT

Low-molecular-weight heparin: Reviparin, Enoxaparin, Dalteparin, Tinzaparin, Enoxaparin (mg/kg/h, 12/12 h)

Initial dose < 2 months 1.5 ; > 2 months 1.0

Maintenance: < 2 months 0.75; >2 months 0.5

Warfarin: Initial dose: 0.2 mg/kg, po; daily adjustments according to INR**Clopidogrel:** 1 mg/kg/day; po**Non- antithrombotic therapy**

Supportive care in acute phase

Control of vital signs and consciousness

Control of glucose and oxygenation

Treatment of dehydration and anemia

Antiepileptic drug if seizures

Specific treatment according to associated disease

Transfusion therapy (sickle cell anemia)

Neurosurgical treatment

Refractory intracranial hypertension and clinical deterioration

Hematomas associated with IS

Derivations and shunts

Revascularization surgery (moyamoya)

Rehabilitation

Multidisciplinary team

APTT = activated prothrombin time; INR = international normalized ratio.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É evidente através da revisão bibliográfica que, AVCI na infância é um tema de pesquisa relativamente atual, e de extrema importância para prática pediátrica e neuropediátrica. O AVCI em RNs, crianças e adolescentes tem sido cada vez mais reconhecido, especialmente na última década. No entanto, seu diagnóstico e manejo podem tornarem-se difíceis, pela diversidade de fatores de risco e ausência na uniformidade da conduta terapêutica.

Este estudo permitiu concluir que:

- os RNs são grupo de risco para AVCI pela prevalência vista nessa faixa etária;
- o território da artéria cerebral média foi o mais acometido;
- há diferença significativa no lado da lesão entre o grupo de AVCI neonatal e o grupo de crianças/adolescentes, sendo o lado E mais acometido nos neonatos e, o D e lesões bilaterais, no outro grupo;
- hemiparesia e crises convulsivas focais foram as manifestações clínicas mais comuns no momento do diagnóstico;
- complicação perinatal foi fator de risco prevalente no AVCI neonatal diferindo de forma significativa com o grupo de crianças/adolescentes;
- infecção foi o fator de risco mais prevalente no grupo crianças/adolescentes;

- a maioria dos óbitos estiveram relacionados à doença de base do paciente e não ao evento isquêmico agudo e, a recorrência, foi mais prevalente nos casos de vasculopatia por Síndrome de Moyamoya;
- nos exames neurológicos do seguimento, a hemiparesia foi o achado mais prevalente em ambos grupos;
- epilepsia foi seqüela relativamente comum pós AVCI em toda amostra;
- alterações comportamentais como desatenção, hiperatividade, impulsividade, agressividade e hipersexualidade foram queixas freqüentes durante o seguimento e causaram prejuízo social e no aprendizado;
- as testagens psicométricas revelaram que grande parte da amostra apresenta deficiência cognitiva, provavelmente secundária ao AVCI, tendo a amostra pior desempenho intelectual do que a população em geral;
- nas avaliações fonoaudiológicas houveram alterações, seja na linguagem expressiva ou na compreensiva, na maioria dos pacientes avaliados, sendo que a quase totalidade desses casos teve o AVCI antes dos 2 anos de idade;
- não houve associação entre o lado da lesão e a presença de alteração na linguagem;
- no geral, não houve diferenças significativas, entre os dois grupos da amostra em relação às seqüelas durante o seguimento.

Por se tratar de patologia relativamente rara, o número total de pacientes da amostra, bem como a percentagem aceitável de perdas no seguimento, foi motivo de vitória na finalização da pesquisa. No entanto, não conseguimos realizar as avaliações psicológicas e fonoaudiológicas na totalidade dos pacientes do seguimento, limitando, de certa forma, a interpretação dos resultados.

Em geral, podemos concluir que nossos resultados estão de acordo com a maioria dos estudos e que, sem dúvida, existe alta morbidade nos RNs, crianças e adolescentes com

AVCI. Sequelas motoras, cognitivas, problemas comportamentais, dificuldade escolar, alteração na linguagem e presença de epilepsia foram desfechos comuns, que podem ou não estar relacionados, e indicam a necessidade de suporte nas diversas áreas da reabilitação e atendimento médico. Futuras pesquisas no nosso país devem ser realizadas visando buscar melhorias na qualidade de vida desses pacientes que, até há pouco, eram subdiagnosticados.

APÊNDICES

APÊNDICE A

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA INFÂNCIA

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome: _____ Sexo: _____ Raça: _____
Prontuário: _____ Data de nascimento: _____
Data da 1ª consulta: _____ Idade AVCI: _____
Manifestação inicial: _____ Idade do diagnóstico: _____
História: _____

Infecção associada ao AVCI agudo: _____
Neuroimagem (TC/RM/ARM): _____

Vaso/lado afetado: _____
Antecedentes pré e perinatais: _____

Doença / exames genéticos: _____
Patologia prévia: _____
História familiar: _____

Medicações em uso (datas): _____

DNPM: _____

Ecocardiograma (data): _____

Exames laboratoriais (data):

- proteína S
- proteína C
- antitrombina
- resistência à proteína C ativada
- ac. anticardiolipinas
- eletroforese Hb
- FAN
- triglicerídeos
- colesterol total / LDL / HDL
- outros exames

Evolução pós AVCI – seqüelas (sim/não):

- epilepsia: () sim () não
- QIT: QIV: QIE:
- RDNPM: () sim () não
- alteração comportamental: () sim () não
- alteração fala: () sim () não

Dificuldade escolar: () sim () não

Exame(s) neurológico(s):

Recorrência: () sim () não

Óbito: () sim () não causa

Data da última consulta:

Observações:

PROC

Testagem psicométrica

Consultas neurológicas

APÊNDICE B**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E TERMO DE CONSENTIMENTO
PÓS-INFORMAÇÃO**

O acidente vascular cerebral, popularmente conhecido como derrame, é um evento que pode atingir crianças nas mais variadas idades. Suas causas são numerosas. Assim, para um melhor tratamento, torna-se necessário estabelecer a causa dessa doença. O objetivo do nosso trabalho é avaliar os pacientes que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico com o objetivo de poder melhorar o tratamento dessas pessoas e buscar formas de prevenir sua ocorrência. Participando do estudo, seu filho (a) será acompanhado, além da equipe assistente, por mais um profissional da área médica que está especialmente envolvido na interpretação dos resultados. Não haverá nenhum custo para o paciente e os resultados serão informados pelo médico assistente. Se houver alguma dúvida a respeito do trabalho, sinta-se à vontade para questionar.

Eu,, fui informado(a) dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada, atendimento a crianças com essa doença. Fui certificado de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e serão utilizadas somente para fins de apresentação e publicação científica. Poderei retirar meu filho(a) do estudo a qualquer etapa, sem que isso venha a prejudicar o seu tratamento. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento .

.....
Responsável pelo paciente

.....
Pesquisadora – Dra. Josiane Ranzan – tel.(051) 99795064

.....
Orientadora – Prof. .Dra. Newra T. Rotta – tel.(051)99714567

APÊNDICE C

PROC – PROTOCOLO DE OBSERVAÇÃO COMPORTAMENTAL

Jaime Zorzi e Simone Hage

IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Idade:

D.N.:

Escolaridade:

Encaminhamento:

Motivo do encaminhamento:

Data da avaliação:

Realizada por:

- HABILIDADES COMUNICATIVAS DA CRIANÇA

1a. Habilidades dialógicas ou conversacionais

	Ausente (0)	Presente raramente (2)	Presente frequentemente (4)
Intenção comunicativa			
Inicia a conversação/interação			
Responde ao interlocutor			
Aguarda seu turno			
Participa ativamente da atividade dialógica			
Total da pontuação=			

1b. Funções comunicativas

	Ausente (0)	Presente raramente (1)	Presente frequentemente (2)
Instrumental (solicitação)			
Protesto			
Interativa (expressão social)			
Nomeação espontânea			
Informativa			
Heurística			
Narrativa			
Total da pontuação =			

1c. Meios de comunicação

Meios não verbais (vocalizações)	Meios não verbais (gestos)	Meios verbais (palavras, frases, discursos)
(0) ausência de vocalização	(1) gestos não simbólicos elementares (pegar na mão e levar, puxar, cutucar)	(7) palavras isoladas
(1) somente vocalização não articuladas	(2) gestos não simbólicos convencionais (apontar, negar com a cabeça, gestos de “vem	(9) enunciados de duas palavras

Meios não verbais (vocalizações)	Meios não verbais (gestos)	Meios verbais (palavras, frases, discursos)
	cá”)	
(2) vocalizações não articuladas com entonação da língua (jargão)	(5) gestos simbólicos (gestos que representam ações, objetos, idades)	(11) frases com 3 ou mais palavras telegráficas ou não
		(13) relato de experiências imediatas, contendo frases com 5/6 palavras
		(15) relato de experiência não imediata
Pontuação máxima (2) =	Pontuação máxima (5) =	Pontuação máxima (15) =
Nível de pontuação obtido para vocalizações e gestos (máximo = 7)		
Nível de pontuação obtido para gestos e meios verbais (máximo = 20)		

1d. Níveis de contextualização da linguagem

(5) linguagem refere-se somente à situação imediata e concreta
(10) linguagem descreve a ação que esta sendo realizada e faz referências ao passado e /ou futuro imediato, sem ultrapassar o contexto imediato
(15) linguagem vai além da situação imediata, referindo-se a eventos mais distantes no tempo
Nível de pontuação obtido (máximo 10) =

- COMPREENSÃO VERBAL

(0) não apresenta respostas à linguagem
(10) responde não sistematicamente a uma solicitação, comentário ou quando chamado
(20) atende quando é chamada
(30) compreende ordens situacionais com uma ação, acompanhadas de gestos
(40) compreende ordens situacionais com uma ação, não acompanhada de gestos
(50) compreende duas ordens não relacionadas
(60) compreende ordens com 3 ou mais ações, solicitações ou comentários

. Características gerais das habilidades comunicativas

- () Não apresenta comunicação intencional
- () comunicação intencional com funções primárias por meios não simbólicos, restrita ou ausente participação em atividade dialógica
- () comunicação intencional plurifuncional, ampla participação em atividade dialógica por meios não simbólicos e não verbais

- () comunicação intencional plurifuncional, ampla participação em atividade dialógica por meios simbólicos e não verbais
- () comunicação intencional com funções primárias, restrita participação em atividade dialógica por meios verbais
- () comunicação intencional plurifuncional, ampla participação em atividade dialógica por meios verbais, ligados ao contexto imediato
- () comunicação intencional plurifuncional, ampla participação em atividade dialógica por meios verbais, não ligados ao contexto imediato

. Características gerais da organização linguística

- () não apresenta organização linguística
- () produção de palavras isoladas
- () produção de enunciados (duas ou mais palavras organizadas no nível da frase)
- () produção de discurso (frase encadeadas)

. Características gerais da compreensão da linguagem

- () não demonstra compreensão da linguagem oral
- () responde não sistematicamente
- () compreende ordens com até duas ações, ligadas ao contexto imediatas
- () compreende ordens com 3 ou mais ações, não ligados ao contexto imediato

OBSERVAÇÕES

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)