

ALEXANDRE CASTELO BRANCO ARAÚJO

**PARALISIA CEREBRAL HEMIPLÉGICA E
TROMBOFILIAS GENETICAMENTE DETERMINADAS**

BELO HORIZONTE

2009

ALEXANDRE CASTELO BRANCO ARAÚJO

**PARALISIA CEREBRAL HEMIPLÉGICA E
TROMBOFILIAS GENETICAMENTE DETERMINADAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase

BELO HORIZONTE

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**REITOR**

Professor Ronaldo Tadeu Pena

VICE-REITORA

Professora Heloísa Maria Murgel Starling

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA**DIRETOR**

Professor Francisco José Pena

VICE-DIRETOR

Professor Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Carlos Faria Santos Amaral

SUBCOORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

João Lucio dos Santos Jr.

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Professora Cleonice de Carvalho Coelho Mota

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Professor Joel Alves Lamounier

SUBCOORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM PEDIATRIA

Professor Eduardo Araújo de Oliveira

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

COORDENADOR

Professor Joel Alves Lamounier

SUBCOORDENADOR

Professor Eduardo Araújo de Oliveira

MEMBROS

Professora Ana Cristina Simões e Silva

Professor Francisco José Penna

Professora Ivani Novato Silva

Professor Lincoln Marcelo Silveira Freire

Professor Marco Antônio Duarte

Professora Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Rep. Disc. Titular)

Dorotéa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)

*Às crianças com paralisia cerebral
e aos seus pais, que generosamente
aceitaram participar desta pesquisa.
Vocês são o motivo deste estudo e
espero que os resultados obtidos sejam mais uma luz
no obscuro universo deste complexa patologia.*

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Aloysio Campos da Paz Júnior e Dra. Lúcia Willadino Braga, diretores da Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor, por nos fazerem acreditar diariamente que é possível concretizar nossos sonhos.

Ao Dr. Paulo Roberto de Freitas Guimarães, diretor do Hospital Sarah Belo Horizonte, pela colaboração inestimável para que este trabalho se tornasse realidade.

Ao Dr. Vitor Geraldi Haase, professor médico do Departamento de Psicologia da Universidade Federal de Minas Gerais, pela valiosa e segura orientação nesta dissertação.

Ao mestre Daniel Dias Ribeiro, hematologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e colaborador desta pesquisa, pela generosa contribuição.

Aos grandes pediatras, Adalberto Ferreira Reis, Dilene Lúcia Silva Lima Campos, Elaine Pessoa Alves e Mônica de Magalhães Machado Navarro, pelos ensinamentos na área de reabilitação, pela amizade e companheirismo ao longo de todos estes anos.

Aos colegas e amigos pediatras, Fabiana Barreto Utsch de Matos, Frederico José de Carvalho Godinho e Joyce Mara de Abreu Simões, pela oportunidade de trabalhar, estudar e aprender em conjunto.

Aos profissionais do programa de reabilitação infantil do Hospital Sarah Belo Horizonte, em particular, à equipe da Enfermaria Pediátrica, pelo incentivo e apoio.

Aos colegas radiologistas do Hospital Sarah Belo Horizonte, Antonio Lopes da Cunha Júnior, Carla Meirelles de Mello, Diego Correa de Andrade, Maria Henriqueta Freire Lyra, Rogério Teles de Melo, Sandra Alvarenga Coutinho Passos e Thereza Christina de Lara Alvin, pela análise dos achados de imagem dos participantes deste estudo.

A todos os funcionários do Setor de Patologia Clínica e Radiologia do Hospital Sarah Belo Horizonte, pela contribuição na realização dos exames.

Aos funcionários do Setor de Patologia do Hospital Sarah Brasília, mesmo distantes, agradeço pelos exames realizados.

Às bibliotecárias, especialmente, Ana Paula Pereira, e às técnicas de biblioteca do Hospital Sarah Belo Horizonte, pela competência e colaboração.

Aos estatísticos Luiz Sérgio Vaz e Flavia Komatsuzaki, pelas dúvidas esclarecidas e pelo valioso auxílio na parte estatística.

Às telefonistas, em especial, Corina Maria de Oliveira, e aos técnicos de atendimento ao público do Hospital Sarah Belo Horizonte, pela organização dos atendimentos nos diversos setores envolvidos.

À médica epidemiologista Olímpia Leal de Oliveira, pelo suporte e acompanhamento do projeto.

A todos os demais profissionais da Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor que auxiliaram na concretização deste estudo.

À Associação das Pioneiras Sociais e à Universidade Federal de Minas Gerais, pelo acolhimento e por tornarem possível este sonho.

Aos meus pais, Clésio e Maria Alice, pelos anos de dedicação, carinho e pela oportunidade que me deram de sonhar e chegar aonde cheguei. Nenhuma palavra poderá expressar toda a minha gratidão.

À minha irmã Cláudia, pela força e pelo apoio em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amigos, que me deram força para concluir esta importante etapa.

A todos, muito obrigado!

Já ancorado na Antártida, ouvi ruídos que pareciam de fritura.

Pensei: será que até aqui existem chineses fritando pastéis?

Eram cristais de água doce congelada que faziam aquele som quando entravam em contato com a água salgada.

O efeito visual era belíssimo.

Pensei em fotografar, mas falei para mim mesmo:

‘Calma, você terá muito tempo para isso...’

Nos 367 dias que se seguiram, o fenômeno não se repetiu.

Algumas oportunidades são únicas.

Amir Klink

APRESENTAÇÃO

A paralisia cerebral é uma desordem neurológica frequente e uma das principais causas de incapacidade física em crianças. Durante muitos anos foi relacionada à precária assistência obstétrica durante a gestação e o parto, e à baixa qualidade do atendimento pediátrico ao recém-nascido, o que determinava elevado risco de asfixia perinatal com consequente dano cerebral. Nos dias atuais esse aspecto tem sido questionado, uma vez que muitas crianças com paralisia cerebral não apresentam clínicas nem de neuroimagem compatíveis com essa etiologia. Pesquisas na área têm revelado que fatores pré-natais, como prematuridade, malformações encefálicas, restrição de crescimento intrauterino, processos infecciosos e acidentes vasculares cerebrais durante a gestação têm provavelmente maior relevância.

Na prática clínica diária, avaliando crianças com paralisia cerebral hemiplégica, deparamo-nos com relativa frequência com essas questões. Muitas vezes, apesar de minuciosa história clínica e da realização de exames complementares, não conseguimos detectar uma etiologia consistente para esse grave evento cerebral, o que gera ansiedade e angústia aos pais.

Na análise clínica e dos exames de imagem do encéfalo em crianças frequentemente encontramos achados compatíveis com sequelas de acidente vascular cerebral isquêmico, que, embora pouco estudado, se destaca entre as mais prevalentes causas de óbito e incapacidade neurológica na infância, com importante impacto na qualidade de vida tanto das crianças acometidas quanto de seus familiares.

No presente estudo realizamos uma atualização do tema, com especial interesse no papel das trombofilias geneticamente determinadas como fatores de risco para o acidente vascular cerebral isquêmico e, conseqüentemente, a paralisia cerebral hemiplégica.

Esta dissertação foi elaborada na forma de artigo de periódico, conforme as normas brasileiras para redação científica e acadêmica da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), na versão vigente em 6 de fevereiro de 2008. É então, composta de considerações iniciais, objetivos, um artigo de revisão bibliográfica, um artigo do estudo caso-controle realizado e considerações finais.

RESUMO

O objetivo deste estudo é avaliar se as principais trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal. Trata-se de um estudo caso-controle realizado em um hospital de reabilitação em Belo Horizonte - Brasil, no período de fevereiro a dezembro de 2008. A deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência a proteína C ativada por mutação no gene do fator V - Fator V Leiden e a mutação no gene do fator II - FII G20210A foram investigadas em 100 crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal (grupo vascular) e comparadas com 25 crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a outras causas, exceto acidente vascular cerebral arterial isquêmico perinatal/neonatal (grupo não vascular). Treze participantes (13%) com paralisia cerebral hemiplégica do grupo vascular comparados com nenhum participante do grupo não vascular apresentavam alguma trombofilia geneticamente determinada ($p=0,046$). Deficiência de proteína S foi diagnosticada em 7 ($p=0,158$), mutação no gene do fator II - FII G20210A em 4 ($p=0,405$) e mutação no gene do fator V - fator V Leiden em 2 ($p=0,639$). Nenhum caso de deficiência de antitrombina ou deficiência de proteína C foi determinado. O acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal acometeu principalmente o hemisfério cerebral esquerdo (75%), com maior envolvimento da artéria cerebral média (88,9%), seguida pela artéria cerebral anterior (7,4%) e pela artéria cerebral posterior (3,7%). História de irmãos com baixo peso ($p=0,296$), irmãos com prematuridade ($p=0,545$) ou história materna de aborto/morte fetal ($p=0,403$) não foram fatores significativos associados. Todavia, na comparação dos dois grupos, a história familiar de trombose venosa, de acidente vascular cerebral ou de infarto agudo do miocárdio demonstrou significância estatística ($p=0,035$). Trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal. A artéria cerebral média esquerda é a mais frequentemente acometida.

Palavras-chave: Acidente cerebral vascular. Paralisia cerebral. Trombofilia. Criança.

ABSTRACT

The aim of this study is to establish if the main genetically determined thrombophilias are associated factors to hemiplegic cerebral palsy due to perinatal/neonatal ischemic stroke. This is a case-control study performed in a rehabilitation hospital in Belo Horizonte - Brasil, between February and December, 2008. Antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, resistance to activated protein C - Factor V Leiden and coagulation factor II G20210A mutation were investigated in 100 children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy due to perinatal/neonatal arterial ischemic stroke (vascular group) and compared to 25 children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy from other etiologies than perinatal/neonatal arterial ischemic stroke (non-vascular group). Thirteen participants (13%) in the vascular group, but none in the non-vascular group demonstrated any genetically determined thrombophilia ($p=0,046$). Protein S deficiency was diagnosed in seven ($p=0,158$), coagulation factor II G20210A mutation in four ($p=0,405$) and resistance to activated protein C - Factor V Leiden in two ($p=0,639$). No antithrombin deficiency or protein C deficiency was found. The perinatal/neonatal arterial ischemic stroke affected mainly the left brain (75%), with higher involvement of middle cerebral artery (88, followed by anterior cerebral artery (7,4%) and by posterior cerebral artery (3,7%). Low-weight siblings history ($p=0,296$), premature siblings history ($p=0,545$) and abortion/fetal loss history ($p=0,403$) were not significantly associated factors. Nevertheless, familiar history of venous thrombosis, ischemic stroke or myocardial infarction showed statistical significance ($p=0,035$) when both groups were compared. Genetically determined thrombophilias are associated factors to hemiplegic cerebral palsy due to perinatal/neonatal arterial ischemic stroke. The left middle cerebral artery is the most frequently involved.

Keywords: Stroke. Cerebral Palsy. Thrombophilia. Children.

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
1.1	Paralisia cerebral.....	13
1.2	Acidente vascular cerebral isquêmico.....	14
1.3	Coagulação sanguínea.....	16
1.4	Tromboses vasculares.....	18
1.5	Trombofilias geneticamente determinadas.....	18
1.6	Paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico e trombofilias geneticamente determinadas.....	21
1.7	Método.....	22
1.7.1	Delineamento.....	22
1.7.2	Amostra e procedimento.....	22
1.7.3	Crítérios de inclusão.....	23
1.7.4	Crítérios de exclusão.....	24
1.7.5	Exame de neuroimagem.....	24
1.7.6	Crítérios diagnósticos para acidente vascular cerebral.....	25
1.7.7	Material biológico.....	26
1.7.8	Exames laboratoriais.....	26
1.7.9	Crítérios diagnósticos para trombofilias.....	29
1.7.10	Análise estatística.....	31
1.7.11	Metodologia de busca bibliográfica.....	31
1.8	Ética.....	32
1.9	Justificativa e benefício do estudo.....	32
2	OBJETIVOS.....	33
2.1	Geral.....	33
2.2	Específicos.....	33
2.3	Hipóteses.....	34
3	ARTIGO I.....	35
4	ARTIGO II.....	65
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
	REFERÊNCIAS.....	86
	APÊNDICES.....	94
	ANEXOS.....	120

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Paralisia cerebral

A paralisia cerebral é definida como um grupo de desordens permanentes do desenvolvimento do movimento e da postura, que causam alteração da atividade e são atribuídas a um distúrbio não progressivo, ocorrido no desenvolvimento cerebral fetal ou da criança. As desordens motoras da paralisia cerebral são frequentemente acompanhadas de distúrbios sensoriais, de percepção, cognição, comunicação, comportamento, epilepsia e secundários problemas musculoesqueléticos¹.

A paralisia cerebral é um problema comum, com prevalência mundial estimada de 1,5 a 2,5 casos por 1.000 nascidos vivos^{2,3,4,5}. Trata-se de uma síndrome clínica de etiologia multifatorial, causada por dano cerebral pré-natal, perinatal ou pós-natal. A idade pós-natal limite para essa lesão cerebral não é totalmente especificada, mas geralmente são considerados os dois ou três primeiros anos de vida¹. No período pré-natal, entre os fatores etiológicos, destacam-se as malformações encefálicas, a gemelaridade, os processos infecciosos intrauterinos, o sofrimento fetal agudo e o acidente vascular cerebral (AVC). No período perinatal, a prematuridade com suas complicações, a asfixia e a hiperbilirrubinemia têm papel relevante. No período pós-natal, acidente vascular cerebral, traumatismos cranioencefálicos e processos infecciosos do sistema nervoso central constituem as causas mais prevalentes^{2,3,4,5,6,7,8,9}.

Quanto à natureza da anormalidade motora, a paralisia cerebral pode ser classificada em espástica, discinética (distonia e/ou coreoatetose), atáxica e mista (associação de duas anormalidades)^{1,2}. Quanto à distribuição anatômica do segmento corporal afetado, pode ser classificada em tetraplegia, hemiplegia, diplegia e monoplegia^{2,3,10}.

A paralisia cerebral hemiplégica (PCH) é caracterizada pela alteração motora unilateral^{6,7}. As causas mais comuns são malformações encefálicas, de encefalopatia hipóxico-isquêmica e de infecções do sistema nervoso central (congenitas ou adquiridas), traumatismo cranioencefálico e acidentes cerebrovasculares^{3,5,6,7,8}.

Ashwal *et al.*², Shevell *et al.*³, Bax *et al.*⁸ e Wu *et al.*⁹, descrevem que pacientes com PCH frequentemente sofreram acidente cerebrovascular isquêmico pré-natal ou perinatal com prevalência variável de 13% a 37%.

1.2 Acidente vascular cerebral isquêmico

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é definido como um déficit neurológico focal, que persiste por pelo menos 24 horas, com evidência de infarto cerebral em uma distribuição arterial no exame de neuroimagem^{11,12}. Segundo a Organização Mundial de Saúde, é uma síndrome clínica, de rápido desenvolvimento de sinais de distúrbio focal ou global da função cerebral, com duração maior que 24 horas ou que leve à morte, por causa não aparentemente outra do que origem vascular^{13,14}.

O AVCI é um evento arterial isquêmico determinado por trombose ou embolia cuja consequência imediata é a oclusão arterial, com secundária isquemia focal¹⁵. Ocorre em todas as idades, porém é mais prevalente nos extremos da vida^{16,17,18,19}. É uma importante causa de óbito e de grave incapacidade neurológica em crianças e adultos^{20,21,22,23,24,25}, com consequências catastróficas na vida dos indivíduos afetados e de seus familiares. Segundo Kirton *et al.*^{26,27}, Nelson²⁸, Raju *et al.*²³ e Wu *et al.*⁹, o AVCI é a principal causa de paralisia cerebral hemiplégica.

Contrastando com estudos em adultos, em que os principais fatores de risco estão relacionados à doença cerebrovascular aterosclerótica e cardioembolismo^{29,30,31}, na infância existem diferenças significativas em relação à faixa etária, às causas e à evolução^{16,21}. Härtel *et al.*²⁵ e Lynch *et al.*²¹, considerando a idade de ocorrência do evento, classificam o AVCI na faixa etária pediátrica em perinatal/neonatal e infantil.

O AVCI perinatal/neonatal é um evento arterial cerebral ocorrido entre a 28ª semana de gestação e 28 dias de vida^{15,21,22,32}. Nelson^{19,28} descreve que o AVCI perinatal/neonatal pode resultar de trombose de vasos intracranianos ou de embolismo de outros sítios, como vasos extracranianos, coração, veia umbilical ou placenta. Chalmers³³, Mackay e Monagle¹⁶, Nelson e Lynch²², Reid *et al.*³⁴ e Thorarensen *et al.*³⁵ ressaltam algumas particularidades do período intrauterino e perinatal, quando o *bypass* hepático e o pulmonar (patência do forame oval e duto arterioso) comunicam o sistema venoso com o arterial; assim, uma trombose venosa sistêmica ou do lado fetal placentário pode evoluir com embolização arterial fetal e consequente AVCI.

Agregado a essas particularidades está o fato de o sistema hemostático fetal tender ao favorecimento leve de hipercoagulabilidade causada pela imaturidade do sistema da coagulação, hematócrito elevado, relativo baixo fluxo sanguíneo fetal/placentário e elevada viscosidade sanguínea, o que facilita a formação de trombos.

Entre os principais fatores de risco para o AVCI perinatal/neonatal, destacam-se as desordens maternas e placentárias, as cardiopatias congênitas, os processos infecciosos do sistema nervoso central (SNC), as desordens de coagulação e a asfixia, que associados às particularidades da circulação e dos mecanismos hemostáticos fetais, predispõem a trombozes e embolização arterial^{16,17,19,21,22,33}.

O AVCI infantil é descrito como um evento arterial cerebral ocorrido entre 30 dias de vida pós-natal e 18 anos^{21,36}. No período neonatal ocorrem modificações naturais na fisiologia do sistema cardiocirculatório e hemostático da criança, tornando o mecanismo fisiopatológico do AVCI infantil diferente, com maior interferência de processos tromboembólicos originários de vasos intra ou extracranianos ou relacionados a cardiopatias congênitas e adquiridas, processos infecciosos, arteriopatias (agudas, transitórias e progressivas), anemia falciforme e desordens protrombóticas^{13,14,16,21,37,38,39,40}.

A prevalência do AVCI na faixa etária pediátrica tem aumentado muito nos últimos anos devido ao desenvolvimento de métodos diagnósticos de imagem mais sensíveis e à melhoria na sobrevida das crianças com condições predisponentes^{15,41}. Apesar do grande avanço tecnológico, ainda hoje cerca de 1/3 dos casos em sem diagnóstico causal com conseqüente risco de recorrência^{20,21,24,33}.

Estima-se a incidência de AVCI no período perinatal/neonatal, em torno de 25 casos/100.000 neonatos de termo por ano e na infância em torno 1 a 13 casos/100.000 crianças por ano^{21,22,42,43,44,45}. Ressaltamos que esses valores ainda podem estar subestimados, uma vez que muitos crianças com AVCI perinatal/neonatal são a princípio neurologicamente assintomáticas, manifestando sua dificuldade motora por volta dos 4 aos 5 meses de idade^{21,26,28}.

Estudos de imagem do encéfalo, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são recursos auxiliares na confirmação diagnóstica e na determinação da causa do AVCI, sendo os últimos de escolha devido à maior sensibilidade e especificidade^{15,26,46}. Geralmente é observado acometimento de grandes artérias da circulação cerebral anterior carotídea (artéria cerebral anterior e artéria cerebral média) ou da circulação cerebral posterior vertebrobasilar (artéria cerebral posterior)²⁷, sendo a artéria cerebral média esquerda a mais frequentemente envolvida^{26,27,32,33}.

Nelson e Lynch²² descrevem critérios radiológicos para o diagnóstico de etiologia vascular do dano cerebral, que incluem, na tomografia computadorizada, evidência de hipodensidade focal, hipodensidade focal com hemorragia intraparenquimatosa, hiperdensidade de substância cinzenta associado a hipodensidade de substância branca, perda

de volume central ou cortical, ou lesão porencefálica na ressonância magnética, evidência de infarto cerebral agudo ou remoto.

De forma simplificada, o AVCI em crianças é geralmente reconhecido pelo seu quadro clínico associado ao exame de neuroimagem, que revela a área de infarto arterial focal^{20,36,42,47,48,52}, encefalomalácia^{20,36,47,50,51,52} ou porencefalia^{20,32,36,45,49,50,51,52}. Em geral, anormalidades como infartos em região fronteira de grandes vasos cerebrais, encefalopatia hipóxico-isquêmica global e leucomalácia periventricular são analisados separadamente, uma vez que têm maior correlação com eventos hemodinâmicos e consequente lesão hipóxico-isquêmica em áreas de leitos vasculares terminais ou com baixo fluxo sanguíneo^{27,33,47,52,53}.

O AVCI em crianças tem elevada mortalidade e está entre as dez maiores causas de óbito^{16,21,43,54}. Apresenta também alta morbidade, com sequelas neurológicas, em mais da metade dos casos não fatais. As sequelas mais observadas são hemiplegia, déficit cognitivo, alterações neuropsicológicas, epilepsia, desordens de linguagem, déficit visual e alteração comportamental^{15,18,23,25}, o que determina severo impacto na socialização, na aprendizagem, no desempenho escolar, na independência, na comunicação e na qualidade de vida dessas crianças e de suas famílias^{15,18,24,25}.

1.3 Coagulação sanguínea

A coagulação sanguínea representa um processo crítico a manutenção da integridade vascular e corporal. Nesse processo, os componentes do sistema hemostático devem ser regulados de modo a controlar a perda sanguínea e, simultaneamente, evitar a formação excessiva de trombos intravasculares. A composição desse sistema é feita por vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação (responsáveis pela formação do coágulo), proteínas inibitórias fisiológicas e sistema fibrinolítico (responsável pela dissolução do coágulo)⁵⁵.

A formação do coágulo ocorre mediante a ativação proteolítica sequencial de proenzimas por proteases plasmáticas, resultando na formação da enzima trombina, que realiza a conversão do fibrinogênio em fibrina (cascata da coagulação)⁵⁶. Normalmente essa reação resulta na produção adequada do coágulo, não havendo deposição excessiva de fibrina pelo controle através dos mecanismos reguladores da coagulação⁵⁵.

A coagulação sanguínea é regulada através das proteínas inibitórias (anticoagulantes naturais) — antitrombina, proteína C e proteína S —, que impedem a formação excessiva de fibrina e a consequente oclusão vascular. Deficiências nesses sistemas anticoagulantes relacionam-se a estado de hipercoagulabilidade e são fatores de risco para trombooses^{56,57,58,59,66}.

A antitrombina é uma proteína inibitória de proteases cascata da coagulação. Principal inibidora da trombina, tem efeito inibitório também sobre os fatores IX, X, XI e XII ativados, além de acelerar a dissociação do complexo fator VII ativado/fator tecidual e prevenir sua religação^{57,58}. Produzida principalmente no fígado, sua molécula é constituída 432 aminoácidos⁶⁰. Seu gene codificador está localizado no cromossomo 1q23-25 e contém sete exons^{57,58,60}. Mutação perda-de-função nesse gene resulta em deficiência de antitrombina, reconhecido fator de risco para a trombose venosa^{58,60}.

A proteína C é uma proteína, vitamina K dependente, que faz parte do sistema da proteína C ativada, uma importante via fisiológica de fibrinólise^{57,58}. Produzida principalmente pelo fígado, é constituída de uma cadeia pesada (250 aminoácidos) e uma cadeia leve (155 aminoácidos)⁶¹. Sua ativação para proteína C ativada ocorre após a ligação da trombina com seu receptor endotelial, a trombomodulina^{57,61}. A função anticoagulante do sistema da proteína C ativada é determinada pela clivagem e pela inativação dos fatores V e VIII ativados, inibindo assim, a formação do coágulo^{57,58,61}. O gene codificador da proteína C está localizado no cromossomo 2q13-14 e contém nove exons⁵⁸. Mutação perda-de-função nesse gene resulta em deficiência de proteína C, conhecido fator de risco para trombose venosa^{57,61}.

A proteína S é uma glicoproteína plasmática, vitamina K dependente, que atua como potencializadora do sistema da proteína C ativada agindo como um cofator não enzimático na reação de inativação e clivagem dos fatores V e VIII ativados^{57,58,62}. Produzida principalmente no fígado, é constituída por 635 aminoácidos. Encontra-se circulante no plasma na forma livre e ativa funcionalmente (40%) ou na forma inativa e ligada à proteína ligadora C4b-BP (60%)^{62,63,64}. Dois genes codificadores da proteína S são catalogados no genoma humano, PROS1 e PROS2, e encontram-se mapeados no cromossomo 3p11.1-q11.2. O PROS1 possui 15 exons sendo o gene ativo responsável pela produção, enquanto PROS2 é um pseudogene^{57,58}. Mutação perda-de-função no gene PROS1 resulta na deficiência de proteína S, um fator predisponente bem-estabelecido para trombose venosa^{58,62}.

1.4 Tromboses vasculares

As doenças vasculares trombóticas estão entre os maiores problemas de saúde mundial, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, especialmente nas sociedades ocidentais⁵⁷. Devido aos seus diferentes mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco envolvidos, são geralmente categorizadas em arteriais e venosas. Suas consequências mais graves são o infarto agudo do miocárdio, o AVCI e o tromboembolismo pulmonar⁵⁷.

As tromboses arteriais, na maioria dos casos, são resultantes da alteração vascular sendo o trombo arterial primariamente composto de plaquetas em áreas de rápido fluxo sanguíneo. Os principais fatores de risco estão relacionados a aterosclerose, hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, inatividade física, idade avançada e hiperhomocisteinemia^{57,65}.

As tromboses venosas frequentemente estão associadas à ativação do processo de coagulação e à estase, com o vaso sanguíneo geralmente normal e o trombo composto de fibrina e células vermelhas do sangue. Os principais fatores predisponentes são idade avançada, imobilização prolongada, cirurgias, fraturas, uso de contraceptivos orais, gestação, puerpério, neoplasias, síndrome antifosfolípide e a presença de trombofilias^{57,58,59}.

1.5 Trombofilias geneticamente determinadas

No século XX começaram os primeiros relatos de famílias com história de eventos trombóticos e aparentemente maior predisposição a essa alteração^{58,59}. Na mesma época iniciaram também descrições de pacientes jovens com tromboses venosas idiopáticas, recorrentes ou em sítios não usuais. Com o avanço das pesquisas na área, foram descobertos “estados de hipercoagulabilidade” nesses indivíduos e suas famílias^{57,58,59}. Foi introduzido, então, o termo “trombofilia” para definir essa predisposição aumentada, geralmente geneticamente determinada, para a ocorrência de tromboses venosas^{56,57,58,59}.

Existe uma clara associação entre trombofilias geneticamente determinadas e tromboembolismo venoso, mas tais dados não são consistentes e inequívocos em relação às tromboses arteriais^{57,65,66,67,68,69}. Ressaltam-se as particularidades do sistema hemostático (hipercoagulabilidade) e do sistema cardiocirculatório (*bypass* hepático e o pulmonar) na vida

intrauterina e perinatal, que predispõem a trombozes e embolização arterial cerebral de trombos venosos de origem sistêmica, cardíaca ou placentária^{16,22,28,34,35}.

Estudos recentes revelam que mães trombofílicas podem apresentar adversos eventos placentários com o aparecimento de trombozes e infartos (vasculopatia trombótica placentária), o que causa redução do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, maior risco de abortamento, perda fetal e baixo crescimento intrauterino^{70,71,72,73,74,75}.

Entre as trombofilias geneticamente determinadas atualmente conhecidas, as mais frequentemente descritas e estudadas são deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden e mutação no gene do fator II - FII G20210A.

a) Deficiência de antitrombina^{55,56,57,58,60,76,77}. A deficiência genética de antitrombina é uma trombofilia de herança autossômica dominante e base molecular altamente heterogênea, atualmente com cerca de 256 registros de mutações. Ocorre em torno de 0,02% a 0,16% da população geral e em 1 a 8% dos casos de tromboembolismo venoso. Na forma de herança heterozigótica o risco é cerca de 5 a 20 vezes maior para tromboembolismo venoso. A forma homozigótica é extremamente rara e usualmente

1. A deficiência de antitrombina possui duas formas descritas: tipo I, deficiência quantitativa da proteína, com baixos níveis plasmáticos e conseqüente baixa atividade funcional; e tipo II, deficiência qualitativa da proteína com redução da atividade funcional, porém com níveis normais da proteína no plasma.

b) Deficiência de proteína C^{55,56,57,58,61,78,79,80}. A deficiência genética de proteína C é uma trombofilia de herança autossômica dominante e base molecular a heterogênea com cerca de 161 diferentes tipos de mutações. Ocorre 0,2 a 0,4% da população geral e em 2 a 8 % dos casos de tromboembolismo venoso. Na forma de herança heterozigótica o risco é cerca de 10 vezes maior para tromboembolismo venoso. A forma homozigótica está associada à púrpura fulminante neonatal, com trombose microcirculação, trombose oftálmica e cerebral. A deficiência de proteína C apresenta duas formas descritas: tipo I, deficiência quantitativa da proteína, com baixos níveis e conseqüente baixa atividade funcional; e tipo II, deficiência qualitativa com redução da atividade funcional, porém com níveis normais da proteína no plasma.

c) Deficiência de proteína S^{55,56,57,58,62,64,80,81}. A deficiência genética de proteína S é uma trombofilia de herança autossômica dominante e acentuada heterogeneidade molecular, com 131 mutações identificadas. Ocorre em 0,03 a 0,13% da população geral e em 1 a 7 % dos pacientes com tromboembolismo venoso. Na forma de herança heterozigótica o risco é

aumentado para tromboembolismo venoso, e acredita-se que seja similar em relação à deficiência de proteína C. A forma homozigótica está associada à púrpura fulminante neonatal e trombose cerebral. A deficiência de proteína S apresenta três formas descritas: tipo I, deficiência quantitativa da proteína, com baixa atividade funcional (redução dos níveis da proteína S total e livre); tipo II, deficiência qualitativa da proteína (níveis normais da proteína S total e livre, porém com atividade diminuída por disfunção da molécula); e tipo III, deficiência quantitativa da proteína S livre, com consequente baixa atividade, por ligação excessiva com a proteína ligadora C4b-BP, sendo normal o nível de proteína S total.

d) Resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V (fator V Leiden)^{44,55,56,57,58,63,82}. Trata-se de uma trombofilia geneticamente determinada por uma mutação de ponto no gene que codifica o fator V da coagulação: transição G - A no nucleotídeo 1691 do gene e resulta em substituição da pela glutamina na posição do aminoácido 506 da proteína. Esse local é o sítio de clivagem na molécula do fator V pelo sistema anticoagulante da proteína C ativada. O fator mutante (chamado fator V Leiden) é resistente à inativação proteolítica com maior meia-vida plasmática e consequente hipercoagulabilidade. Tem herança autossômica dominante com prevalência de 1 a 15% na população em geral. Em heterozigose aumenta o risco em 3 a 8 vezes de tromboembolismo venoso e na forma homozigótica em 50 a 100 vezes. É a idade trombofílica genética mais frequentemente encontrada e responsável por 10 a dos casos de tromboembolismo venoso de causa genética. Três outras alterações no gene do Fator V são descritas (Fator V Cambridge, Fator V Hong-Kong e Haplótipo HR2), porém sua ocorrência é rara, e não comprovaram sua real participação como fator de risco para tromboes.

e) Mutação no gene do fator II (FII G20210A)^{55,56,57,58,83,84}. É uma trombofilia geneticamente determinada por mutação, que envolve a transição G - A na posição do nucleotídeo 20210 na região não traduzida a 3' do gene que codifica o fator II da coagulação (protrombina). A mutação FII G20210A leva à produção excessiva de protrombina com níveis plasmáticos elevados desse fator e risco aumentado em a 5 vezes para tromboembolismo venoso. Tem herança autossômica dominante, ocorre em 1 a 3% da população em geral e em 6 a 18% dos tromboembolismos venosos. É a segunda anormalidade trombofílica genética mais encontrada.

Tromboes vasculares são patologias complexas e multifatoriais cujo risco de ocorrência por uma única alteração é relativamente baixa, porém interações entre mutações genéticas em um único gene ou em vários genes associadas a fatores de risco não genéticos podem desencadear evento grave com elevada morbi-mortalidade^{37,56,57,58,85,86}.

1.6 Paralisia cerebral hemiplégica relacionada a AVCI trombofilias geneticamente determinadas

Relatos de casos de AVCI relacionados a deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, fator V Leiden e mutação FII G20210A são encontrados com relativa frequência na literatura médica dos últimos anos^{44,76,79,81,84,85,87,88,89}.

Günther *et al.*⁹⁰ e Nowak-Götti *et al.*⁹¹ em seus estudos caso-controle comprovaram maior prevalência das trombofilias geneticamente determinadas nas crianças com AVCI perinatal/neonatal e AVCI infantil, respectivamente, demonstrando uma correlação entre tais afecções. Corroborando esses achados, acrescentam-se os estudos de Reid *et al.*³⁴ e de Senbil *et al.*⁹², que confirmaram maior prevalência das trombofilias em crianças com paralisia cerebral hemiplégica secundária a AVCI. Adiciona-se ainda o estudo de Fattal-Valevski *et al.*⁹³ avaliando os casos de paralisia cerebral não relacionados a AVCI, nos quais não foi observada maior prevalência dessas alterações. Todavia o papel das trombofilias geneticamente determinadas como fatores de risco para trombose arterial, AVCI e paralisia cerebral hemiplégica permanece controverso, uma vez que outros autores não conseguiram determinar essas mesmas conclusões.

Observamos neste estudo de revisão uma correlação entre trombofilias e AVCI em crianças^{34,36,90,91,94,95,96,97,98,99,100}, porém tais achados não foram comprovados em outras publicações nessa mesma faixa etária e na vida adulta^{66,67,68,69,101}.

Estas considerações iniciais mostram que trombofilias geneticamente determinadas são reconhecidos fatores de risco para tromboembolismo venoso, entretanto sua contribuição para tromboes arteriais é polêmica, sendo imprescindíveis mais estudos para uma análise conclusiva.

1.7 Método

1.7.1 Delineamento

Trata-se de um estudo caso-controle, realizado no Hospital Sarah Belo Horizonte, período de março de 2007 a dezembro de 2008.

1.7.2 Amostra e procedimento

A primeira etapa do processo foi constituída da análise de 747 prontuários eletrônicos de crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplégica, acompanhados regularmente no Programa de Reabilitação Infantil do Hospital Sarah Belo Horizonte, no período compreendido entre janeiro de 1998 e dezembro 2007. Foram incluídas nessa etapa 388 crianças e adolescentes que haviam realizado exames de imagem do encéfalo (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) na instituição. A etiologia da paralisia cerebral hemiplégica foi determinada após a ligação da história clínica pelo médico pediatra mestrande e da análise do exame de neuroimagem pelo médico radiologista¹⁰². As seguintes etiologias foram encontradas:

- Encefalomalácia vascular: 124 pacientes (31,9%);
- Malformação do desenvolvimento cerebral: 67 pacientes (17,3%);
- Sequela de encefalopatia hipóxico-isquêmica: 65 pacientes (16,8%);
- Porencefalia vascular: 59 pacientes (15,2%);
- Sequela de infecção congênita: 9 pacientes (2,3%);
- Sequela de processos infecciosos e traumáticos: 9 pacientes (2,3%);
- Atrofia cerebral unilateral: 7 pacientes (1,8%);
- Alterações inespecíficas: 21 pacientes (5,4%);
- Sem alterações detectáveis: 27 pacientes (7,0%).

A segunda etapa do processo foi desenvolvida no período de fevereiro a dezembro de 2008, quando as crianças e os adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica retornaram ao

hospital, para atendimento pediátrico de acompanhamento. Naquele momento, os exames de neuroimagem foram reanalisados por dois médicos radiologistas, os participantes avaliados pelo médico pediatra mestrando, e os dados relativos à pesquisa, coletados segundo o protocolo elaborado especificamente para o estudo.

O protocolo continha dados da anamnese (história clínica, história patológica pregressa, história familiar), exame físico completo e os resultados dos exames complementares (laboratoriais e de imagem). O responsável legal recebeu orientações em relação ao projeto e, com a sua concordância, foram solicitados os exames laboratoriais de pesquisa para as trombofilias geneticamente determinadas. Além disso, foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

A amostra foi categorizada em dois grupos distintos de acordo com a etiologia do insulto cerebral:

a) Grupo vascular: Composto de 100 crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplégica, que compareceram ao hospital para atendimento médico de acompanhamento no período de fevereiro a dezembro de 2008, cujo exame de imagem do encéfalo revelou achados compatíveis com acidente vascular cerebral isquêmico.

b) Grupo não vascular: Composto pelas primeiras 25 crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplégica, que compareceram ao hospital para atendimento médico de acompanhamento no período de fevereiro a dezembro de 2008, cujo exame de imagem do encéfalo revelou achados compatíveis com outras etiologias, exceto acidente vascular cerebral isquêmico.

1.7.3 Critérios de inclusão

a) Pacientes com paralisia cerebral hemiplégica, com idade entre 2 anos e 17 anos e 11 meses, acompanhados regularmente no Hospital Sarah Belo Horizonte.

b) Pacientes com paralisia cerebral hemiplégica cujo evento desencadeante da lesão cerebral tivesse ocorrido no período perinatal ou neonatal.

c) Pacientes com paralisia cerebral hemiplégica cujo exame de imagem do encéfalo tivesse sido realizado dentro do Hospital Sarah Belo Horizonte (tomografia de encéfalo ou

ressonância magnética) e evidenciado achados compatíveis com AVCI (grupo vascular) ou outras etiologias, exceto AVCI (grupo não vascular).

1.7.4 Critérios de exclusão

a) Pacientes com paralisia cerebral hemiplégica menores de 2 anos ou maiores de 18 anos.

b) Pacientes com paralisia cerebral hemiplégica cuja lesão cerebral tivesse ocorrido após o período neonatal.

c) Pacientes com paralisia cerebral hemiplégica cujo exame de imagem não tivesse sido realizado dentro do Hospital Sarah Belo Horizonte.

d) Pacientes em uso de medicação anticoagulante (antagonistas da vitamina K ou derivados da heparina), antiagregante plaquetário ou terapia hormonal.

e) Pacientes grávidas ou com doença sistêmica, hepática, renal (inclusive síndrome nefrótica), neoplasia com ou sem tratamento quimioterápico, coagulação intravascular disseminada, quadros infecciosos, eventos trombóticos e transfusão de hemoderivados nos últimos seis meses.

1.7.5 Exame de neuroimagem

No início do projeto procedemos à análise dos 388 exames de imagem do encéfalo de crianças com paralisia cerebral hemiplégica realizados no Hospital Sarah Belo Horizonte, conforme descrito na seção 1.7.2. Nessa etapa dois médicos radiologistas e o mestrando reanalisaram os exames de neuroimagem das 125 crianças e adolescentes que participaram do estudo. Por consenso, foram determinadas as conclusões finais, e definida a participação nos grupos vascular e não vascular.

O estudo de tomografia computadorizada do encéfalo foi realizado em 106 participantes com cortes axiais, orientados por radiografia digital, com 1,25 a 5 mm de espessura e intervalo, pela técnica helicoidal “multislice”, utilizando o aparelho Bright Speed (General Electric Medical Systems®).

O estudo de ressonância magnética do encéfalo foi realizado em 19 partic com sequências axiais ponderadas em T2 e Flair, sagital em T1 e coronal em T2, utilizando aparelho Signa Horizon 1.5 T (General Eletric Medical Systems®).

1.7.6 Critérios diagnósticos para AVCI

Estudos de imagem do encéfalo de pacientes com AVCI re lam padrões de lesão destrutiva focal do parênquima cerebral em território determinado^{27,33,47,48,51,53}. Insultos ocorridos com o cérebro imaturo (vida fetal) características de neuroimagem diferentes dos insultos ocorridos no período perinatal e na infância, quando o cérebro já se encontra praticamente maturo. Essas diferenças estão relacionadas às particularidades da capacidade de reabsorção da área de necrose e da reação astrocítica de cada etapa da vida^{51,52}.

A pesquisa foi realizada em um centro de reabilitação atende pacientes com quadros sequelares, portanto eventos agudos não foram s. Os critérios diagnósticos utilizados foram padrões de imagem sequelar relacionadas a AVCI, desde que bem-definidos e em áreas de irrigação de grandes artérias cerebrais:

a) Encefalomalácia^{36,50,51,52}: Imagem de área destrutiva do parênquima cerebral apresentando cavidade de paredes irregulares com septações finas em seu interior, geralmente relacionadas a insultos ocorridos no cérebro maturo, ou seja, na fase final da gestação e na infância.

b) Porencefalia^{36,50,51,52}: Imagem de área destrutiva do parênquima cerebral apresentando cavidade cística com conteúdo isodenso ao líquido, bem delimitada, de paredes finas, sem septações internas, geralmente relacionada a insultos durante a vida intrauterina em uma fase anterior ao desenvolvimento completo dos hemisférios cerebrais.

Insultos vasculares cerebrais caracterizados por leucomalácia periventricular em recém-nascidos prematuros, sequelas de encefalopatia hipóxico-isquêmica e áreas de infarto cerebral em regiões fronteiriças de grandes artérias ou em áreas de suprimento terminal não foram incluídos como AVCI neste estudo, uma vez que têm maior correlação com eventos hemodinâmicos e consequente agressão cerebral global^{27,33,53}.

1.7.7 Material biológico

Todos os participantes do estudo foram submetidos a coleta de sangue e de urina em conjunto com outros exames laboratoriais de propedêutica diagnóstica ou de controle, evitando a coleta de sangue com intuito exclusivo de participação na pesquisa. Os exames realizados objetivaram a investigação diagnóstica das bofilias geneticamente determinadas (deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden e mutação no gene do fator II - FII G20210A) e a exclusão de alterações adquiridas (deficiência adquirida de antitrombina, deficiência adquirida de proteína C, deficiência adquirida de proteína S).

As amostras biológicas de sangue venoso foram obtidas no momento da consulta, sem jejum prévio. Em caso de anormalidade em algum exame, nova dosagem foi realizada com a mesma amostra. Em caso de persistência da anormalidade nova amostra foi coletada, após período de 90 dias, no horário entre 7 e 9 horas, com jejum de 12 horas.

A coleta foi realizada utilizando tubos do sistema Vacuette® (Greiner Bio-One) ou Vacutainer® (Becton Dickinson) ou Vacuplast® (Cralplast): 1 tubo de 3,5 mL sem anticoagulante, com gel separador, para dosagens bioquímicas, 1 tubo de 4 mL com EDTA para extração do DNA e 2 tubos de 4,5 mL com citrato de sódio 3,2% para dosagens dos marcadores hemostáticos.

As amostras de sangue colhidas sem anticoagulante e com citrato de sódio a 3,2% foram centrifugadas a 3.500 rpm durante 10 minutos. O soro e o plasma foram aliquotados e identificados. As análises bioquímicas foram realizadas no mesmo dia. O restante do plasma citratado foi estocado a -80°C até o momento da realização dos testes. As amostras colhidas em EDTA foram refrigeradas a 4°C até o momento da extração do DNA.

1.7.8 Exames laboratoriais

Na pesquisa foram realizados os seguintes exames laboratoriais:

a) Antitrombina: A determinação da atividade da antitrombina foi realizada no plasma citratado, através do uso do conjunto diagnóstico STACHROM® ANTITHROMBIN

III (Diagnostica Stago®), pelo método cromogênico cinético, conforme as instruções fornecidas pelo fabricante. As determinações foram realizadas utilizando-se o aparelho STA Compact® (Diagnostica Stago®) para sistema automatizado.

O teste se baseia na formação do complexo trombina/antitrombina na presença de heparina. A antitrombina se encontra na amostra; a trombina e a heparina, nos reagentes fornecidos pelo fabricante. Após incubação, a trombina residual é dosada pela sua atividade amidolítica sobre o substrato cromógeno CBS 61.50. A 1 itroanilina é medida a 405nm. A intensidade da cor é inversamente proporcional à quantidade de antitrombina presente na amostra.

A curva de calibração foi construída utilizando STA® - Unicalibrador. Os controles normal (N) e anormal (P) do mesmo fabricante foram utilizados para verificar o desempenho do ensaio. Os valores normais descritos no conjunto diagnóstico, considerando dois desvios-padrão (-2DP e +2DP), variam de 80 a 120%, corroborado por Samama *et al.*¹⁰³, que descrevem os mesmos valores.

b) Proteína C: A determinação da atividade da proteína C foi realizada no plasma citratado, através do conjunto diagnóstico STACHROM® PROTEIN C (Diagnostica Stago®), pelo método cromogênico cinético, conforme as instruções fornecidas pelo fabricante. As determinações foram realizadas utilizando o aparelho STA Compact® (Diagnostica Stago®) para sistema automatizado.

No ensaio a proteína C é ativada à proteína C ativada pelo extrato do veneno de víbora (*Agkistrodon c. contortrix*). A quantidade de PCa formada é dosada pela sua atividade amidolítica sobre o substrato sintético CBS 42.46. A liberação de paranitroanil é medida a 405nm.

A curva de calibração foi construída utilizando-se STA® - Unicalibrador. Os controles normal (N) e anormal (P) do mesmo fabricante foram utilizados para verificar o desempenho do ensaio. Os valores normais descritos no conjunto diagnóstico, considerando dois desvios-padrão (-2DP e +2DP), variam de 70 a 130%, corroborado por Samama *et al.*¹⁰³, que descrevem os mesmos valores.

c) Proteína S livre: A determinação da proteína S livre plasmática foi realizada no plasma citratado, através do uso do conjunto diagnóstico ASSERACHROM® FREE PROTEIN S (Diagnostica Stago®), cujo princípio analítico é ELISA de captura, conforme as instruções fornecidas pelo fabricante. A leitura a 450nm foi realizada utilizando o leitor de ELISA (Multiskan EX R LabSystems®).

O teste de ELISA se baseia na especificidade da ligação entre antígenos e anticorpos. Os antígenos presentes na amostra (no caso, PS livre) ligam aos anticorpos monoclonais específicos fixados à superfície da placa (anticorpos anti-PS). Em seguida, anticorpos monoclonais marcados com uma enzima (no caso, anticorpos anti-PS marcados com peroxidase) se ligam a outros determinantes antigênicos. Os anticorpos que não se ligam são retirados por sucessivas lavagens. Na etapa seguinte o substrato cromógeno (tetrametilbenzidina) é adicionado e reage com a enzima, produzindo um produto corado. A reação é interrompida com uma solução ácida, e a intensidade de cor produzida é diretamente proporcional à concentração do antígeno na amostra.

A curva de calibração foi construída utilizando o calibrador, fornecido pelo fabricante. Um controle, também fornecido pelo fabricante, foi utilizado para verificar o desempenho do ensaio. Os valores normais descritos no conjunto diagnóstico, considerando dois desvios-padrão (-2DP e +2DP), variam de 72 a 150% para homens e 64 a 126% para mulheres, corroborado por Dykes *et al.*⁶⁴ e Henkens *et al.*¹⁰⁴, que encontraram valores significativamente diferentes entre os sexos e o estado hormonal.

d) Pesquisa da resistência à proteína C ativada por mutação no gene do Fator V (G1691A - Fator V Leiden): A pesquisa da troca de uma base G por A na posição 1691 do gene do Fator V foi realizada através da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), seguida de digestão com enzimas de restrição para análise do polimorfismo de tamanho de fragmento de restrição (RFLP).

A PCR foi executada utilizando-se os oligonucleotídeos 5'- TGC CCA GTG CTT AAC AAG AAC A-3' e 5'- CTT GAA GGA AAT GCC CCA TTA-3'. As condições da PCR consistiram em 40 ciclos de desnaturação a 94 °C por cinco minutos, anelamento a 58 °C por um minuto e extensão a 72 °C por um minuto, precedidos de um passo inicial de desnaturação a 94 °C por 10 minutos e finalizados com uma etapa de 72 °C por cinco minutos.

O produto da PCR foi submetido à digestão com a enzima de restrição MnlI. A presença da mutação cria uma sequência que a enzima MnlI reconhece e leva à quebra do fragmento em duas partes. Indivíduos heterozigotos para a mutação apresentam três fragmentos, e indivíduos homozigotos, dois fragmentos.

e) Pesquisa da mutação no gene do fator II (FII G20210A): A pesquisa da troca de uma base G por A na posição 20210 do gene do Fator II foi realizada através da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), seguida de digestão com enzimas de restrição para análise do polimorfismo de tamanho de fragmento de restrição (RFLP).

A PCR foi executada utilizando-se os oligonucleotídios 5'-TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC-3' e 5'-ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAG C-3'. As condições da PCR consistiram em 40 ciclos de desnaturação a 94 °C por cinco minutos, anelamento a 54 °C por um minuto e extensão a 72°C por um minuto, precedidos por um passo inicial de desnaturação a 94 °C por 10 minutos e finalizados com um passo de 72 °C por cinco minutos.

O produto da PCR foi submetido à digestão com a enzima de restrição Hind III. A presença da mutação cria uma sequência que a enzima Hind III reconhece e leva à quebra do fragmento em duas partes. Indivíduos heterozigotos para a mutação apresentam três fragmentos e indivíduos homozigotos, dois fragmentos.

O produto da digestão foi analisado por eletroforese em gel de poliacrilamida a 8%, seguido de coloração pela prata. O padrão de peso molecular “1 kb Plus” (Gibco®) foi utilizado como referência nas eletroforeses.

f) Outras análises: As análises bioquímicas (ureia, creatinina, albumina, TGO, TGP) foram realizadas no aparelho Selectra E® (Vitalab®), utilizando Kits Labtest®. AP e TTPa foram realizadas no aparelho STart® (Diagnostica Stago®), utilizando Kits Thromborel® S e Pathromtin*SL® (Dade Behring®). A amostra de urina para a realização de EAS foi analisada imediatamente após a coleta; a parte bioquímica no aparelho Clinitek 50® (Bayer®), utilizando tiras Multistix®10 SG, e o sedimento no aparelho iQ®200 (IRIS®).

1.7.9 Critérios diagnósticos para trombofilias

Na análise do referencial teórico, observamos diferentes particulares metodológicas utilizadas pelos pesquisadores para a avaliação das trombofilias geneticamente determinadas. Embora o diagnóstico da resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden e a pesquisa da mutação no gene do fator II - FII G20210A se encontrem bem estabelecidos na análise do DNA pela técnica de reação em cadeia de polimerase, o mesmo não ocorre na investigação das deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S. Essas deficiências apresentam acentuada heterogeneidade molecular, com centenas de mutações genéticas descritas, o que torna não acessível em termos práticos o diagnóstico por análise de DNA, fazendo-se necessária a realização de exames funcionais (atividade) ou quantitativos (imunológicos)^{57,58,63}.

Neste estudo utilizamos os seguintes critérios diagnósticos das trombofilias por deficiência de proteínas inibitórias, conforme determinação o Consenso da 36ª Conferência do Colégio Americano de Patologistas¹⁰⁵:

a) Deficiência de antitrombina: Determinação da atividade da antitrombina por método funcional, que abrange o diagnóstico das deficiências de tipo I (quantitativa) e tipo II (qualitativa), uma vez que ambas cursam com baixa atividade funcional^{60,63}. Os valores normativos desse exame pelo fabricante variam de 80 a 100% (-2DP e +2DP), porém valores encontrados abaixo do -3DP (menores que 70%) são mais consistentes para o diagnóstico de deficiência genética de antitrombina. Valores situados entre o -2DP e -3 DP são menos claros e podem estar relacionados a deficiências de antitrombina adquiridas ou a variações individuais^{60,77}.

A deficiência adquirida de antitrombina pode ser encontrada em doenças hepáticas, desnutrição, grandes queimados, doenças inflamatórias crônicas, coagulação intravascular disseminada, vasculites, sepse, reação hemolítica transfusional, neoplasias, tromboes agudas, síndrome nefrótica, insuficiência renal e terapia com estrogênios ou L-asparaginase⁶⁰. Todas essas condições foram excluídas mediante a história clínica e a realização de exames laboratoriais.

b) Deficiência de proteína C: Determinação da atividade da proteína C, por método funcional, que abrange o diagnóstico das deficiências de tipo I (quantitativa) e tipo II (qualitativa), uma vez que ambas cursam com baixa atividade funcional^{61,63}. Os valores normativos deste exame pelo fabricante variam de 70 a 130% (-2DP e +2DP), porém valores abaixo do -3DP (menores que 55%) são mais consistentes para o diagnóstico da deficiência genética de proteína C e foram utilizados nessa pesquisa. Valores situados entre o -2DP e -3DP são menos claros, podendo estar relacionados a deficiências adquiridas de proteína C ou variações individuais⁶¹.

A deficiência adquirida de proteína C pode ser encontrada em pacientes com deficiência de vitamina K ou em uso de medicações antagonistas, doença hepática, insuficiência renal, síndrome nefrótica, coagulação intravascular disseminada, tromboes agudas, neoplasias, quimioterapia, quadros infecciosos, síndrome da angústia respiratória e pós-operatório⁶¹. Todas essas condições foram excluídas através da história clínica e da realização de exames laboratoriais.

c) Deficiência de proteína S: Determinação quantitativa da proteína S livre plasmática, por dosagem da proteína através de método funcional com o qual é possível o diagnóstico das deficiências de proteína S do tipo I e III, que cursam com baixos níveis

plasmáticos de proteína S livre. A deficiência de proteína S do tipo II não é passível de confirmação por esse exame, porém trata-se de uma forma rara⁶². Os valores normativos desse exame pelo fabricante variam de 72 a 150% para homens e 64 a 126% para mulheres. Segundo o consenso, o diagnóstico da deficiência genética de proteína S seria mais seguro considerando os níveis inferiores a 65% para homens e 54% para mulheres⁶².

Teoricamente o diagnóstico da deficiência de proteína S deveria ser feito por método funcional para avaliação da atividade da proteína S, uma vez que englobaríamos os três possíveis tipos de deficiência, porém esse método não é muito específico pelo fato de a proteína S ser um cofator para o sistema da proteína C ativada e poder ter seu resultado afetado nos casos de deficiência de proteína C e resistência à proteína C ativada. Até que novos métodos mais específicos sejam possíveis, o diagnóstico da deficiência de proteína S é realizado através da dosagem quantitativa (antígeno) da proteína S total e livre, com maior importância para esta última^{62,63}.

A deficiência adquirida de proteína S pode ser encontrada em pacientes com deficiência de vitamina K ou em uso de medicações antagonistas, doença hepática, quadros infecciosos, terapia hormonal e eventos trombóticos agudos^{62,64}. Todas essas condições foram excluídas mediante a história clínica e a realização de exames laboratoriais.

1.7.10 Análise estatística

As análises estatísticas foram calculadas através dos dados obtidos no protocolo de avaliação (clínicos, neuroimagem e laboratoriais) utilizando o pacote estatístico SPSS versão 16.0. A comparação entre as médias foi realizada através do teste *t student* e entre as diversas variáveis categóricas através do teste qui-quadrado, qui-quadrado exato e exato de Fisher. O valor $p < 0,05$, unicaudal, foi considerado estatisticamente significativo.

1.7.11 Metodologia de busca bibliográfica

O referencial teórico foi pesquisado nas bases de dados Medline, Lilacs, Embase, Cinahl e Cochrane com estas palavras-chave: acidente vascular cerebral, antitrombina, fator V

Leiden, hemiplegia, infarto cerebral, paralisia cerebral, paralisia cerebral hemiplégica, proteína C, proteína S, protrombina, protrombótico, trombofilia, trombose e tromboembolismo. Os limites utilizados foram faixa etária até 18 anos e período compreendido entre 1998 e 2008. Não houve restrição por idioma de publicação.

1.8 Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) e pelo Comitê de Ética Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor.

1.9 Justificativa e benefício do estudo

A paralisia cerebral hemiplégica é uma causa comum de neuroológica na criança, com graves repercussões na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e de suas famílias. O AVCI encontra-se entre os principais fatores etiológicos e está associado a elevada morbidade e mortalidade. Trombofilias geneticamente determinadas são reconhecidos fatores de risco para tromboembolismo venoso, porém existem controvérsias na sua participação como fatores predisponentes para tromboembolismo arterial e AVCI na infância. Publicações recentes têm confirmado maior prevalência alterações nesses pacientes, porém outros estudos não conseguiram comprovar tais achados.

Na instituição onde foi realizada esta pesquisa, AVCI a principal causa de paralisia cerebral hemiplégica, o que demonstra a alta prevalência do insulto vascular arterial como causa de paralisia cerebral hemiplégica e corrobora os dados da literatura internacional. Pesquisas na área são escassas e com pouco rigor metodológico, principalmente na população brasileira.

Portanto, tornam-se de substancial significado novos estudos com maior número de indivíduos acometidos e controles, a fim de elucidar uma real e inequívoca correlação entre tais afecções. O número de indivíduos acometidos é significativo e ica uma investigação ampla dos fatores determinantes da lesão cerebral, inc as trombofilias geneticamente

determinadas, para adequada orientação e aconselhamento genético. Ressaltamos ainda a importância de traçar condutas preventivas e terapêuticas específicas para os pacientes e familiares acometidos das mesmas alterações, com o objetivo de reduzir tanto o risco de recorrência de novos eventos tromboembólicos quanto as graves repercussões funcionais e na qualidade de vida dessa população com comprometimento cerebral.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Determinar se as principais trombofilias geneticamente determinadas (deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden e mutação no gene do fator II - FII G20210A) são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal.

2.2 Específicos

Determinar e comparar estatisticamente a prevalência das principais trombofilias geneticamente determinadas (deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden e mutação no gene do fator II - FII G20210A) em crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal e em crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a outras etiologias, exceto acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal.

2.3 Hipóteses

2.3.1 Primeira hipótese

Maior prevalência das principais trombofilias geneticamente determinadas no grupo de crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal em comparação ao grupo de crianças com paralisia cerebral hemiplégica de outras etiologias, exceto acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal.

2.3.2 Segunda hipótese

Trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal.

Artigo I

Artigo de Revisão

**Hemiplegic cerebral palsy due to ischemic stroke and
genetically determined thrombophilias**

**Paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico e
trombofilias geneticamente determinadas**

Alexandre C. B. Araújo¹, Vitor G. Haase²

¹Médico pediatra. Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor – Hospital Sarah Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG).

²Doutor. Professor Adjunto do Departamento de Psicologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG).

Hemiplegic cerebral palsy due to ischemic stroke and genetically determined thrombophilias

Paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico e trombofilias geneticamente determinadas

Alexandre C. B. Araújo, Vitor G. Haase

Resumo

Objetivo: Realizar uma análise detalhada relativa ao papel das trombofilias geneticamente determinadas como fatores predisponentes ao aparecimento de paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico, abordando os principais aspectos conceituais, epidemiológicos e fisiopatológicos.

Fonte de dados: O levantamento de artigos sobre o tema foi pesquisado nas bases de dados Medline, Lilacs, Embase, Cinahl e Cochrane, com palavras-chave acidente vascular cerebral, antitrombina, fator V Leiden, hemiplegia, infarto cerebral, paralisia cerebral, paralisia cerebral hemiplégica, proteína C, proteína S, protrombina, protrombótico, trombofilia, trombose e tromboembolismo. Os limites utilizados foram a faixa etária até 18 anos e o período compreendido entre 1998 e 2008. Não houve restrição por idioma de publicação.

Síntese dos dados: A paralisia cerebral hemiplégica é uma causa frequente de incapacidade física na criança. Nos últimos anos, o acidente vascular cerebral isquêmico tem emergido entre as principais causas; porém, pouco se conhece sobre os fatores etiológicos envolvidos, suas interações, seus mecanismos fisiopatológicos e sua evolução. Trombofilias geneticamente determinadas são estados de hipercoagulabilidade herdados, que contribuem como possíveis condições predisponentes ao aparecimento desse grave evento com consequente dano cerebral.

Conclusões: O acidente vascular cerebral isquêmico é uma importante causa de paralisia cerebral hemiplégica. Apresenta elevada morbi-mortalidade e forte impacto

psicossocial nas crianças afetadas e suas famílias. Sua etiologia é multifatorial, e muitos fatores de risco ainda se encontram indefinidos, com conseqüente risco de recorrência. Até o presente momento, as pesquisas revelam que as trombofilias geneticamente determinadas têm importância fisiopatológica para o acidente vascular cerebral isquêmico e, conseqüentemente, a paralisia cerebral hemiplégica. Essa afirmação, porém, não é inequívoca, uma vez que outros trabalhos não conseguiram comprovar os mesmos achados. Resistência à proteína C ativada - fator V Leiden, deficiência de proteína C e mutação no gene do fator II G20210A têm a princípio maior relevância na faixa etária pediátrica, com estudos divergentes na vida adulta. Novas pesquisas nessa área se fazem necessárias objetivando elucidar o real papel das trombofilias como fatores predisponentes para acidente vascular cerebral isquêmico. A partir disso, poderemos traçar medidas preventivas e terapêuticas, além de adequada orientação e aconselhamento genético.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral isquêmico. Paralisia cerebral hemiplégica. Trombofilia. Crianças.

Abstract

Objective: The purpose of this study is to perform a detailed analysis about the role of the genetically determined thrombophilias as predetermining factors to the hemiplegic cerebral palsy due to ischemic stroke, approaching the main conceptual, epidemiological and physiopathological aspects.

Sources: Articles about such theme have been researched in Medline, Lilacs, Embase, Cinahl, Cochrane databases with the following keywords: ischemic stroke, antithrombin, protein C, protein S, factor V Leiden, prothrombin, hemiplegic cerebral palsy, prothrombotic, thrombophilias, thrombosis, thromboembolism. The limits were subjects up to eighteen years old and the period between 1998 and 2008. No language restriction.

Summary of the findings: Hemiplegic cerebral palsy is a frequent cause for children impairment. Lately, ischemic strokes have emerged amongst the main factors, although little is known about the etiological factors involved, their interactions, physiopathological mechanisms and evolution. Genetically determined thrombophilias are hypercoagulability states inherited, which contribute as possible predisponent conditions for the development of such serious event with consequent brain damage.

Conclusion: Ischemic stroke is an important cause of hemiplegic cerebral palsy. It shows high morbidity and mortality thus bringing forth strong psychological and social impact on the affected subjects and their families. Its etiology is multifactorial and has several indefinite risk factors. Currently, the researches demonstrate that thrombophilia have physiopathological importance for the ischemic stroke and hence, hemiplegic cerebral palsy. That statement is not absolute, since other studies could not prove the same findings. Resistance to activated protein C - Factor V Leiden, coagulation factor II G20210A mutation and Protein C deficiency show, at first, major relevance in children, but there have been some controversy studies in adults. New researches are necessary to elucidate the actual role of thrombophilia as predetermining factor of ischemic stroke. Therefore, we should carry preventive and therapeutic actions besides suitable guidance and genetic counseling.

Keywords: Ischemic stroke, hemiplegic cerebral palsy, thrombophilia, children.

Introdução

A paralisia cerebral é definida como um grupo de distúrbios permanentes do desenvolvimento do movimento e da postura, que causam alteração da atividade e são atribuídas a um distúrbio não progressivo ocorrido no desenvolvimento cerebral fetal ou da criança. As distúrbios motoras da paralisia cerebral são frequentemente acompanhadas de distúrbios sensoriais, de sensação, percepção, cognição, comunicação, comportamento, além de epilepsia e problemas musculoesqueléticos secundários¹.

Trata-se de um problema comum, com prevalência estimada de 1,5 a 2,5 casos por 1.000 nascidos vivos^{2,3,4,5}. O diagnóstico é geralmente clínico, baseado na história de risco para a lesão cerebral, associado ao atraso nas aquisições motoras, sem relato de piora funcional e agregado ao exame neurológico, que estabelece o déficit motor. Exames complementares de neuroimagem, neurofisiologia, *screening* metabólico e estudo genético são importantes, principalmente quando a história não é confiável, nos casos atípicos (excluir patologias progressivas ou metabólicas), na avaliação do risco de recorrência, aconselhamento familiar, implantação de programas de prevenção e implicações médico-legais².

Durante muitas décadas a paralisia cerebral foi relacionada a cuidados obstétricos inadequados com conseqüente asfixia perinatal. Esse aspecto tem sido questionado nos últimos anos, uma vez que muitas crianças com paralisia cerebral não apresentam antecedentes de asfixia nem achados de neuroimagem compatíveis com essa etiologia. Pesquisas nessa área têm revelado que fatores pré-natais como prematuridade, gemelaridade, malformações encefálicas, restrição do crescimento intrauterino, processos infecciosos durante a gestação e distúrbios da coagulação fetal têm, aparentemente, maior papel relevante⁵.

A paralisia cerebral hemiplégica (PCH) é caracterizada pela alteração motora unilateral causada por dano cerebral pré-natal, perinatal ou pós-natal (até dois ou três anos de idade)^{5,6}. As causas mais comuns são malformações encefálicas, sequelas de encefalopatia hipóxico-isquêmica e de infecções do sistema nervoso central (congenitas ou adquiridas), traumatismo cranioencefálico e acidentes cerebrovasculares^{3,5,6,7,8}. Publicações recentes mostram que pacientes com PCH frequentemente sofreram acidentes cerebrovasculares isquêmicos pré ou perinatais com prevalência variável de 13% a 37%^{2,3,6,8,9}.

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é um insulto vascular arterial e está entre as principais causas de morte e incapacidade em adultos, na medida em que reduz a

expectativa e a qualidade de vida dos indivíduos afetados^{10,11}. Sua prevalência na infância tem aumentado nos últimos anos, devido à maior possibilidade de identificação decorrente dos grandes avanços nos recursos diagnósticos e à melhoria na sobrevivência das crianças com condições predisponentes^{12,13}.

As trombofilias geneticamente determinadas são desordem protrombóticas apontadas como prováveis fatores associados ao aparecimento do AVCI, porém pesquisas nessa área são escassas, e muitas têm pouco rigor metodológico¹⁴.

A proposta deste estudo é realizar uma revisão atualizada e detalhada sobre a paralisia cerebral hemiplégica relacionada ao acidente vascular cerebral, com particular interesse na avaliação do papel das trombofilias geneticamente determinadas como fator de risco para o aparecimento dessa importante desordem neurológica em crianças.

O referencial teórico foi pesquisado nas bases de dados Medline, Lilacs, Embase, Cinahl e Cochrane, com as seguintes palavras-chave: acidente vascular cerebral, antitrombina, fator V Leiden, hemiplegia, infarto cerebral, paralisia cerebral, paralisia cerebral hemiplégica, proteína C, proteína S, protrombina, protrombótico, trombofilia, trombose e tromboembolismo. Os limites utilizados foram a faixa etária até 18 anos e o período compreendido entre 1998 e 2008. Não houve restrição por idioma de publicação.

Acidente vascular cerebral isquêmico

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é definido como um déficit neurológico focal, que persiste por pelo menos 24 horas, com evidência de infarto cerebral em uma distribuição arterial no exame de neuroimagem^{15,16}. Está associado à significativa morbidade e mortalidade, com consequências catastróficas na vida das crianças afetadas e de seus familiares^{17,18}. O AVCI é relativamente frequente e encontra-se entre as causas mais comuns de óbito e de severa incapacidade neurológica crônica (paralisia cerebral e epilepsia) em crianças^{17,18,19,20,21,22,23,24,25}.

Contrastando com estudos em adultos, cujos principais fatores de risco para o AVCI estão relacionados à doença cerebrovascular aterosclerótica (dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial) e cardioembolismo (cardiopatias, fibrilação atrial)^{10,26,27}, na criança existem diferenças substanciais em relação a faixa etária, às causas e à evolução^{18,19}.

Apesar do grande avanço tecnológico nas últimas décadas, a etiologia e o tratamento do AVCI constituem um desafio para clínicos e neurologistas. Na faixa etária pediátrica, estão bem-documentadas muitas patologias desencadeantes, como cardiopatias, vasculopatias, processos infecciosos do sistema nervoso central, anemia falciforme, distúrbios protrombóticos e outras. Porém, cerca de 1/3 dos casos permanecem sem diagnóstico causal com conseqüente risco de recorrência^{17,19,28,29}.

Acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal

O AVCI perinatal/neonatal é definido como um evento cerebrovascular isquêmico arterial, que ocorre entre 28 semanas de gestação e 28 dias de vida pós-natal^{13,19,20,30}. Entretanto, alguns autores ampliam para o período entre 20 semanas de gestação e 28 dias de vida^{23,31}. Nesse período, distúrbios maternos, placentários, estados de hipercoagulabilidade herdados, cardiopatias congênitas, processos infecciosos intrauterinos ou neonatais e asfixia perinatal³¹ têm grande importância fisiopatológica e agregam-se às particularidades da circulação fetal e dos mecanismos hemostáticos fetais, que predisõem a trombozes e embolização arterial²⁰ (QUADRO 1).

As manifestações clínicas mais frequentemente observadas no AVCI perinatal/neonatal são convulsões, alteração neurológica focal, anormalidade de tônus ou deglutição, modificação do nível de alerta e apneia^{20,22,32}. Alguns neonatos não se revelam neurologicamente doentes e têm seu diagnóstico retrospectivo quando realizam exame de neuroimagem devido à hemiplegia de causa não definida ou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor^{20,22,30,33}.

O risco de recorrência do AVCI perinatal/neonatal é geralmente baixo^{18,19,34}, porém a associação entre fatores genéticos e adquiridos tem efeito sinérgico determinando maior risco^{24,31}.

QUADRO 1
Principais fatores de risco para AVCI perinatal/neonatal^{18,19,20,21,22,26,35,36}

Desordens maternas
Infecção materna
Estados de hipercoagulabilidade herdados (trombofilias genéticas)
Estados de hipercoagulabilidade adquiridos (trombofilias adquiridas)
Uso de drogas (cocaína)
Doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico)
Pré-eclâmpsia
Desordens placentárias
Tromboses, infartos placentários, perda fetal
Corioamnionite
Asfixia perinatal
Cardiopatias
Congênitas
Patência de duto arterioso e forame oval
Cateterização
Desidratação
Desordens hematológicas fetais
Policitemia
Coagulação intravascular disseminada
Estados de hipercoagulabilidade herdados (trombofilias genéticas)
Infecção
Sistema nervoso central
Sistêmica
Malformações vasculares
Trauma

Acidente vascular cerebral isquêmico na infância

O AVCI na infância é definido como um evento cerebrovascular isquêmico arterial, que ocorre entre 30 dias de vida e 18 anos de idade^{19,37}, porém Fulleerton *et al.*³⁴ e Härtel *et al.*³⁸ descrevem o início desse período no 29º dia de vida pós-natal. Na maioria das vezes a sintomatologia clínica é marcante, com manifestação aguda de déficit motor, cefaleia, modificação do nível de consciência, alteração de linguagem ou desordem convulsiva^{13,24}.

Nessa faixa etária os mecanismos tromboembólicos relacionados a cardiopatias congênitas ou adquiridas, vasculopatias, processos infecciosos, anemia falciforme e outras desordens hematológicas ou metabólicas têm significativa relevância causal, com maior risco de recorrência e mortalidade, principalmente se múltiplos fatores predisponentes encontram-se associados^{34,39,40} (QUADRO 2).

QUADRO 2
Principais fatores de risco para AVCI na infância^{12,18,19,21,26,31,41}

<ul style="list-style-type: none"> Cardioembolismo <ul style="list-style-type: none"> Cardiopatía congênita Cardiopatía adquirida (doença reumática, miocardiopatía, valvulopatía, tumor) Cirurgia e cateterismo cardíacos Patência de forame oval e duto arterioso Arritmia cardíaca (fibrilação atrial) Infecciosos <ul style="list-style-type: none"> Infecção do sistema nervoso central Miocardite / endocardite Sepse / embolismo séptico Vasculopatias <ul style="list-style-type: none"> Doença de Moya-Moya Arteriopatias agudas, progressivas ou transitórias Vasculites sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa) Dissecção arterial Angéite de sistema nervoso central Displasia fibromuscular Desordens hematológicas <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinopatias (anemia falciforme) Estado de hipercoagulabilidade herdados (trombofilias genéticas) Estado de hipercoagulabilidade adquiridos (trombofilias adquiridas) Policitemia Desordens metabólicas <ul style="list-style-type: none"> Mitocondriopatias Acidemias orgânicas (metilmalônica, glutárica) Hiper-homocisteinemia (homocistinúria) Doença de Fabry Doenças autoimunes Uso de drogas Trauma
--

Exames de imagem são os mais importantes recursos para a confirmação diagnóstica de AVCI. A ultrassonografia craniana pode ser útil para o diagnóstico nos primeiros dias de vida, porém a tomografia computadorizada e a ressonância magnética do encéfalo são mais sensíveis e específicas, com maior acurácia para esta última, principalmente durante o evento agudo e pela possibilidade de melhor análise vascular (angiorressonância)^{13,14,23}.

Epidemiologia

O acidente vascular cerebral isquêmico ocorre em todas as idades, porém é mais prevalente nos extremos da vida, ou seja, próximo ao nascimento e primeiro ano de vida e na idade avançada^{18,22,24,42}. Segundo Kirton e deVeber^{35,36}, Nelson³², Raju *et al.*²³ e Wu *et al.*⁹, é a principal causa de paralisia cerebral hemiplégica.

Com o desenvolvimento de métodos mais sensíveis e específicos de imagem cerebral, o diagnóstico do AVCI tem modificado ao longo dos anos, com aumento significativo do número de casos detectados. Estima-se sua incidência no período perinatal/neonatal, em torno de 25 casos / 100.000 (1/4.000) neonatos de termo por ano e na infância em torno 1 a 13 casos / 100.000 crianças por ano^{19,20,31,35,43,44,45}. Deve-se ressaltar que essa incidência ainda pode estar subestimada, uma vez que muitas crianças com AVCI perinatal/neonatal são, a princípio, neurologicamente assintomáticos, manifestando sua dificuldade motora por volta dos 4 aos 5 meses de idade^{19,32,35}.

O AVCI tem frequência semelhante aos tumores do sistema nervoso central (SNC) na infância e está entre as dez maiores causas de óbito em crianças nos países desenvolvidos^{41,46}. Nos casos não fatais observamos, em mais da metade dos pacientes, sequelas neurológicas motoras, déficit cognitivo, alterações neuropsicológicas, epilepsia, distúrbios de linguagem, déficit visual e alteração comportamental^{13,23,24,38}. Essas condições resultam em grave impacto na socialização, aprendizagem, desempenho escolar, independência, comunicação e qualidade de vida dessas crianças e de suas famílias^{13,24,29,38}.

Estudos de neuroimagem revelam que a maioria dos AVCI pediátricos ocorrem no território da artéria cerebral média, com preponderante acometimento à esquerda^{20,28,30,35,36,44} e consequente hemiplegia contralateral²³. Por razões não completamente elucidadas, meninos têm aparentemente maior risco que meninas^{31,46}, sendo questionada a possibilidade de influências genéticas, alterações hormonais ou diferenças no estilo de vida²⁴.

Mecanismos fisiopatológicos

A paralisia cerebral hemiplégica é uma lesão cerebral não progressiva de etiologia multifatorial e inclui o AVCI ocorrido nos períodos pré-natal, perinatal e pós-natal como uma

de suas principais causas. O AVCI é um evento arterial determinado por trombose ou embolia, que na maioria das vezes são englobadas no termo tromboembolismo arterial cerebral^{20,22}. A consequência imediata é a oclusão arterial com secundária isquemia focal¹³.

Apesar do conhecimento acerca dos inúmeros fatores de correlacionados, as vias causais e a natureza das suas interações são incompletamente compreendidas^{13,23}. Mecanismos fisiopatológicos diferentes estão envolvidos na gênese desses catastróficos eventos quando analisamos as diversas fases iniciais da vida.

Nelson^{32,42} descreve que o AVCI perinatal/neonatal pode resultar de trombose de vasos intracranianos ou de embolismo de outros sítios, como vasos extracranianos, coração, veia umbilical ou placenta. Usualmente o sítio de origem é desconhecido, mas o lado fetal placentário pode ser uma fonte frequente^{20,42}.

Chalmers²⁸, Mackay e Monagle¹⁸, Nelson e Lynch²⁰, Thorarensen *et al.*⁴⁷ e Reid *et al.*⁴⁸ ressaltam algumas particularidades predisponentes do período intrauterino e perinatal quando o *bypass* hepático e o pulmonar (patência do forame oval e duto arterioso) comunicam o sistema venoso com o arterial, podendo uma determinada trombose venosa ou do lado fetal placentário evoluir com embolização arterial fetal e consequente AVCI. Agrega-se ainda o fato de o sistema hemostático fetal favorecer levemente a hipercoagulabilidade, pela imaturidade do sistema da coagulação, hematócrito elevado, relativo baixo fluxo sanguíneo fetal/placentário e elevada viscosidade sanguínea, o que facilita a formação de trombos. Essas condições, associadas a alterações maternas, placentar e fetais, como cardiopatias, processos infecciosos (placentários ou sistêmicos) e estados de hipercoagulabilidade determinam a maior prevalência de tromboembolismo cerebral nesse período.

Durante o período neonatal, modificações naturais ocorrem nessas peculiaridades, tornando diferente o mecanismo fisiopatológico do AVCI na infância, com maior interferência de processos tromboembólicos originários de vasos intra ou extracranianos, ou relacionados a cardiopatias congênitas e adquiridas, a iopatias, processos infecciosos do SNC, alterações hematológicas, doenças sistêmicas e estados protrombóticos^{12,18,19}.

Trombofilias geneticamente determinadas

As trombooses vasculares estão entre as maiores causas de mortalidade e morbidade nas sociedades ocidentais^{49,50}. Geralmente são categorizadas pelo tipo de envolvimento vascular

em arteriais e venosas, com seus distintos mecanismos fisiológicos e fatores predisponentes. Tromboses arteriais (AVCI, infarto do miocárdio ou doença arterial periférica), na maioria das vezes, estão relacionadas à alteração vascular por aterosclerose, com trombos primariamente compostos de plaquetas em áreas de rápido fluxo sanguíneo, enquanto tromboses venosas (trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar) estão relacionadas a áreas de estase sanguínea, com ativação da coagulação e formação de trombo de fibrina⁴⁹.

No início do século XX surgiram os primeiros relatos de pacientes jovens ou com história familiar de tromboses venosas idiopáticas, recorrentes ou em sítios não usuais. Com o avanço das pesquisas nessa área, foram descobertos “estados de hipercoagulabilidade” nesses indivíduos e suas famílias. Foi introduzido, então, o termo “trombofilia” para definir essa predisposição aumentada, geralmente geneticamente determinada, para a ocorrência de tromboses venosas^{49,50} e possivelmente arteriais^{26,51,52,53}.

Entre as trombofilias geneticamente determinadas atualmente conhecidas, as mais frequentemente descritas e estudadas são deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden e mutação no gene do fator II - FII G20210A^{26,33,54}.

Deficiência de antitrombina^{49,50,55,56,57,58,59,60}. A antitrombina é uma proteína inibidora da trombina (fator II ativado), mas também apresenta efeito inibitório sobre outros fatores da coagulação, incluindo os fatores IX, X, XI e XII ativados. Seu gene codificador está localizado no cromossomo 1q23-25. Sua deficiência é uma trombofilia de herança autossômica dominante, com base molecular altamente heterogênea e contém atualmente cerca de 256 registros de mutações. Ocorre em torno de 0,02% a 0,16% da população geral e em 1 a 8% dos casos de tromboembolismo venoso. Na forma de herança heterozigótica, o risco é cerca de 5 a 20 vezes maior para tromboembolismo venoso. A forma homozigótica é extremamente rara e usualmente letal. A deficiência de antitrombina possui duas formas descritas: tipo 1, deficiência quantitativa da proteína, com consequente baixa atividade funcional e tipo 2, deficiência qualitativa, com redução da atividade funcional, porém com níveis plasmáticos normais da proteína. Esta última pode ser subdividida em RS (sítio reativo), HBS (defeito de ligação no sítio da heparina) e PE (pleitrópico). Devido à acentuada heterogeneidade molecular, o diagnóstico da deficiência de antitrombina é feito mediante a avaliação da atividade da antitrombina por método funcional, sendo útil a dosagem quantitativa (antígeno) para determinação entre as diferentes formas.

Deficiência de proteína C^{49,50,55,58,61,62,63,64}. A proteína C é uma proteína, vitamina K dependente, que faz parte do sistema anticoagulante da proteína C Ativada e exerce seu efeito inibitório na coagulação, clivando e inativando os fatores V e VIII ativados. Seu gene codificador está localizado no cromossomo 2q13-14. Sua deficiência é uma trombofilia de herança autossômica dominante e base molecular altamente heterogênea, com cerca de 161 diferentes tipos de mutações. Ocorre em 0,2 a 0,4% da população geral e em 2 a 8 % dos casos de tromboembolismo venoso. Na forma de herança heterozigótica, o risco é de 10 vezes maior para tromboembolismo venoso. A forma homozigótica está associada à púrpura fulminante neonatal com trombose na microcirculação, trombose oftálmica e cerebral. A deficiência de proteína C apresenta duas formas descritas: tipo 1, deficiência quantitativa da proteína, com consequente baixa atividade funcional e tipo 2, deficiência qualitativa com redução da atividade funcional, porém com níveis plasmáticos normais da proteína. Devido à acentuada heterogeneidade molecular, o diagnóstico da deficiência de proteína C é feito por meio da avaliação da atividade da proteína C por método funcional, sendo útil a dosagem quantitativa (antígeno) para determinação das diferentes formas.

Deficiência de proteína S^{49,50,55,58,61,62,65,66}. A proteína S é uma proteína, vitamina K dependente, que atua como cofator não enzimático e potencializador do sistema anticoagulante da proteína C ativada no seu efeito inibitório de clivagem e inativação dos fatores V e VIII ativados. Encontra-se no sangue ligada à proteína C4b-BP (60%) e livre (40%), esta última a forma biologicamente ativa. A proteína S tem dois genes codificadores, que estão localizados no cromossomo 3p11.1-q11.2, porém somente um deles (PROS1) é responsável ativo pela produção. A deficiência de proteína S é uma trombofilia de herança autossômica dominante e acentuada heterogeneidade molecular, com 131 mutações descritas. Ocorre em 0,03 a 0,13% da população geral e em 1 a 7 % dos pacientes com tromboembolismo venoso. Na forma de herança heterozigótica o risco é aumentado para tromboembolismo venoso e acredita-se que seja similar em relação à deficiência de proteína C. A forma homozigótica está associada à púrpura fulminante neonatal e trombose cerebral. A deficiência de proteína S apresenta três formas descritas: tipo 1, deficiência quantitativa da proteína, com baixa atividade funcional (redução dos níveis da proteína S total e livre); tipo 2, deficiência qualitativa da proteína (níveis normais da proteína S total e livre, porém com atividade diminuída por disfunção da molécula) e tipo 3, deficiência quantitativa da proteína S livre com consequente baixa atividade, por ligação excessiva com a proteína C4b-BP, sendo normal o nível de proteína S total. O diagnóstico da deficiência de proteína S teoricamente deveria ser feito por método funcional para avaliação da atividade da proteína, porém esse

método não é muito específico, uma vez que a proteína S é um cofator para o sistema da proteína C ativada e pode ter seu exame afetado nos casos de deficiência de proteína C e resistência à proteína C ativada. Até que novos métodos mais específicos sejam possíveis, o diagnóstico é realizado através da dosagem quantitativa (antígeno) da proteína S total e livre, com maior importância para esta última.

Resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden^{49,50,54,55,58,67}. Trata-se de uma trombofilia geneticamente determinada por uma mutação de ponto no gene que codifica o fator V da coagulação: transição G - A no nucleotídeo 1691 do gene, que resulta em substituição de arginina pela glutamina na posição do aminoácido 506 da proteína. Esse local é o sítio de clivagem na molécula do fator V pelo sistema anticoagulante da proteína C ativada. O fator V mutante (chamado fator V Leiden) é resistente a essa inativação proteolítica, com maior meia-vida plasmática e consequente hipercoagulabilidade. A herança é autossômica dominante com prevalência de 1 a 15% na população em geral. Na forma heterozigótica o risco de tromboembolismo venoso aumenta de 3 a 8 vezes e na forma homozigótica, de 50 a 100 vezes. É a anormalidade trombofílica genética mais frequentemente encontrada e responsável por 10 a 60% dos casos de tromboembolismo venoso de causa genética. O diagnóstico de trombofilia por fator V Leiden é feito através da análise de DNA pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

Mutação no gene do fator II - FII G20210A^{49,50,55,58,68}. Trata-se de uma trombofilia geneticamente determinada por mutação envolvendo a transição G - A na posição do nucleotídeo 20210 na região não traduzida a 3' do gene que codifica o fator II da coagulação (protrombina). A mutação FII G20210A leva à produção excessiva de protrombina com níveis plasmáticos elevados desse fator e risco aumentado de 2 a 5 vezes para tromboembolismo venoso. A herança é autossômica dominante com prevalência de 1 a 3% da população em geral e em 6 a 18% dos casos de tromboembolismo venoso. É a segunda mais encontrada anormalidade trombofílica genética, e seu diagnóstico é confirmado mediante análise de DNA pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

A prevalência das trombofilias genéticas tem reconhecidamente ampla variabilidade geográfica e étnica^{69,70}. Na população brasileira, sua ocorrência não é totalmente determinada. Pereira *et al.*⁷¹, em seu estudo caso-controle BRATROS (*Brazilian Thrombosis Study*), investigaram a contribuição de fatores de risco genéticos para trombose venosa. Foram avaliados 434 pacientes com trombose venosa profunda e 434 controles saudáveis. Dez controles saudáveis (2,3%) apresentavam fator V Leiden e 4 (0,9%) apresentavam FII G20210A. Não foi detectado controle com deficiência de proteína C, proteína S ou

antitrombina. Sabino *et al.*⁷², em estudo semelhante, observaram prevalência de fator V Leiden em 1,2% e de FII G20210A em 3,1% no seu grupo controle composto de 324 indivíduos saudáveis.

Trombofilias são reconhecidos fatores predisponentes para trombooses venosas, porém sua contribuição para trombooses arteriais é questionada por vários autores^{49,50,51,69,73,74}. Coppens *et al.*⁵⁴ descrevem que indivíduos com trombofilias têm um fator protrombótico intrínseco, que não é suficiente por si só para causar trombose, mas pode levar ao evento quando sobreposto de outros fatores de risco.

Mães trombofílicas podem apresentar adversos eventos trombóticos na interface placentária materno-fetal, o que reduz o suprimento sanguíneo e determina risco de abortamento, perda fetal, pré-eclâmpsia e baixo crescimento fetal intrauterino^{54,75,76,77,78,79,80}. A presença dessa vasculopatia placentária trombótica está relacionada também à maior prevalência de infarto cerebral fetal e paralisia cerebral, conforme observado por Krauss *et al.*^{81,82}. Processos inflamatórios e infecciosos placentários, quando associados, determinam aumento na concentração de citocinas inflamatórias, que interagem com a coagulação e contribuem ainda mais com esse processo^{5,32}. É sabido que a gestação é um estado adquirido de hipercoagulabilidade, quando observamos a elevação da atividade procoagulante e redução da atividade anticoagulante. Trombofilias acentuam esse estado e aumentam o risco de alterações placentárias e de eventos tromboembólicos maternos (trombose venosa e acidente vascular cerebral)⁸⁰.

Paralisia cerebral hemiplégica relacionada a AVCI e trombofilias

O papel das trombofilias geneticamente determinadas como fator de risco para trombose arterial, AVCI e paralisia cerebral hemiplégica em crianças é controverso (QUADRO 3). Pesquisas nesse campo demonstram inúmeros problemas metodológicos: poucos estudos controlados, análise de grupos heterogêneos de AVC arterial e venoso, presença de variações geográficas e étnicas nas mutações genéticas, investigação incompleta das anormalidades trombofílicas e amostras relativamente pequenas, com pouco grupos controles^{14,32}.

Duas outras considerações ainda merecem destaque nesta discussão. A primeira está relacionada à avaliação conjunta de AVCI perinatal/neonatal e AVCI infantil, uma vez que

existem diferenças fisiopatológicas significativas nessas faixas etárias, conforme descrito por Mackay e Monage¹⁸. O AVCI perinatal/neonatal tem forte correlação com alterações maternas, placentárias e particularidades fisiológicas da coagulação e do sistema cardiovascular do feto/neonato, que predis põem a trombozes e embolização arterial cerebral de trombos venosos de origem sistêmica, cardíaca ou placentária^{20,47,48,83}. Em contrapartida, o AVCI infantil apresenta maior correlação com processos cardioembólicos e tromboembólicos relacionados a cardiopatias, vasculopatias, processos e anemia falciforme. A segunda consideração se deve ao fato de o AVCI ser uma desordem multifatorial e provavelmente resultante da interação entre fatores genéticos (trombofilias) e múltiplos fatores ambientais^{39,84}, o que dificulta a avaliação de cada fator predisponente de forma isolada. Todas essas considerações interferem na interpretação dos resultados, tornando-os conflitantes e de difícil análise conclusiva.

Relatos de casos de ACVI relacionados a trombofilias são publicados na literatura médica com relativa frequência. Entre eles, citamos as descrições de Vomberg *et al.*⁵⁶, Kohler *et al.*⁸⁵, Davous *et al.*⁸⁶, Lynch *et al.*⁴⁴ e Hüdaoglu *et al.*⁸⁷, que, respectivamente, correlacionam deficiência de antitrombina, deficiência de C, deficiência de proteína S, fator V Leiden e mutação FII G20210A com evento vascular cerebral arterial isquêmico.

Günther *et al.*⁴³ e Nowak-Götti *et al.*⁸⁸ em seus estudos caso-controle comprovaram, respectivamente, maior prevalência das trombofilias geneticamente determinadas nas crianças com AVCI perinatal/neonatal e AVCI infantil, demonstrando forte correlação entre tais patologias. Reid *et al.*⁴⁸ e Senbil *et al.*⁸⁹ também observaram significativa presença de fatores trombofílicos em crianças com paralisia cerebral secundária a evento tromboembólico. Corroborando esses achados, acrescenta-se o estudo de Valesvski *et al.*⁹⁰, que avaliaram pacientes com paralisia cerebral não relacionada a AVCI, nos quais não foi observada maior prevalência dessas alterações.

QUADRO 3
Estudos internacionais de trombofilias, AVCI e paralis em crianças

Autor	Amostra n	Trombofilia - Tipo	Resultado/Controle %
Lynch <i>et al.</i> ^{37 #}	A: 59 crianças AVCI: perinatal e infantil GC: populacional	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	1,7% vs 0 - 1,3% 0,0% vs 0% 1,7% vs 0% 8,8% vs 0 - 9,4% 5,3% vs 0,9 - 2,8% 63%
Ganesan <i>et al.</i> ⁹¹	A: 67 crianças AVCI: infantil GC: 77 crianças sem eventos trombóticos	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	Zero 1 criança Zero 12% vs 5,2% (NS) NR NR
Becker <i>et al.</i> ^{92 #}	A: 26 crianças AVCI: infantil GC: populacional e 17 crianças com trombose venosa	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	3 crianças Zero Zero 23% vs 5% 1 criança 42%
Sträter <i>et al.</i> ⁹³	A: 38 crianças com cardiopatia AVCI: neonatal e infantil GC: 100 crianças saudáveis	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos* Def. combinada**	15,8% vs 1% (S) Zero Zero 13,1% vs 4% (NS) 1 criança 68,4% vs 10% # 10,5% vs 0% (S)
Bonduel <i>et al.</i> ⁹⁴	A: 30 crianças AVCI: infantil GC: NR	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden 1 ou mais defeitos*	1 criança 2 crianças 2 crianças Zero 30%
Kenet <i>et al.</i> ⁹⁵	A: 58 crianças AVCI: infantil GC: 145 crianças sem eventos trombóticos	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	6,9% vs 1,1% (NS) Zero Zero 17,2% vs 3,4% (S) 3,4% vs 2,5% (NS) 53,4% vs 25,5% (S)

Heller <i>et al.</i> ⁹⁶	A: 26 crianças AVCI: infantil GC: 150 crianças saudáveis	Def. proteína C e/ou Fator V Leiden Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	26,9% vs 6% (S) Zero Zero 15,4% vs 4,7% (NS) 1 criança NR
Nowak-Götti <i>et al.</i> ⁸⁸	A: 148 crianças AVCI: infantil GC: 296 crianças saudáveis	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos* Def. combinada**	6% vs 0,67% (S) Zero Zero 20,2% vs 4% (S) 6% vs 1,3% (S) NR 10,8% vs 0,3% (S)
Zenz <i>et al.</i> ⁹⁷	A: 33 crianças AVCI: neonatal e infantil. GC: populacional	Fator V Leiden FII G20210A	18% vs 4,6% (S) 3,8% vs 0,98% (NS)
Suppiej <i>et al.</i> ⁹⁸	A: 24 crianças AVCI: perinatal e neonatal. GC: NR	1 ou mais defeitos*	28,6%
Kurnik <i>et al.</i> ⁴⁵	A: 215 crianças AVCI: Neonatal GC: NR	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	9 crianças 1 criança 1 criança 32 crianças 8 crianças 59,1%
Günther <i>et al.</i> ⁴³	A: 91 crianças AVCI: Neonatal GC: 182 crianças e neonatos saudáveis	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	6,6% vs 0% (S) Zero Zero 18,7% vs 5,5% (S) 4,4% vs 2,2% (NS) 68,1% vs 24,2% (S)
Mercuri <i>et al.</i> ⁹⁹	A: 24 crianças AVCI: perinatal GC: populacional	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	Zero Zero Zero 24% vs 2,7 a 10% Zero 42%

Debus <i>et al.</i> ¹⁰⁰	A: 24 crianças AVCI: pré-natal (porencefalia) GC: NR	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	6 crianças 1 criança Zero 3 crianças NR 16 crianças
De Veber <i>et al.</i> ¹⁰¹	A: 73 crianças AVCI: infantil A: 19 crianças Trombose de seio venoso GC: NR	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	7,0 % 11,5 % 12,5 % 0% (22 crianças) NR 38%
Senbil <i>et al.</i> ⁸⁹	A: 23 crianças AVCI: Paralisia cerebral hemiplégica GC: NR	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	21,7% 4,3% 0% 21,7% 8,7% 56,5%
Reid <i>et al.</i> ⁴⁸	A: 57 crianças AVCI: paralisia cerebral tromboembólica GC: populacional	Fator V Leiden	10,5% vs 4% (S)
Barreirinho <i>et al.</i> ¹⁰²	A: 21 crianças AVCI: Infantil GC: 115 indivíduos	Def. proteína C Def. proteína S Def. antitrombina Fator V Leiden FII G20210A 1 ou mais defeitos*	Zero 1 criança Zero 14,3% vs 3,5% (NS) 9,5% vs 0,9% (NS) 10 crianças
Komitopoulou <i>et al.</i> ¹⁰³	A: 90 crianças AVCI: perinatal e infantil GC: 103 crianças saudáveis	Fator V Leiden FII G20210A	17,8% vs 4,9% (S) 6,7% vs 3,9% (NS)
Bonduel <i>et al.</i> ⁶⁹	A: 44 crianças AVCI: infantil A: 23 crianças AVC: Trombose de seio venoso GC: 102 crianças saudáveis	Fator V Leiden FII G20210A	2,3% vs 2% (NS) 0% vs 1% (NS)

Legenda: Def.: Deficiência; (S): significância estatística; (NS): não significância estatística; #: sem descrição de significância estatística; A: amostra; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; GC: Grupo controle; vs: versus; NR: Não referido; *: Presença de pelo menos uma trombofilia na amostra total; **: Def. combinada: presença de mais de uma trombofilia por paciente.

No presente estudo de revisão é possível observar forte correlação entre trombofilias geneticamente determinadas e AVCI em crianças^{37,43,48,88,92,95,96,97,99,102,103,104}. Porém, tais achados nessa mesma faixa etária e na vida adulta não comprovados em outras publicações^{69,73,74,91,105}. Haywood *et al.*⁸⁴, em sua revisão sistemática, descrevem resultados semelhantes com maior prevalência das trombofilias geneticamente determinadas em crianças com AVCI do que em crianças saudáveis.

Quando se analisa isoladamente cada anormalidade trombofílica, observam-se indícios mais consistentes de correlação do AVCI com o fator V Leiden^{43,48,88,92,95,96,97,99,103}, deficiência de proteína C^{43,88,93,96,100} e mutação FII G20210A^{88,97,102}. Não foi evidenciada significativa correlação para a deficiência de proteína S e a deficiência de antitrombina, reforçando publicações anteriores^{13,14,24}.

Anormalidades protrombóticas congênitas e adquiridas foram encontradas em 30% a 53% das crianças com AVCI infantil^{92,94,95,101,102} e em 28% a 68% das crianças com AVCI perinatal/neonatal^{43,45,89,98,99}, com maior importância para fator V Leiden, aumento de lipoproteína(a) e deficiência de proteína C^{43,37,88,97}.

Aparentemente a chance de ocorrência de doença trombótica por uma única alteração genética é relativamente baixa, porém a presença de mutação em vários genes, associada a fatores de risco não genéticos pode desencadear evento trombótico grave com elevada morbimortalidade^{49,50}. Esse aspecto é confirmado nos trabalhos de Bonduel *et al.*⁹⁴, Debus *et al.*¹⁰⁰, Deveber *et al.*¹⁰¹, Günther *et al.*⁴³, Kenet *et al.*⁹⁵, Kurnik *et al.*⁴⁵, Lynch *et al.*³⁷, Senbil *et al.*⁸⁹, Sträter *et al.*⁹³ e Suppiej *et al.*⁹⁸, em que foi observada alta prevalência de defeitos combinados por criança afetada.

Outra importante consideração em relação ao AVCI pediátrico é o risco de recorrência. Sabe-se que o risco é variável de acordo com a causa do AVCI, com os fatores de risco associados e a faixa etária, mas publicações recentes relatam uma taxa de recorrência menor que 5 % para o AVCI perinatal/neonatal aumentando para 20% a 40 % no AVCI infantil^{13,18,19,24,40,41,45}, reforçando novamente as diferenças descritas. Fullerton *et al.*³⁴ relatam em seu estudo 1,2% de recorrência para AVCI perinatal 19% para AVCI infantil. Fatores preditivos de recorrência e suas interações são poucos dados, porém a presença de trombofilias e múltiplos fatores associados estão relacionados a maior risco^{24,31,39,40,45,106}.

Conclusão

A paralisia cerebral é uma frequente desordem neurológica na infância. O acidente vascular cerebral isquêmico destaca-se entre as principais causas, apresentando elevada morbi-mortalidade e forte impacto psicossocial nas crianças e suas famílias. Ambos têm etiologia multifatorial, e muitos fatores de risco ainda se encontram indefinidos. Trombofilias geneticamente determinadas vêm demonstrando importância causal nessas afecções, principalmente se associadas a múltiplos defeitos genéticos e outros fatores de risco adquiridos. Até o presente momento, a maioria das pesquisas revela correlação entre trombofilias geneticamente determinadas, AVCI e, conseqüentemente, paralisia cerebral hemiplégica. Essa afirmação, porém, não é inequívoca, uma vez que outros trabalhos não conseguiram comprovar os mesmos achados. Fator V Leiden, deficiência de proteína C e mutação FII G20210A têm a princípio maior relevância na faixa etária pediátrica, com estudos divergentes na vida adulta. Crianças trombofílicas apresentam maior risco de tromboembolismo venoso e aparentemente de tromboembolismo arterial, justificando ampla investigação nesses casos para adequada orientação e tratamento. Novos estudos nessa área se fazem necessários com maiores grupos amostrais e controles, maior rigor metodológico, além de uma análise específica para os períodos perinatal/neonatal e infantil, objetivando determinar a real contribuição dos estados de hipercoagulabilidade na etiologia dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e da paralisia cerebral hemiplégica. Assim, é possível conhecer o perfil dessas alterações na população brasileira, para traçar medidas preventivas e terapêuticas, além de adequada orientação e aconselhamento genético para os pacientes e suas famílias.

Referências

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007 Feb;109:8-14.
2. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Il M, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003 Mar 23;62(6):851-63.
3. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. *Pediatr Neurol* 2003 May;28(5):352-9.
4. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006 Feb 28;28(4):183-91.
5. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Dekker GA. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection. *Obstet Gynecol Surv* 2003 Mar;58(3):209-20.
6. Wiklund LM, Uvebrant P, Flodmark O. Computed tomograph as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy; II: Children born at term. *Neuropediatrics* 1991 Aug;22(3):121-8.
7. Cioni G, Sales B, Paolicelli PB, Petacchi E, Scusa MF, Canapicchi R. MRI and clinical characteristics of children with hemiplegic cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1999 Oct;30(5):249-55.
8. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006 Oct 4;296(13):1602-8.
9. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics* 2006 Aug;118(2):690-7.
10. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribo M, Chacon P, Rosell A, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008 Aug;39(8):2280-7.
11. Leys D, Bandu L, Henon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002 Jul 9;59(1):26-33.
12. Deveber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost* 2003 Dec;29(6):567-73.

13. Kirton A, deVeber GA. Arterial ischemic stroke in neonates and children: Reviews and current issues. *Curr Pediatr Rev* 2006;2(4):301-14.
14. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, Krishnamoorthy K, PE, Van Cott EM, et al. Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol* 2002 Apr;15(2):139-44.
15. Wraige E, Pohl KR, Ganesan V. A proposed classification for subtypes of arterial ischaemic stroke in children. *Dev Med Child Neurol* 2005 Apr;47(4):252-6.
16. Michelson AD. Arterial ischemic stroke in children: baby steps. *Circulation* 2006 Nov 14;114(20):2094-5.
17. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Guidi GC. Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *J Thromb Thrombolysis*. Epub 2008 Feb 10.
18. Mackay MT, Monagle P. Perinatal and early childhood stroke and thrombophilia. *Pathology* 2008 Feb;40(2):116-23.
19. 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 Jan;109(1):116-23.
20. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004 Mar;3(3):150-8.
21. Carvalho KS, Garg BP. Arterial strokes in children. *Neurol Clin* 2002 Nov;20(4):1079-100.
22. Wu YW, Lynch JK, Nelson KB. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. *Semin Neurol* 2005 Dec;25(4):424-34.
23. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007 Sep;120(3):609-16.
24. Sofronas M, Ichord RN, Fullerton HJ, Lynch JK, Massicotte MP, Willan AR, et al. Pediatric stroke initiatives and preliminary studies: What is known and what is needed? *Pediatr Neurol* 2006 Jun;34(6):439-45.
25. Golomb MR, Garg BP, Saha C, Azzouz F, Williams LS. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol* 2008 Mar;23(3):279-86.
26. Barnes C, Deveber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res* 2006;118(1):67-74.

27. Kang SY, Kim JS. Anterior cerebral artery infarction: mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology* 2008 Jun 10;70(24 Pt 2):2386-93.
28. Chalmers EA. Perinatal stroke--risk factors and management. *Br J Haematol* 2005 Aug;130(3):333-43.
29. Simma B, Martin G, Muller T, Huemer M. Risk factors for pediatric stroke: consequences for therapy and quality of life. *Pediatr Neurol* 2007 Aug;37(2):121-6.
30. Hunt RW, Inder TE. Perinatal and neonatal ischaemic stroke: a review. *Thromb Res* 2006;118(1):39-48.
31. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, 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 Sep;39(9):2644-91.
32. Nelson KB. Thrombophilias, perinatal stroke, and cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2006 Dec;49(4):875-84.
33. Grabowski EF, Buonanno FS, Krishnamoorthy K. Prothrombotic risk factors in the evaluation and management of perinatal stroke. *Semin Perinatol* 2007 Aug;31(4):243-9.
34. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007 Mar;119(3):495-501.
35. Kirton A, Deveber G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. *Clin Perinatol* 2006 Jun;33(2):367-86.
36. Kirton A, deVeber GA. Stroke in the fetus and neonate. *Future Cardiol* 2006;2(5):593-604.
37. Lynch JK, Han CJ, Nee LE, Nelson KB. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics* 2005 Aug;116(2):447-53.
38. Hartel C, Schilling S, Sperner J, Thyen U. The clinical outcomes of neonatal and childhood stroke: review of the literature and implications for future research. *Eur J Neurol* 2004 Jul;11(7):431-8.
39. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de VG. in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000 Jan 25;54(2):371-8.

40. Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P, Landrieu P, Tardieu M. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000 May;15(5):290-4.
41. Jordan LC. Stroke in childhood. *Neurologist* 2006 Mar;12(2):94-102.
42. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke* 2007 Feb;38(2 Suppl):742-5.
43. Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000 Oct;31(10):2437-41.
44. Lynch JK, Nelson KB, Curry CJ, Grether JK. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. *J Child Neurol* 2001 Oct;16(10):735-44.
45. Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 2003 Dec;34(12):2887-92.
46. Pappachan J, Kirkham FJ. Cerebrovascular disease and stroke. *Arch Dis Child* 2008 Oct;93(10):890-8.
47. Thorarensen O, Ryan S, Hunter J, Younkin DP. Factor V Leiden mutation: an unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke, and placental thrombosis. *Ann Neurol* 1997 Sep;42(3):372-5.
48. Reid S, Halliday J, Ditchfield M, Ekert H, Byron K, Glynn A, et al. Factor V Leiden mutation: a contributory factor for cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 2006;48(1):14-9.
49. Franco RF, Trip MD, Reitsma PH. Genetic variations of the hemostatic system as risk factors for venous and arterial thrombotic disease. *Curr Genomics* 2003;4:309-36.
50. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001 Oct;109(4):369-84.
51. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 2001 Apr;85(4):584-95.
52. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil* 2003 Sep;10(3):21-33.
53. de Paula SA, Ribeiro DD, Carvalho MG, Cardoso J, Dusse LM, Fernandes AP. Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006 Jun;17(4):271-5.

54. Coppens M, Kaandorp SP, Middeldorp S. Inherited thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006 Sep;33(3):357-74.
55. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* 2001 Sep;47(9):1597-606.
56. Vomberg PP, Breederveld C, Fleury P, Arts WF. Cerebral thromboembolism due to antithrombin III deficiency in two children. *Neuropediatrics* 1987 Feb;18(1):42-4.
57. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994 May;87(1):106-12.
58. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006;4:15.
59. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Nov;126(11):1326-36.
60. Kristensen SR, Kaehne M, Petersen NE. Hemizygous antithrombin-deficiency (Budapest III) in a newborn presenting with a thrombosis at birth. *Br J Haematol* 2007 Aug;138(3):397-8.
61. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990 Oct;16(4):299-309.
62. Franco RF. Trombofilias: bases moleculares. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editors. *Hematologia fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 843-54.
63. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995 Jan;73(1):87-93.
64. Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Nov;126(11):1337-48.
65. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(3):636-41.
66. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Nov;126(11):1349-66.
67. Rosendorff A, Dorfman DM. Activated protein C resistance and factor V Leiden: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2007 Jun;131(6):866-71.

68. Marchiori A, Mosenza L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007 Aug;92(8):1107-14.
69. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Pieroni G, Torres AF, Mardaraz C, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol* 2003 Jun;73(2):81-6.
70. Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Endean DJ, Friedman KD, Montgomery RR. Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. *Thromb Haemost* 1999 May;81(5):733-8.
71. Pereira AC, Lourenco DM, Maffei FH, Morelli VM, Rollo HA, Zago MA, et al. A transcobalamin gene polymorphism and the risk of venous thrombosis. The BRATROS (Brazilian Thrombosis Study). *Thromb Res* 2007;119(2):183-8.
72. de Paula SA, Guimaraes DA, Ribeiro DD, Paiva SG, Sant'Ana Dusse LM, das Gracas CM, et al. Increased Factor V Leiden frequency is associated with venous thrombotic events among young Brazilian patients. *J Thromb Thrombol* 2007 Dec;24(3):261-6.
73. Martinelli I, Franchi F, Akwan S, Bettini P, Merati G, Mannucci PM. The transition G to A at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood* 1997 Nov 1;90(9):3806.
74. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Manson JE, PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995 Apr 6;332(14):912-7.
75. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev* 1997 Jun;11(2):72-9.
76. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1997 May 5;348(9032):913-6.
77. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996 Mar;75(3):387-8.
78. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MMW, van Pampus ECM, Hamulyak K, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999 May 4;130(9):736-9.
79. Stella CL, How HY, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management. *Am J Perinatol* 2006 Nov;23(8):499-506.

80. Brenner B, Aharon A. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2007 Dec;34(4):527-541.
81. Kraus FT, Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999 Jul;30(7):759-69.
82. Kraus FT. Cerebral palsy and thrombi in placental vessels of the fetus: insights from litigation. *Hum Pathol* 1997 Feb;28(2):246-8.
83. Harum KH, Hoon AH, Jr., Kato GJ, Casella JF, Breiter SN, Johnston MV. Homozygous factor-V mutation as a genetic cause of perinatal thrombosis cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1999 Nov;41(11):777-80.
84. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005 Apr;90(4):402-5.
85. Kohler J, Kasper J, Witt I, von Reutern GM. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 1990 Jul;21(7):1077-80.
86. Davous P, Horellou MH, Conard J, Samama M. Cerebral infarction and familial protein S deficiency. *Stroke* 1990 Dec;21(12):1760-1.
87. Hudaoglu O, Kurul S, Yis U, Dirik E, Cakmakci H, Men S. Basilar artery thrombosis in a child heterozygous for prothrombin gene G20210A mutation. *J Child Neurol* 2007 Mar;22(3):329-31.
88. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, 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 Dec 1;94(11):3678-82.
89. Senbil N, Yuksel D, Yilmaz D, Gurer YK. Prothrombotic risk factors in children with hemiplegic cerebral palsy. *Pediatr Int* 2007 Oct;49(5):600-2.
90. Fattal-Valevski A, Kenet G, Kupferminc MJ, Mesterman R, Leitner Y, Rimon E, et al. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy. *Thromb Res* 2005;116(2):133-7.
91. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, Cookson J, Hann I, Kirkham FJ. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Oct;65(4):508-11.
92. Becker S, Heller C, Gropp F, Scharrer I, Kreuz W. Thrombophilic disorders in children with cerebral infarction. *Lancet* 1998 Nov 28;352(9142): 56-7.

93. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von KR, Gobel Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur J Pediatr* 1999 Dec;158 Suppl 3:S122-S125.
94. 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 Aug;56(8):967-71.
95. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000 Jun;31(6):1283-8.
96. Heller C, Becker S, Scharrer I, Kreuz W. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999 Dec;158 Suppl 3:S117-S121.
97. Zenz W, Bodo Z, Plotho J, Streif W, Male C, Bernert G, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 1998 Nov;80(5):763-6.
98. Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C, Battistella PA, Dri P, Gavasso S, et al. High prevalence of inherited thrombophilia in 'presumed peri-neonatal' ischemic stroke. *Eur J Haematol* 2008 Jan;80(1):71-5.
99. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):1400-4.
100. Debus O, Koch HG, Kurlemann G, Strater R, Vielhaber H, Weber P, et al. Factor V Leiden and genetic defects of thrombophilia in childhood porencephaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Mar;78(2):F121-F124.
101. Deveber G, Monagle P, Chan A, Macgregor D, Curtis R, Lee S, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998 Dec;55(12):1539-43.
102. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa E, Pinto-Basto J, Sousa A, et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr Neurol* 2003 Feb;28(2):134-8.
103. Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Pergantou H, Adamtziki E, Aronis S. Mutations and polymorphisms in genes affecting hemostasis proteins and homocysteine metabolism in children with arterial ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;22(1):13-20.
104. Debus OM, Kosch A, Strater R, Rossi R, Nowak-Gottl U. The factor V G1691A mutation is a risk for porencephaly: A case-control study. *Ann Neurol* 2004 Aug;56(2):287-90.

105. Sastry S, Riding G, Morris J, Taberner D, Cherry N, Heagerty A, et al. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *J Am Coll Cardiol* 2003;48(4):686-91.
106. Sträter R, Becker S, von EA, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002 Nov 16;360(9345):1540-5.

Are thrombophilias associated factors to perinatal/neonatal ischemic stroke and hemiplegic cerebral palsy?

As trombofilias são fatores associados a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal e paralisia cerebral hemiplégica?

Alexandre C. B. Araújo¹; Vitor G. Haase²

¹Médico pediatra. Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor - Hospital Sarah Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG).

²Doutor. Professor Adjunto do Departamento de Psicologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG).

Are thrombophilias associated factors to perinatal/neonatal ischemic stroke and hemiplegic cerebral palsy?

As trombofilias são fatores associados a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal e paralisia cerebral hemiplégica?

Alexandre C. B. Araújo; Vitor G. Haase

Resumo

Bases e objetivos: O presente estudo caso-controle foi realizado com o objetivo de avaliar se as principais trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica e acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal.

Métodos: Deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden e mutação no gene do fator II - FII G20210A foram investigadas em 100 crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal (grupo vascular) e comparadas com 25 crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a outras causas (grupo não vascular).

Resultados: Treze participantes (13%) com paralisia cerebral hemiplégica do grupo vascular e nenhum (0%) do grupo não vascular apresentavam uma trombofilia geneticamente determinada ($p=0,046$). A deficiência de proteína S foi diagnosticada em sete participantes do grupo vascular ($p=0,158$), mutação no gene do fator II - FII G20210A em quatro ($p=0,405$) e mutação no gene do fator V - fator V Leiden em dois ($p=0,639$). Nenhum caso de deficiência de antitrombina ou deficiência de proteína C foi determinado. O acidente vascular cerebral isquêmico acometeu principalmente o hemisfério cerebral esquerdo (75%), com maior envolvimento da artéria cerebral média (88,9%). História de irmãos com baixo peso ($p=0,296$), irmãos com prematuridade ($p=0,545$) e história materna de aborto ou morte fetal ($p=0,403$) não foram fatores significativos associados. Porém, história familiar de trombose venosa, acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio demonstrou significância estatística ($p=0,035$).

Conclusões: Trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente cerebral isquêmico perinatal/neonatal. A artéria cerebral média esquerda é a mais frequentemente acometida.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral isquêmico. Paralisia cerebral hemiplégica. Trombofilias. Crianças.

Abstract

Background and Purpose: The objective of this case-control study is to establish if the main genetically determined thrombophilias are associated factors to hemiplegic cerebral palsy and perinatal/neonatal ischemic stroke.

Method: Antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, resistance to activated protein C - Factor V Leiden and coagulation factor II G20210A mutation were investigated in 100 children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy due to arterial ischemic stroke (vascular group) and compared to 25 children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy from other etiologies (non-vascular group).

Results: Thirteen participants (13%) in the vascular group, but none in the non-vascular group demonstrated any genetically determined thrombophilia ($p=0,046$). Seven participants of the vascular group were diagnosed Protein S deficiency ($p=0,158$); four, coagulation factor II G20210A ($p=0,405$); and two, factor V Leiden ($p=0,639$). No antithrombin deficiency or protein C deficiency was found. The arterial ischemic stroke affected mainly the left brain (75%), with higher involvement of middle cerebral artery (88,9%). Low-weight siblings history ($p=0,296$), premature siblings history ($p=0,545$) and abortion/fetal loss history ($p=0,403$) were not significantly associated factors. Nevertheless, familiar history of venous thrombosis, ischemic stroke or myocardial infarction presented statistical significance ($p=0,035$) when both groups were compared.

Conclusions: Genetically determined thrombophilias are associated factors to hemiplegic cerebral palsy due to perinatal/neonatal arterial ischemic stroke. The left middle cerebral artery is the most frequently involved.

Keywords: Arterial ischemic stroke. Hemiplegic cerebral palsy. Thrombophilia. Children.

INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral é definida como um grupo de desordens permanentes do desenvolvimento do movimento e da postura, que causam redução da atividade e são atribuídas a um distúrbio não progressivo ocorrido no desenvolvimento cerebral fetal ou da criança¹. A paralisia cerebral hemiplégica (PCH) é caracterizada pela alteração motora unilateral de causa pré, peri ou pós-natal^{2,3,4}.

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é um evento vascular cerebral isquêmico e está entre as causas mais comuns de óbito grave incapacidade neurológica crônica em crianças^{5,6,7,8,9,10}. Segundo Kirton e deVeber^{11,12}, Nelson¹³, Raju *et al.*⁸ e Wu *et al.*¹⁴, trata-se da principal causa de paralisia cerebral hemiplégica.

O acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal é definido como um evento ocorrido entre 28 semanas de gestação e 28 dias de vida pós-natal^{6,7,8}. Sua prevalência estimada é de 1/4000 nascidos vivos e, apesar de ser relativamente frequente, pouco se conhece sobre os fatores predisponentes e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos^{6,7,8,9}.

As trombofilias geneticamente determinadas são desordem protrombóticas herdadas e reconhecidos fatores de risco para tromboembolismo venoso; porém, para tromboes arteriais sua contribuição é questionável^{15,16,17,18,19}. Nas últimas décadas o interesse por essas anormalidades na faixa etária pediátrica tem aumentado significativamente, devido às evidências de sua associação com acidente vascular cerebral isquêmico^{20,21,22,23,24,25,26,27}. Entretanto, outros estudos, não encontraram os mesmos resultados^{28,29,30}, demonstrando controvérsia na real contribuição das trombofilias para o aparecimento de AVCI e, conseqüentemente, paralisia cerebral hemiplégica.

Este estudo investiga a prevalência das principais trombofilias geneticamente determinadas (deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - Fator V Leiden e mutação no gene do fator II - FII G20210A) em um grupo de crianças e adolescentes portadores de paralisia cerebral hemiplégica relacionada a AVCI perinatal/neonatal e compara com um grupo de crianças e adolescentes portadores de paralisia cerebral hemiplégica relacionada a outras causas, exceto AVCI perinatal/neonatal, com o objetivo de avaliar se as principais trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo

Trata-se de um estudo caso-controle realizado na Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor - Hospital Sarah Belo Horizonte no período de fevereiro a dezembro de 2008.

Ética

O presente estudo foi elaborado e aprovado segundo as normas do Conselho de Ética da instituição e do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

Critérios de inclusão

Crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplérgica, com idade entre 2 anos e 17 anos e 11 meses, cujo evento desencadeante da lesão cerebral tenha ocorrido no período perinatal/neonatal.

Critérios de exclusão

Crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplérgica, cujo evento desencadeante da lesão cerebral tenha ocorrido após o vigésimo oitavo dia de vida. Crianças e adolescentes portadores de doença sistêmica, hepática, renal, neoplasia com ou sem tratamento quimioterápico, coagulação intravascular disseminada, quadros infecciosos, eventos trombóticos agudos e transfusão de hemoderivados nos últimos seis meses. Uso de medicação anticoagulante, antiagregante plaquetária ou terapia hormonal. Gravidez.

Diagnóstico de imagem

A tomografia computadorizada foi realizada pela técnica helicoidal “multislice”, com cortes axiais, orientados por radiografia digital, utilizando o aparelho Bright Speed (General Electric Medical Systems®). A ressonância magnética foi realizada com sequências axiais ponderadas em T2 e Flair, sagital em T1 e coronal em T2, utilizando o aparelho Signa Horizon 1,5T (General Electric Medical Systems®). A análise dos exames de imagem do encéfalo constou da avaliação de um médico pediatra e médicos radiologistas. Os resultados foram determinados por consenso. A etiologia vascular foi confirmada através da presença de imagem de encefalomalácia ou porencefalia em território arterial específico.

Neste estudo não foram incluídos como AVCI perinatal/neonatal os insultos vasculares cerebrais caracterizados por leucomalácia periventricular, sequelas de encefalopatia hipóxico-isquêmica e áreas de infarto cerebral em regiões fronteiriças de grandes artérias ou em áreas de suprimento terminal.

Grupos

Todos os participantes são acompanhados regularmente no Programa de Reabilitação Infantil do Hospital Sarah Belo Horizonte e foram categorizados em dois grupos.

Grupo vascular: composto por 100 crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplégica cujo exame de imagem do encéfalo revelou achados compatíveis com AVCI perinatal/neonatal.

Grupo não vascular: composto por 25 crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplégica relacionada a outras causas, exceto AVCI perinatal/neonatal.

Amostras biológicas

As amostras biológicas de sangue venoso foram obtidas no momento da consulta sem jejum prévio. Em caso de anormalidade em algum exame, nova dosagem foi realizada com a mesma amostra. Em caso de persistência da anormalidade nova amostra foi coletada após um

período de 90 dias, com jejum de 12 horas. A coleta foi realizada utilizando tubos do sistema Vacuette® (Greiner Bio-One) ou Vacutainer® (Becton Dickinson) ou Vacuplast® (Cralplast): 1 tubo de 3,5 mL sem anticoagulante, com gel separador, para dosagens bioquímicas, 1 tubo de 4 mL com EDTA para extração do DNA e 2 tubos de 4,5 mL com citrato de sódio 3,2% para dosagens dos marcadores hemostáticos. As amostras de sangue colhidas sem anticoagulante e com citrato de sódio a 3,2% foram centrifugadas a 3.500 rpm por 10 minutos. O plasma citratado foi estocado a -80°C até o momento da realização dos testes, e as amostras colhidas em EDTA foram refrigeradas a 4°C até o momento da extração do DNA.

Análises laboratoriais

Atividade amidolítica da proteína C e da antitrombina foram mensuradas, respectivamente, através do conjunto diagnóstico STACHROM® protein C e STACHROM® Antithrombin III (Diagnostica Stago®) com determinação no aparelho STA Compact® (Diagnostica Stago®) para sistema automatizado. A dosagem da proteína S livre plasmática foi mensurada através do conjunto diagnóstico ASSERACHROM® Free protein S (Diagnostica Stago®), com princípio analítico de ELISA de captura e determinação no leitor de ELISA (Multiskan EX R Labsystems®). A pesquisa da mutação no gene do fator V (G1691A) - fator V Leiden e da mutação no gene do fator II (FII G20210A) foram realizados através da análise de DNA pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR).

Classificação dos níveis de corte

A deficiência de proteína C e de antitrombina foi diagnosticada através da atividade funcional repetidamente inferior a 55% e 70%, respectivamente. A deficiência de proteína S foi diagnosticada através da dosagem da proteína S livre persistentemente inferior a 65% para homens e 54% para mulheres. O fator V Leiden e a mutação FII G20210A foram classificados como presentes tanto em homozigose quanto em heterozigose.

Análise estatística

A prevalência dos dados de história clínica, história familiar, exame neurológico, achados de imagem e exames laboratoriais nos grupos vascular e não vascular foi calculada utilizando o pacote estatístico SPSS versão 16.0. A comparação entre as médias foi realizada através do teste *t student* e entre as diversas variáveis categóricas através do teste qui-quadrado, qui-quadrado exato e exato de Fisher. O valor $p < 0,05$, unicaudal, foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dados demográficos e clínicos

Foram analisadas 125 crianças e adolescentes brasileiros portadores de paralisia cerebral hemiplégica com idade entre 2 anos e 17 anos e 11 meses (média de 10.7 anos, desvio padrão 4,2 anos). Sessenta e cinco participantes eram do sexo masculino (52%). A raça (cor) branca foi a mais encontrada (56,8%), seguida de preta (12,8%) e parda (30,4%). A hemiplegia direita foi a mais prevalente (71,2%). Todos eram deambuladores, e somente 2,4% não frequentavam escola. Na análise dessas variáveis não foi observada diferença significativa entre os grupos vascular e não vascular (TAB. 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos grupos vascular e não vascular (n=125)

	Grupo vascular (n=100) - n (%)	Grupo não vascular (n= 25) - n (%)	p
Sexo			
Masculino	50 (50)	15 (60)	0,37*
Feminino	50 (50)	10 (40)	
Cor (Raça)			
Branca	57 (57)	14 (56)	0,98*
Preta	13 (13)	3 (12)	
Parda	30 (30)	8 (32)	
Lado da hemiplegia			
Direito	75 (75)	14 (56)	0,06*
Esquerdo	25 (25)	11 (44)	
Marcha			
Com auxílio	17 (17)	3 (12)	0,4**
Sem auxílio	83 (83)	22 (88)	
Frequência escolar			
Regular	90 (90)	24 (96)	0,06†
Especial	7 (7)	1 (4)	
Não estuda	3 (3)	0 (0)	
Idade (media ± DP)	10,9 ± 4,24 anos	9,65 ± 3,31 anos	0,124††
Tempo de acompanhamento	6,31 ± 3,37 anos	5,83 ± 2,85 anos	0,512††

Legenda: *: Qui-quadrado. **: Exato de Fisher. †: Qui-quadrado exato. ††: Teste t student.

Achados de imagem do encéfalo

Cento e seis participantes realizaram a tomografia computadorizada do encéfalo (84,8%) e 19, a ressonância magnética (15,2%). No grupo vascular, a imagem de encefalomálacia em território arterial específico foi anormalidade encefálica mais encontrada (65/100 - 65%) seguida de porencefalia (35/100 - 35%). No grupo não vascular, a malformação cerebral foi detectada em 10 participantes (40%), a leucomalácia periventricular por sequela de insulto hipóxico-isquêmico em 12 (48%), alterações sequelares inespecíficas em 2 (8%) e sequela de infecção congênita em 1 (4%). Na avaliação do acometimento arterial detectou-se alteração em 108 territórios vasculares dos 100 participantes; a artéria cerebral média foi a mais envolvida (96/108 - 88,9%), com maior acometimento para o hemisfério cerebral esquerdo (TAB. 2).

Tabela 2 – Distribuição do envolvimento vascular arterial no grupo vascular (n= 108)

	ACA - N (%)	ACM (n) - N (%)	ACP (n) - N (%)	Total - n %
Direita	3 (2,8)	24 (22,2)	0(0)	27 (25)
Esquerda	5 (4,6)	72 (66,7)	4 (3,7)	81 (75)
Total	8 (7,4)	96 (88,9)	4 (3,7)	108* (100)

Legenda:

ACA: artéria cerebral anterior; ACM: artéria cerebral média; ACP: artéria cerebral posterior.

*: Oito crianças apresentavam acometimento de mais de uma artéria cerebral.

Fatores maternos e familiares

A prevalência de história materna de aborto ou perda fetal, história de irmãos com baixo peso e história de irmãos com prematuridade revelou-se semelhante nos dois grupos (TAB. 3). Porém, a história familiar de eventos tromboembólicos, tais como acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) ou tromboembolismo venoso (TE), considerando três gerações anteriores à criança, evidenciou significativa maior prevalência no grupo vascular ($p < 0,05$).

Tabela 3 - Fatores da história familiar associados a AVCI perinatal/neonatal

	Grupo vascular (n=100) - n %	Grupo não vascular (n=25) - n %	P
História de abortamento/ perda fetal	35 (35)	10 (40)	0,403 *
História de irmãos com baixo peso	10 (10)	4 (16)	0,296 *
História de irmãos com prematuridade	14 (14)	3 (12)	0,545 *
História familiar de TE ou IAM ou AVC	70 (70)	12 (48)	0,035 *

*: Exato de Fisher

Trombofilias

Treze participantes (13%) do grupo vascular e nenhum (0%) do grupo não vascular apresentavam uma anormalidade trombofílica. A deficiência de proteína S foi a trombofilia mais prevalente, seguida da mutação no gene do fator II – FII G20210A em heterozigose e da mutação no gene do fator V - fator V Leiden em heterozigose. Não foi diagnosticado nenhum caso de deficiência de antitrombina e deficiência de proteína C, bem como nenhuma mutação no fator II e no fator V em homozigose (TAB. 4).

Tabela 4 - Distribuição das trombofilias nos grupos vascular e não vascular

	Grupo vascular n %	Grupo não vascular n %	P
Deficiência de antitrombina	0 (0)	0 (0)	...
Deficiência de proteína C	0 (0)	0 (0)	...
Deficiência de proteína S	7 (7)	0 (0)	0,201 *
Fator V Leiden	2 (2)	0 (0)	0,639 *
FII G20210A	4 (4)	0 (0)	0,405 *
Total	13(13)	0 (0)	0,046 *

*: Exato de Fisher

Grupo vascular trombofílico e não trombofílico

Separando o grupo vascular em trombofílico (n=13) e não trombofílico (n=87) e comparando as mesmas variáveis, observou-se ainda predomínio do acometimento para o hemisfério cerebral esquerdo (p=0,11) e para o território da artéria cerebral média (p=0,568). Não demonstraram significância estatística as variáveis história materna de aborto ou perda fetal, irmãos com prematuridade, irmãos com baixo peso e história familiar de IAM ou AVC ou trombose venosa (TAB. 5).

Tabela 5 – Distribuição das variáveis no grupo vascular trombofílico e não trombofílico

	Grupo vascular trombofílico (n=13) n (%)	Grupo vascular não trombofílico (n=87) n (%)	P
Artéria cerebral			
Anterior	1 (7,1)	7 (7,4)	0,857 *
Média	13 (92,9)	83 (88,3)	...
Posterior	0 (0)	4 (4,3)	...
Total	14 (100)†	94 (100)††	...
Hemisfério cerebral			
Direito	1 (7,7)	24 (27,6)	0,11 **
Esquerdo	12 (92,3)	63 (72,4)	
Total	13 (100)	87 (100)	
História de abortamento/perda fetal	3 (23,1)	32 (36,8)	0,26 ***
História de irmãos com baixo peso	0 (0)	10 (11,5)	0,23 ***
História de irmãos com prematuridade	2 (15,4)	12 (13,8)	0,58 ***
História familiar de TE ou IAM ou AVC	9 (69,2)	61 (70,1)	0,59***

*: Qui-quadrado exato **: Qui-quadrado; ***: exato de Fisher;

†: Um participante com acometimento de mais de uma artéria;

††: Sete participantes com acometimento de mais de uma artéria

DISCUSSÃO

O presente estudo foi elaborado para determinar a associação entre desordens protrombóticas e paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral perinatal/neonatal em uma amostra de crianças e adolescentes brasileiros. Publicações internacionais anteriores revelam significativa maior prevalência das principais anormalidades trombofílicas geneticamente determinadas em crianças com AVCI perinatal/neonatal^{20,21,26,27}, demonstrando associação entre tais afecções, em divergência com outros estudos na infância e em adultos^{19,28,30}. Gunther *et al.*²¹, em seu estudo caso-controle multicêntrico, analisou 91 recém-nascidos com diagnóstico de AVCI perinatal e observou significativa maior

prevalência de fatores protrombóticos em comparação ao grupo controle (68,1% vs 24,2%), com destaque para fator V Leiden e deficiência de proteína C.

Na população brasileira, a prevalência das trombofilias geneticamente determinadas não é totalmente definida. Pereira *et al.*³¹ e Sabino *et al.*³², em seus grupos controles compostos, respectivamente, de 434 e 275 indivíduos saudáveis, descrevem a prevalência de fator V Leiden em 2,3% e 1,2% e da mutação no gene do fator II - FII G20210A em 0,9% e 3,1%. Entretanto, somente Pereira *et al.*³¹ avaliaram a prevalência da deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C e deficiência de proteína S na sua amostra e não detectaram portadores desses defeitos.

Neste estudo, foram analisadas 100 crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a AVCI perinatal/neonatal (grupo vascular) e comparadas com 25 crianças e adolescentes com paralisia cerebral de outras causas (grupo não vascular). Treze participantes foram diagnosticados como portadores de trombofilia (13%) no grupo vascular e nenhum no grupo não vascular (p=0,046). A deficiência de proteína S foi observada em 7 (7%, p=0,201), a mutação no gene do fator II - FII G20210A em 4 (4%, p=0,405) e a mutação no gene do fator V - fator V Leiden em 2 (2%, p=0,639). Nenhum caso de deficiência de antitrombina e proteína C foi determinado.

À luz desses achados, observou-se maior prevalência de defeitos trombofílicos no grupo vascular, reforçando a associação entre tais anormalidades e concordando com os achados de Becker *et al.*²³, Günther *et al.*²¹, Kenet *et al.*²⁵, Kurnik *et al.*³³, Mercuri *et al.*²⁶ e Senbil *et al.*³⁴. Entretanto, na avaliação de cada trombofilia separadamente não foi detectada significativa diferença entre os grupos vascular e não vascular corroborando os achados de Barreirinho *et al.*³⁵.

Chalmers³⁶, Hunt e Inder³⁷ e Kirton e deVeber^{11,12} relatam em seus estudos que, por razões não bem-esclarecidas, o território vascular da artéria cerebral média é o mais frequentemente acometido com predomínio para o hemisfério cerebral esquerdo e consequente hemiplegia contralateral. Neste estudo esses achados também foram encontrados com envolvimento da artéria cerebral média em 88,9% e predomínio do hemisfério cerebral esquerdo (75%), com consequente hemiplegia direita.

Sabe-se que a gestação é um estado de hipercoagulabilidade com aumento da atividade procoagulante e redução da atividade anticoagulante³⁸. Trombofilias acentuam essas alterações e estão relacionadas a eventos gestacionais adversos com o aparecimento de trombooses e infartos placentários e maior risco de baixo crescimento intra-uterino e aborto ou perda fetal^{38,39,40,41,42,43}. Nesta pesquisa não se observou associação entre essas variáveis seja

na análise dos grupos vascular e não vascular, seja na análise do grupo vascular trombofílico e não trombofílico.

Trombofilias geneticamente determinadas são reconhecidos fator de risco para trombozes venosas, entretanto sua contribuição para trombozes arteriais é controverso. Ridker *et al.*⁴⁴ e Sastry *et al.*¹⁹, estudando adultos com IAM ou AVC não detectaram significativa prevalência dessas alterações nesses indivíduos, todavia Sabino *et al.*³² observaram maior prevalência desses defeitos em adultos com trombozes arteriais, exceto IAM. Na análise da história familiar de trombose venosa, IAM ou AVC observou-se diferença significativa entre o grupo vascular e o grupo não vascular ($p=0,035$), porém quando se compararam os grupos vascular trombofílico e não trombofílico não há significância estatística ($p=0,59$).

Em resumo, conclui-se que trombofilias são significativamente mais prevalentes em crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal, em comparação com crianças e adolescentes com paralisia cerebral de outras causas. Esse achados confirmam que as trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados à paralisia cerebral hemiplégica relacionada a AVCI perinatal/neonatal. O hemisfério cerebral esquerdo é o mais acometido com predomínio para o território vascular da artéria cerebral média. Este estudo é mais um avanço na discussão do real papel das trombofilias geneticamente determinadas como associados ao acidente vascular cerebral isquêmico em crianças e adolescentes. São necessários novos estudos na população brasileira para a confirmação dos achados.

REFERÊNCIAS

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, *et al.* A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007 Feb;109:8-14.
2. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. *Pediatr Neurol* 2003 May;28(5):352-9.
3. Cioni G, Sales B, Paolicelli PB, Petacchi E, Scusa MF, Canapicchi R. MRI and clinical characteristics of children with hemiplegic cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1999 Oct;30(5):249-55.
4. Wiklund LM, Uvebrant P, Flodmark O. Computed tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy; II: Children born at term. *Neuropediatrics* 1991 Aug;22(3):121-8.
5. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Guidi GC. Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *J Thromb Thrombolysis*. Epub.
6. 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 Jan;109(1):116-23.
7. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004 Mar;3(3):150-8.
8. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007 Sep;120(3):609-16.
9. Simma B, Martin G, Muller T, Huemer M. Risk factors for pediatric stroke: consequences for therapy and quality of life. *Pediatr Neurol* 2007 Aug;37(2):121-6.
10. Hartel C, Schilling S, Sperner J, Thyen U. The clinical outcomes of neonatal and childhood stroke: review of the literature and implications for future research. *Eur J Neurol* 2004 Jul;11(7):431-8.
11. Kirton A, deVeber G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. *Clin Perinatol* 2006 Jun;33(2):367-86.
12. Kirton A, deVeber G. Stroke in the fetus and neonate. *Future Cardiol* 2006;2(5):593-604.
13. Nelson KB. Thrombophilias, perinatal stroke, and cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2006 Dec;49(4):875-84.
14. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics* 2006 Aug;118(2):690-7.

15. Franco RF, Trip MD, Reitsma PH. Genetic variations of the hemostatic system as risk factors for venous and arterial thrombotic disease. *Curr Genomics* 2003;4:309-36.
16. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 2001 Apr;85(4):584-95.
17. Barnes C, Deveber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res* 2006;118(1):67-74.
18. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil* 03 Sep;10(3):21-33.
19. Sastry S, Riding G, Morris J, Taberner D, Cherry N, Hearty A, *et al.* Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *J Am Coll Cardiol* 2005;48(4):686-91.
20. Lynch JK, Han CJ, Nee LE, Nelson KB. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics* 2005 Aug;116(2):447-53.
21. Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Miller C, *et al.* Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000 Oct;31(10):2437-41.
22. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, *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 Dec 1;94(11):3678-82.
23. Becker S, Heller C, Gropp F, Scharrer I, Kreuz W. Thrombophilic disorders in children with cerebral infarction. *Lancet* 1998 Nov 28;352(9142):1756-7.
24. Zenz W, Bodo Z, Plotho J, Streif W, Male C, Bernert G, *et al.* Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 1998 Nov;80(5):763-6.
25. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, *et al.* Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000 Jun;31(6):1283-8.
26. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, *et al.* Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):1400-4.
27. Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C, Battistella PA, Driessens P, Gavasso S, *et al.* High prevalence of inherited thrombophilia in 'presumed peri-neonatal' ischemic stroke. *Eur J Haematol* 2008 Jan;80(1):71-5.
28. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Pieroni G, Torres AF, Mardaraz C, *et al.* Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol* 2003 Jun;73(2):81-6.

29. Martinelli I, Franchi F, Akwan S, Bettini P, Merati G, Mannucci PM. The transition G to A at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood* 1997 Nov 1;90(9):3806.
30. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, Cookson J, Hann I, Kirkham FJ. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Oct;65(4):508-11.
31. Pereira AC, Lourenco DM, Maffei FH, Morelli VM, Rollo Zago MA, *et al.* A transcobalamin gene polymorphism and the risk of venous thrombosis. The BRATROS (Brazilian Thrombosis Study). *Thromb Res* 2007;119(2):183-8.
32. Sabino AP, Ribeiro DD, Carvalho MG, Cardoso J, Dusse LM, Fernandes AP. Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006 Jun;17(4):271-5.
33. Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 2003 Dec;34(12):2887-92.
34. Senbil N, Yuksel D, Yilmaz D, Gurer YK. Prothrombotic risk factors in children with hemiplegic cerebral palsy. *Pediatr Int* 2007 Oct;49(5):600-2.
35. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa E, Pinto-Basto J, Sousa A, *et al.* Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr Neurol* 2003 Feb;28(2):134-8.
36. Chalmers EA. Perinatal stroke - risk factors and management. *Br J Haematol* 2005 Aug;130(3):333-43.
37. Hunt RW, Inder TE. Perinatal and neonatal ischaemic stroke: a review. *Thromb Res* 2006;118(1):39-48.
38. Brenner B, Aharon A. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol* 2007 Dec;34(4):527-41.
39. Stella CL, How HY, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management. *Am J Perinatol* 2006 Nov;23(8):499-506.
40. Coppens M, Kaandorp SP, Middeldorp S. Inherited thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006 Sep;33(3):357-74.
41. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev* 1997 Jun;11(2):72-9.
42. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, *et al.* The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996 Mar;75(3):387-8.
43. Kraus FT, Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999 Jul; (7):759-69.

44. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Liberson PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995 Apr 6;332(14):912-7.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo foi elaborado com base na análise do referencial teórico e na realização de um estudo caso-controle, com o objetivo de determinar a prevalência das trombofilias geneticamente determinadas em crianças e adolescentes portadores de paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal e comparar com crianças e adolescentes portadores de paralisia cerebral hemiplégica relacionada a outras causas. As considerações finais a seguir abordam as observações relevantes sobre o assunto, tanto do ponto de vista do referencial teórico quanto do estudo caso-controle realizado, além de fazer uma análise comparativa entre ambos.

1 Quanto ao referencial teórico

1.1 A paralisia cerebral é uma frequente desordem neurológica em crianças e tem o acidente vascular cerebral isquêmico como um dos principais fatores etiológicos.

1.2 O acidente vascular cerebral isquêmico é uma importante causa de mortalidade e morbidade na faixa etária pediátrica, com consequências devastadoras na vida dos indivíduos acometidos e de suas famílias.

1.3 O acidente vascular cerebral isquêmico acomete principalmente o hemisfério cerebral esquerdo, com maior envolvimento da artéria cerebral média.

1.4 A etiologia do acidente vascular cerebral isquêmico no período perinatal/neonatal, na infância e na vida adulta é multifatorial, com significativa diferença entre os fatores predisponentes nessas faixas etárias.

1.5 As trombofilias geneticamente determinadas são estados de hipercoagulabilidade herdados e têm controverso papel como fator predispõe ao aparecimento de acidente vascular cerebral isquêmico e paralisia cerebral hemiplégica em crianças. A maioria dos estudos realizados até o momento confirmam essa correlação, porém outros estudos não corroboram os mesmos achados.

1.6 A resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden, mutação no gene do fator II - FII G20210A e deficiência de proteína C têm, a

princípio, maior relevância em relação à deficiência de antitrombina e deficiência de proteína S.

1.7 Mães trombofílicas podem apresentar eventos adversos durante a gestação com maior risco de aborto, perda fetal e baixo crescimento fetal intrauterino.

2 Quanto ao estudo realizado

2.1 A paralisia cerebral hemiplégica tem como principal fator etiológico o acidente vascular cerebral isquêmico, com prevalência de 47,1% (trombofilia, trombofilia vascular e porencefalia vascular).

2.2 O acidente vascular cerebral isquêmico acomete principalmente o hemisfério cerebral esquerdo (75%), com maior envolvimento da artéria cerebral média (88,9%).

2.3 As trombofilias geneticamente determinadas são estatisticamente significativamente associados à paralisia cerebral hemiplégica por acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal, uma vez que 13% das crianças e adolescentes do grupo vascular e 0% do grupo não vascular apresentaram alguma trombofilia ($p=0,046$).

2.4 Deficiência de proteína S, mutação no gene do fator II - FII G20210A e resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden foram as trombofilias encontradas. Entretanto, na análise de cada defeito isolado, não foi observada significância estatística ($p=0,158$, $p=0,405$ e $p=0,639$, respectivamente). Nenhum caso de deficiência de deficiência de antitrombina e deficiência de proteína C foi determinado.

2.5 História de irmãos com baixo peso, história de irmãos com prematuridade e história materna de perda fetal ou aborto não foram fatores significativamente associados. História familiar de trombose venosa, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral são significativamente mais frequentes nas crianças e adolescentes com paralisia cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral perinatal/neonatal; entretanto, quando se analisou essa variável comparando o grupo de crianças e adolescentes portadores de algum defeito trombofílico, e o grupo de crianças e adolescentes não portadores dessa alteração, não se confirmaram os mesmos achados.

3 Análise comparativa entre o referencial teórico e o estudo realizado

3.1 O acidente vascular cerebral isquêmico foi a principal causa de paralisia cerebral hemiplégica.

3.2 O hemisfério cerebral esquerdo é o mais acometido, com maior envolvimento da artéria cerebral média.

3.3 As trombofilias geneticamente determinadas são fatores associados ao acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal e à paralisia cerebral hemiplégica.

3.4 A mutação no gene do fator II - FII G20210A e a resistência à proteína C ativada por mutação no gene do fator V - fator V Leiden, de forma isolada, não demonstraram significância estatística quando os grupos vascular e não vascular foram comparados. Apesar de estudos prévios demonstrarem significativa maior prevalência dessas mutações em crianças com AVCI (principalmente para fator V Leiden), outras pesquisas não encontraram os mesmos resultados.

3.5 A deficiência de proteína S foi a anormalidade trombofílica mais encontrada, o que não foi observado nos estudos internacionais analisados. Sabe-se que a ampla variabilidade étnica nos diversos países poderia justificar a discrepante elevada frequência na população brasileira. Entretanto, deve-se ressaltar que no grupo controle deste estudo, bem como em outros grupos controles brasileiros não foi observada prevalência desse defeito. O real motivo desse achado permanece obscuro e necessita de pesquisas futuras.

Conclusão

O acidente vascular cerebral isquêmico é uma importante causa de paralisia cerebral hemiplégica. Trombofilias são estados protrombóticos e possíveis fatores associados ao aparecimento de acidente vascular cerebral isquêmico. Neste estudo observou-se significativa maior prevalência das trombofilias geneticamente determinadas em crianças e adolescentes portadores de paralisia de cerebral hemiplégica relacionada a acidente vascular cerebral isquêmico perinatal/neonatal em comparação com crianças e adolescentes portadores de paralisia cerebral hemiplégica de outras causas, confirmando a associação entre tais anormalidades e acrescentando um importante passo nessa discussão. É de suma importância a investigação desses indivíduos para adequada orientação e aconselhamento, a fim de minimizar o risco de novos eventos tromboembólicos com elevada morbidade e mortalidade. Novos estudos são necessários para confirmação desses achados.

REFERÊNCIAS

1. ROSENBAUM, P. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. **Dev. Med. Child Neurol.**, v. 109, p. 8-14, jan. 2007.
2. ASHWAL, S. et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 62, n. 6, p. 851-863, mar. 2004.
3. SHEVELL, M. I. et al. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. **Pediatr. Neurol.**, v. 28, n. 5, p. 352-359, maio 2003.
4. ODDING, E. et al. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. **Disabil. Rehabil.**, v. 28, n. 4, p. 183-191, fev. 2006.
5. GIBSON, C. S. et al. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v. 58, n. 3, p. 209-220, mar. 2003.
6. WIKLUND, L. M. et al. Computed tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy; II: Children born at term. **Neuropediatrics**, v. 22, n. 3, p. 121-128, ago. 1991.
7. CIONI, G. et al. MRI and clinical characteristics of children with hemiplegic cerebral palsy. **Neuropediatrics**, v. 30, n. 5, p. 249-255, out. 1999.
8. BAX, M. et al. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: results from the European Cerebral Palsy Study. **JAMA**, v. 296, n. 13, p. 1602-1608, out. 2006.
9. WU, Y. W. et al. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 690-697, ago. 2006.
10. MILLER, Geoffrey. Cerebral palsies: an overview. In: MILLER, Geoffrey; CLARK, Gary D. **The cerebral palsies: causes, consequences and management**. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998. cap. 1, p. 1-35.
11. WRAIGE, E. et al. A proposed classification for subtypes of arterial ischaemic stroke in children. **Dev. Med. Child Neurol.**, v. 47, n. 4, p. 252-256, abr. 2005.
12. MICHELSON, A. D. Arterial ischemic stroke in children: baby steps. **Circulation**, v. 114, n. 20, p. 2094-2095, nov. 2006.
13. CARVALHO, K. S.; GARG, B. P. Arterial strokes in children. **Neurol. Clin**, v. 20, n. 4, p. 1079-100, nov. 2002.

14. ROACH, E. S. 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**, v. 39, n. 9, p. 2644-2691, set. 2008.
15. KIRTON, A.; DEVEBER, G. A. Arterial ischemic stroke in neonates and children: Reviews and current issues. **Curr. Pediatr. Rev.**, v. 2, n. 4, p. 301-314, 2006.
16. MACKAY, M. T.; MONAGLE, P. Perinatal and early childhood stroke and thrombophilia. **Pathology**, v. 40, n. 2, p. 116-123, fev. 2008.
17. WU, Y. W. et al. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. **Semin. Neurol.**, v. 25, n. 4, p. 424-434, dez. 2005.
18. SOFRONAS, M. et al. Pediatric stroke initiatives and preliminary studies: What is known and what is needed? **Pediatr. Neurol.**, v. 34, n. 6, p. 439-445, jun. 2006.
19. NELSON, K. B. Perinatal ischemic stroke. **Stroke**, v. 38, n. 2, supl. 2, p. 742-745, fev. 2007.
20. LIPPI, G. et al. Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. **J Thromb. Thrombolysis.**, fev. 2008. No prelo.
21. LYNCH, J. K. et al. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. **Pediatrics**, v. 109, n. 1, p. 116-123, jan. 2002.
22. NELSON, K. B.; LYNCH, J. K. Stroke in newborn infants. **Lancet Neurol.**, v. 3, n. 3, p. 150-158, mar. 2004.
23. RAJU, T. N. et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. **Pediatrics**, v. 120, n. 3, p. 609-616, set. 2007.
24. SIMMA, B. et al. Risk factors for pediatric stroke: consequences for therapy and quality of life. **Pediatr. Neurol.**, v. 37, n. 2, p. 121-126, ago. 2007.
25. HARTEL, C. et al. The clinical outcomes of neonatal and childhood stroke: review of the literature and implications for future research. **Eur. J. Neurol.**, v. 11, n. 7, p. 431-438, jul. 2004.
26. KIRTON, A.; DEVEBER, G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. **Clin. Perinatol.**, v. 33, n. 2, p. 367-386, jun. 2006.
27. KIRTON, A.; DEVEBER, G. A. Stroke in the fetus and neonate. **Future Cardiol.**, v. 2, n. 5, p. 593-604, 2006.

28. NELSON, K. B. Thrombophilias, perinatal stroke, and cerebral palsy. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 49, n. 4, p. 875-884, dez. 2006.
29. MONTANER, J. et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. **Stroke**, v. 39, n. 8, p. 2280-2287, ago. 2008.
30. BARNES, C.; DEVEBER, G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. **Thromb. Res.**, v. 118, n. 1, p. 67-74, 2006.
31. KANG, S. Y.; KIM, J. S. Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. **Neurology**, v. 70, n. 24 pt. 2, p. 2386-2393, jun. 2008.
32. HUNT, R. W.; INDER, T. E. Perinatal and neonatal ischaemic stroke: a review. **Thromb. Res.**, v. 118, n. 1, p. 39-48, 2006.
33. CHALMERS, E. A. Perinatal stroke--risk factors and management. **Br. J. Haematol.**, v. 130, n. 3, p. 333-343, ago. 2005.
34. REID, S. et al. Factor V Leiden mutation: a contributory factor for cerebral palsy? **Dev. Med. Child Neurol.**, v. 48, n. 1, p. 14-19, 2006.
35. THORARENSEN, O. et al. Factor V Leiden mutation: an unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke, and placental thrombosis. **Ann. Neurol.**, v. 42, n. 3, p. 372-375, set. 1997.
36. LYNCH, J. K. et al. Prothrombotic factors in children stroke or porencephaly. **Pediatrics**, v. 116, n. 2, p. 447-453, ago. 2005.
37. LANTHIER, S. et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. **Neurology**, v. 54, n. 2, p. 371-378, jan. 2000.
38. CHABRIER, S. et al. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. **J. Child Neurol.**, v. 15, n. 5, p. 290-294, maio 2000.
39. LEE, Y. Y. et al. Risk factors and outcomes of childhood ischemic stroke in Taiwan. **Brain Dev.**, v. 30, n. 1, p. 14-19, jan. 2008.
40. GANESAN, V. et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. **Ann. Neurol.**, v. 53, n. 2, p. 167-173, fev. 2003.
41. DEVEBER, G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. **Semin. Thromb. Hemost.**, v. 29, n. 6, p. 567-573, dez. 2003.
42. SUPPIEJ, A. et al. High prevalence of inherited thrombophilia in 'presumed peri-neonatal' ischemic stroke. **Eur. J. Haematol.**, v. 80, n. 1, p. 71-75, jan. 2008.

43. JORDAN, L. C. Stroke in childhood. **Neurologist.**, v. 12, n. 2, p. 94-102, mar. 2006.
44. LYNCH, J. K. et al. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. **J. Child Neurol.**, v. 16, n. 10, p. 735-744, out. 2001.
45. GRABOWSKI, E. F. et al. Prothrombotic risk factors in evaluation and management of perinatal stroke. **Semin. Perinatol.**, v. 31, n. 4, p. 243-249, ago. 2007.
46. NESTORIDI, E. et al. Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 15, n. 2, p. 139-144, abr. 2002.
47. KIRTON, A. et al. Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes. **Ann. Neurol.**, v. 63, n. 4, p. 436-443, abr. 2008.
48. ATKINSON, D. S., Jr. Computed tomography of pediatric stroke. **Semin. Ultrasound CT MR**, v. 27, n. 3, p. 207-218, jun. 2006.
49. MANCINI, G. M. et al. Hereditary porencephaly: clinical and MRI findings in Dutch families. **Eur. J Paediatr. Neurol.**, v. 8, n. 1, p. 45-54, 2004.
50. PRAYSON, R. A.; HANNAHOE, B. M. Clinicopathologic findings in patients with infantile hemiparesis and epilepsy. **Hum. Pathol.**, v. 35, n. 6, p. 734-738, jun. 2004.
51. BARKOVICH, A. James. Brain and Spine injuries in infancy and childhood. In: _____. **Pediatric neuroimaging**. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. cap. 4, 932 p.
52. GRANT, P. E.; BARKOVICH, A. James. Neuroimaging in CP: issues in pathogenesis and diagnosis. **Ment Retard Dev Disabil Res Rev.**, v. 3, p. 118-128, 1997.
53. RINGELSTEIN, E. B. et al. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. **Ann. Neurol.**, v. 26, n. 6, p. 759-765, dez. 1989.
54. PAPPACHAN, J.; KIRKHAM, F. J. Cerebrovascular disease stroke. **Arch. Dis. Child**, v. 93, n. 10, p. 890-898, out. 2008.
55. FRANCO, Rendrik França. Trombofilias: bases moleculares. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu. 2004. cap. 76, p. 843-854.
56. KHAN, S.; DICKERMAN, J. D. Hereditary thrombophilia. **Thromb. J**, v. 4, p. 15, 2006.
57. FRANCO, R. F. et al. Genetic variations of the hemostatic system as risk factors for venous and arterial thrombotic disease. **Curr. Genomics**, v. 4, p. 309-336, 2003.

58. FRANCO, R. F.; REITSMA, P. H. Genetic risk factors of venous thrombosis. **Hum. Genet.**, v. 109, n. 4, p. 369-384, out. 2001.
59. COPPENS, M. et al. Inherited thrombophilias. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 33, n. 3, p. 357-374, set. 2006.
60. KOTTKE-MARCHANT, K.; DUNCAN, A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. **Arch. Pathol. Lab Med.**, v. 126, n. 11, p. 1326-1336, nov. 2002.
61. KOTTKE-MARCHANT, K.; COMP, P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. **Arch. Pathol. Lab Med.**, v. 126, n. 11, p. 1337-1348, nov. 2002.
62. GOODWIN, A. J. et al. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. **Arch. Pathol. Lab Med.**, v. 126, n. 11, p. 1349-1366, nov. 2002.
63. TRIPODI, A.; MANNUCCI, P. M. Laboratory investigation of thrombophilia. **Clin. Chem.**, v. 47, n. 9, p. 1597-1606, set. 2001.
64. DYKES, A. C. et al. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. **Br. J. Haematol.**, v. 113, n. 3, p. 636-641, jun. 2001.
65. REINER, A. P. et al. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. **Thromb. Haemost.**, v. 85, n. 4, p. 584-595, abr. 2001.
66. BONDUEL, M. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. **Am. J. Hematol.**, v. 73, n. 2, p. 81-86, jun. 2003.
67. MARTINELLI, I. et al. The transition G to A at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. **Blood**, v. 90, n. 9, p. 3806, nov. 1997.
68. RIDKER, P. M. et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, n. 14, p. 912-917, abr. 1995.
69. SASTRY, S. et al. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 48, n. 4, p. 686-691, ago. 2006.
70. BRENNER, B.; BLUMENFELD, Z. Thrombophilia and fetal loss. **Blood Rev.**, v. 11, n. 2, p. 72-79, jun. 1997.

71. SANSON, B. J. et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. **Thromb. Haemost.**, v. 75, n. 3, p. 387-388, mar. 1996.
72. MEINARDI, J. R. et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. **Ann. Intern. Med.**, v. 130, n. 9, p. 736-739, maio 1999.
73. PRESTON, F. E. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. **Lancet**, v. 348, n. 9032, p. 913-916, out. 1996.
74. BRENNER, B.; AHARON, A. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. **Clin. Perinatol.**, v. 34, n. 4, p. 527-541, dez. 2007.
75. STELLA, C. L. et al. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management. **Am. J. Perinatol.**, v. 23, n. 8, p. 499-506, nov. 2006.
76. VOMBERG, P. P. et al. Cerebral thromboembolism due to protein C deficiency in two children. **Neuropediatrics**, v. 18, n. 1, p. 42-44, fev. 1987.
77. TAIT, R. C. et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. **Br. J. Haematol.**, v. 87, n. 1, p. 106-112, maio 1994.
78. TAIT, R. C. et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. **Thromb. Haemost.**, v. 73, n. 1, p. 87-93, jan. 1995.
79. KOHLER, J. et al. Ischemic stroke due to protein C deficiency. **Stroke**, v. 21, n. 7, p. 1077-1080, jul. 1990.
80. MARLAR, R. A.; NEUMANN, A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. **Semin. Thromb. Hemost.**, v. 16, n. 4, p. 299-309, out. 1990.
81. DAVOUS, P. et al. Cerebral infarction and familial protein S deficiency. **Stroke**, v. 21, n. 12, p. 1760-1761, dez. 1990.
82. ROSENDORFF, A.; DORFMAN, D. M. Activated protein C resistance and factor V Leiden: a review. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 131, n. 6, p. 866-871, jun. 2007.
83. MARCHIORI, A. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. **Haematologica**, v. 92, n. 8, p. 1107-1114, ago. 2007.
84. HUDAOGLU, O. et al. Basilar artery thrombosis in a child heterozygous for prothrombin gene G20210A mutation. **J. Child Neurol.**, v. 22, n. 3, p. 329-331, mar. 2007.

85. VAGIAKOU, E. A. et al. Different additional risk factors for cerebral infarctions associated with the factor V Leiden mutation in a family. **J Child Neurol.**, v. 21, n. 10, p. 903-907, out. 2006.
86. DURAN, R. et al. Factor V Leiden mutation, deficiency antithrombin III and elevation of factor VIII in a child with ischemic stroke: a case report. **Brain Dev.**, v. 28, n. 9, p. 604-606, out. 2006.
87. DEDA, G. et al. Combined genetic defects in a child with ischemic stroke: case report. **J Child Neurol.**, v. 17, n. 7, p. 533-534, jul. 2002.
88. VARELAS, P. N. et al. Stroke in a neonate heterozygous for factor V Leiden. **Pediatr. Neurol.**, v. 18, n. 3, p. 262-264, mar. 1998.
89. DAILEY, M. W.; TOMASSI, M. P. Massive stroke in a previously healthy 7-year-old. **Am. J Emerg. Med.**, v. 25, n. 8, p. 985-985, out. 2007.
90. GUNTHER, G. et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. **Stroke**, v. 31, n. 10, p. 2437-2441, out. 2000.
91. NOWAK-GOTTL, U. 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**, v. 94, n. 11, p. 3678-3682, dez. 1999.
92. SENBIL, N. et al. Prothrombotic risk factors in children with hemiplegic cerebral palsy. **Pediatr. Int.**, v. 49, n. 5, p. 600-602, out. 2007.
93. FATTAL-VALEVSKI, A. et al. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy. **Thromb. Res.**, v. 116, n. 2, p. 133-137, 2005.
94. BECKER, S. et al. Thrombophilic disorders in children cerebral infarction. **Lancet**, v. 352, n. 9142, p. 1756-1757, nov. 1998.
95. MERCURI, E. et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. **Pediatrics**, v. 107, n. 6, p. 1400-1404, jun. 2001.
96. HELLER, C. et al. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. **Eur. J. Pediatr.**, v. 158, suppl. 3, p. s117-s121, dez. 1999.
97. KENET, G. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid are significant risk factors for ischemic stroke in children. **Stroke**, v. 31, n. 6, p. 1283-1288, jun. 2000.
98. ZENZ, W. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. **Thromb. Haemost.**, v. 80, n. 5, p. 763-766, nov. 1998.

99. KOMITOPOULOU, A. et al. Mutations and polymorphisms in genes affecting hemostasis proteins and homocysteine metabolism in children with cerebral ischemic stroke. **Cerebrovasc. Dis.**, v. 22, n. 1, p. 13-20, 2006.
100. DEBUS, O. M. et al. The factor V G1691A mutation is a risk for porencephaly: A case-control study. **Ann. Neurol.** , v. 56, n. 2, p. 287-290, ago. 2004.
101. GANESAN, V. et al. Inherited prothrombotic states and stroke in childhood. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 65, n. 4, p. 508-511, out. 1998.
102. ARAÚJO, Alexandre et al. Hemiplegic cerebral palsy: analysis of 388 brain imaging examinations. **Neurorehabil. Neural. Repair.**, v. 22, n. 5, p. 584, 2008.
103. SAMAMA M. et al. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation et leur exploration. _____ . **Physiologie et exploration de l'hémostase**. Paris: Doin, 1990. cap. 4, p. 165-170.
104. HENKENS, C. M. et al. Plasma levels of protein S, protein C, and factor X: effects of sex, hormonal state and age. **Thromb. Haemost.**, v. 74, n. 5, p. 1271-1275, nov. 1995.
105. College of American Pathologists Consensus Conference XXXVI: Diagnostic Issues in Thrombophilia. **Arch. Pathol. Lab Med.**, v. 126, n. 11, p. 1277-1433, nov. 2002.

APÊNDICES

- A - Características da amostra: Grupo vascular (n=100)
- B - Característica da amostra: Grupo não vascular (n=25)
- C - Imagens do encéfalo – Grupo Vascular (n=100)
- D - Imagem do encéfalo: Grupo não vascular (n=25)
- E - Investigação das trombofilias: Grupo vascular (n=100)
- F - Investigação das trombofilias: Grupo não vascular (n=25)
- G - Dados da história familiar: Grupo vascular (n=100)
- H - Dados da história familiar: Grupo não vascular (n=25)
- I - Protocolo de dados
- J - Termo de consentimento livre e esclarecido

ANEXO

- A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

APÊNDICE A - Características da amostra: Grupo vascular (n=100)

Paciente	Grupo	Idade	Sexo	Hemiplegia (Lado)	Hemiplegia (Tipo)
1	Vascular	16,7	M	Direito	Espástica
2	Vascular	16,6	F	Direito	Espástica
3	Vascular	15,3	M	Direito	Espástica
4	Vascular	14,4	F	Direito	Espástica
5	Vascular	17,9	F	Direito	Espástica
6	Vascular	17,9	F	Direito	Mista
7	Vascular	15,7	M	Direito	Espástica
8	Vascular	12,9	F	Esquerdo	Espástica
9	Vascular	12,0	F	Direito	Espástica
10	Vascular	14,8	F	Direito	Espástica
11	Vascular	13,1	M	Direito	Espástica
12	Vascular	14,8	F	Direito	Espástica
13	Vascular	12,0	M	Direito	Espástica
14	Vascular	13,3	F	Direito	Distônica
15	Vascular	16,0	M	Direito	Espástica
16	Vascular	17,3	M	Direito	Espástica
17	Vascular	12,5	F	Direito	Espástica
18	Vascular	10,3	M	Esquerdo	Espástica
19	Vascular	10,8	F	Esquerdo	Espástica
20	Vascular	10,5	M	Direito	Espástica
21	Vascular	12,2	M	Direito	Espástica
22	Vascular	8,3	F	Esquerdo	Espástica
23	Vascular	9,4	M	Direito	Espástica
24	Vascular	17,9	M	Direito	Espástica
25	Vascular	8,4	F	Direito	Espástica
26	Vascular	12,9	F	Direito	Mista
27	Vascular	14,9	F	Esquerdo	Espástica
28	Vascular	8,9	F	Direito	Espástica
29	Vascular	9,0	M	Direito	Espástica
30	Vascular	9,2	M	Direito	Espástica
31	Vascular	8,2	M	Direito	Espástica
32	Vascular	8,0	M	Direito	Espástica
33	Vascular	12,6	F	Esquerdo	Espástica
34	Vascular	2,8	F	Esquerdo	Espástica
35	Vascular	13,0	F	Esquerdo	Espástica
36	Vascular	11,1	F	Direito	Espástica
37	Vascular	14,9	M	Direito	Espástica
38	Vascular	7,6	M	Direito	Espástica
39	Vascular	7,6	F	Esquerdo	Espástica
40	Vascular	9,7	M	Direito	Distônica
41	Vascular	7,3	M	Direito	Espástica
42	Vascular	6,7	M	Esquerdo	Espástica
43	Vascular	7,6	M	Esquerdo	Espástica
44	Vascular	7,6	F	Esquerdo	Espástica
45	Vascular	6,4	F	Direito	Espástica
46	Vascular	17,9	F	Direito	Espástica
47	Vascular	6,1	F	Direito	Espástica
48	Vascular	7,7	M	Esquerdo	Espástica
49	Vascular	5,6	F	Direito	Espástica

Paciente	Grupo	Idade	Sexo	Hemiplegia (Lado)	Hemiplegia (Tipo)
50	Vascular	6,2	F	Direito	Espástica
51	Vascular	12,0	F	Direito	Espástica
52	Vascular	5,9	M	Direito	Espástica
53	Vascular	6,2	M	Direito	Espástica
54	Vascular	9,6	F	Direito	Mista
55	Vascular	17,9	M	Esquerdo	Espástica
56	Vascular	11,8	F	Direito	Espástica
57	Vascular	4,8	M	Direito	Mista
58	Vascular	6,9	F	Direito	Espástica
59	Vascular	5,2	M	Direito	Espástica
60	Vascular	3,4	F	Direito	Espástica
61	Vascular	7,0	F	Esquerdo	Espástica
62	Vascular	15,6	F	Direito	Espástica
63	Vascular	16,9	M	Direito	Espástica
64	Vascular	5,7	M	Direito	Distônica
65	Vascular	6,5	F	Direito	Espástica
66	Vascular	17,9	M	Esquerdo	Espástica
67	Vascular	17,2	M	Direito	Espástica
68	Vascular	17,9	M	Direito	Espástica
69	Vascular	14,9	M	Direito	Espástica
70	Vascular	14,7	M	Direito	Espástica
71	Vascular	11,2	M	Esquerdo	Espástica
72	Vascular	10,4	M	Direito	Espástica
73	Vascular	13,3	F	Direito	Espástica
74	Vascular	10,5	M	Esquerdo	Espástica
75	Vascular	12,6	F	Direito	Espástica
76	Vascular	11,7	M	Esquerdo	Espástica
77	Vascular	15,2	F	Direito	Espástica
78	Vascular	17,9	F	Direito	Espástica
79	Vascular	17,9	M	Direito	Espástica
80	Vascular	10,9	F	Esquerdo	Mista
81	Vascular	9,6	F	Esquerdo	Espástica
82	Vascular	10,5	M	Direito	Espástica
83	Vascular	8,7	M	Direito	Espástica
84	Vascular	9,9	M	Direito	Espástica
85	Vascular	13,0	M	Direito	Espástica
86	Vascular	7,9	F	Direito	Espástica
87	Vascular	9,7	F	Direito	Espástica
88	Vascular	7,9	F	Direito	Mista
89	Vascular	8,1	F	Direito	Espástica
90	Vascular	7,8	M	Esquerdo	Espástica
91	Vascular	7,1	M	Direito	Espástica
92	Vascular	5,8	F	Direito	Espástica
93	Vascular	14,1	M	Esquerdo	Espástica
94	Vascular	4,0	M	Direito	Espástica
95	Vascular	17,7	F	Direito	Espástica
96	Vascular	3,9	M	Direito	Espástica
97	Vascular	4,4	F	Direito	Espástica
98	Vascular	4,5	F	Esquerdo	Espástica
99	Vascular	6,4	M	Direito	Espástica
100	Vascular	7,4	F	Esquerdo	Espástica

APÊNDICE B - Característica da amostra: Grupo não vascular (n=25)

Paciente	Grupo	Idade	Sexo	Hemiplegia (Lado)	Hemiplegia (Tipo)
101	Não vascular	14,4	M	Direito	Espástica
102	Não vascular	11,6	F	Esquerdo	Espástica
103	Não vascular	12,6	M	Direito	Espástica
104	Não vascular	11,4	F	Direito	Espástica
105	Não vascular	9,2	M	Esquerdo	Mista
106	Não vascular	8,8	F	Esquerdo	Espástica
107	Não vascular	16,6	M	Esquerdo	Espástica
108	Não vascular	17,9	F	Direito	Espástica
109	Não vascular	10,3	M	Direito	Espástica
110	Não vascular	8,9	M	Esquerdo	Espástica
111	Não vascular	7,9	M	Direito	Espástica
112	Não vascular	8,2	F	Direito	Distônica
113	Não vascular	8,7	F	Esquerdo	Espástica
114	Não vascular	8,6	M	Direito	Espástica
115	Não vascular	7,6	M	Esquerdo	Espástica
116	Não vascular	7,6	M	Direito	Espástica
117	Não vascular	8,2	M	Direito	Espástica
118	Não vascular	8,3	F	Esquerdo	Espástica
119	Não vascular	7,3	M	Direito	Espástica
120	Não vascular	9,9	M	Esquerdo	Espástica
121	Não vascular	6,6	M	Direito	Espástica
122	Não vascular	13,9	F	Esquerdo	Espástica
123	Não vascular	4,2	F	Direito	Espástica
124	Não vascular	5,5	F	Esquerdo	Mista
125	Não vascular	7,1	M	Direito	Espástica

APÊNDICE C - Imagens do encéfalo: Grupo Vascular (n=100)

Paciente	Imagem	ACA¹	ACM²	ACP³	Lesão cerebral (Lado)
1	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
2	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
3	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
4	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
5	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
6	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
7	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
8	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
9	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
10	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
11	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
12	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
13	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
14	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
15	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
16	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
17	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
18	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
19	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
20	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
21	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
22	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
23	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
24	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
25	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
26	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
27	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
28	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
29	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
30	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
31	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
32	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
33	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
34	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
35	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
36	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
37	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
38	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
39	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
40	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
41	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
42	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
43	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
44	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
45	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo

1- Acometimento do território da artéria cerebral anterior.

2- Acometimento do território da artéria cerebral média.

3- Acometimento da artéria cerebral posterior.

Paciente	Imagem	ACA¹	ACM²	ACP³	Lesão cerebral (Lado)
46	Encefalomalácia	Sim	Sim	Sim	Esquerdo
47	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
48	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
49	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
50	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
51	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
52	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
53	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
54	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
55	Encefalomalácia	Sim	Sim	Não	Direito
56	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
57	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
58	Encefalomalácia	Sim	Sim	Não	Esquerdo
59	Encefalomalácia	Sim	Não	Não	Esquerdo
60	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
61	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Direito
62	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
63	Encefalomalácia	Não	Sim	Sim	Esquerdo
64	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
65	Encefalomalácia	Não	Sim	Não	Esquerdo
66	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
67	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
68	Porencefalia	Sim	Não	Não	Esquerdo
69	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
70	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
71	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
72	Porencefalia	Não	Não	Sim	Esquerdo
73	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
74	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
75	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
76	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
77	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
78	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
79	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
80	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
81	Porencefalia	Sim	Não	Não	Direito
82	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
83	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
84	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
85	Porencefalia	Sim	Sim	Não	Esquerdo
86	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
87	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
88	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
89	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
90	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
91	Porencefalia	Não	Sim	Sim	Esquerdo
92	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
93	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
94	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
95	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo

Paciente	Imagem	ACA¹	ACM²	ACP³	Lesão cerebral (Lado)
96	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
97	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
98	Porencefalia	Não	Sim	Não	Direito
99	Porencefalia	Não	Sim	Não	Esquerdo
100	Porencefalia	Sim	Sim	Não	Direito

1- Acometimento do território da artéria cerebral anterior.

2- Acometimento do território da artéria cerebral média.

³ - Acometimento da artéria cerebral posterior.

APÊNDICE D - Imagem do encéfalo: Grupo não vascular (n=25)

Paciente	Imagem	Lesão cerebral (lado)
101	Sequela infecção congênita	Esquerdo
102	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Direito
103	Esquizencefalia	Esquerdo
104	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Esquerdo
105	Esquizencefalia	Direito
106	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Direito
107	Alterações inespecíficas	Direito
108	Esquizencefalia	Esquerdo
109	Esquizencefalia	Esquerdo
110	Esquizencefalia	Direito
111	Esquizencefalia	Esquerdo
112	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Esquerdo
113	Displasia cortical	Direito
114	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Esquerdo
115	Esquizencefalia	Direito
116	Alterações inespecíficas	Esquerdo
117	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Esquerdo
118	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Direito
119	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Esquerdo
120	Displasia cortical	Direito
121	Esquizencefalia	Esquerdo
122	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Direito
123	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Esquerdo
124	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Direito
125	Sequela lesão hipóxico-isquêmica	Esquerdo

APÊNDICE E - Investigação das trombofilias: Grupo vascular (n=100)

Paciente	Imagem	Proteína C	Proteína S	Antitrombina	FII G20210A	Fator V Leiden
1	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
2	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
3	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
4	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
5	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
6	Encefalomalácia	Normal	Anormal	Normal	Ausente	Ausente
7	Encefalomalácia	Normal	Anormal	Normal	Ausente	Ausente
8	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
9	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
10	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
11	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
12	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Presente
13	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
14	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
15	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
16	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
17	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
18	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
19	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
20	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
21	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Presente	Ausente
22	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
23	Encefalomalácia	Normal	Anormal	Normal	Ausente	Ausente
24	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
25	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
26	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
27	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
28	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
29	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
30	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
31	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
32	Encefalomalácia	Normal	Anormal	Normal	Ausente	Ausente
33	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
34	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Presente	Ausente
35	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
36	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
37	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Presente	Ausente
38	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
39	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
40	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
41	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
42	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
43	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
44	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
45	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
46	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
47	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
48	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
49	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente

Paciente	Imagem	Proteína C	Proteína S	Antitrombina	FII G20210A	Fator V Leiden
50	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
51	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
52	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
53	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
54	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
55	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
56	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
57	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
58	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
59	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
60	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
61	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
62	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
63	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
64	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
65	Encefalomalácia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
66	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
67	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
68	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
69	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Presente	Ausente
70	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
71	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
72	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
73	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
74	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
75	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
76	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
77	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
78	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
79	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
80	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
81	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
82	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
83	Porencefalia	Normal	Anormal	Normal	Ausente	Ausente
84	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
85	Porencefalia	Normal	Anormal	Normal	Ausente	Ausente
86	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
87	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
88	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
89	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
90	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
91	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
92	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Presente
93	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
94	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
95	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
96	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
97	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
98	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
99	Porencefalia	Normal	Anormal	Normal	Ausente	Ausente
100	Porencefalia	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente

APÊNDICE F - Investigação das trombofilias: Grupo não vascular (n=25)

Paciente	Imagem	Proteína C	Proteína S	Antitrombina	FII G20210A	Fator V Leiden
101	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
102	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
103	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
104	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
105	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
106	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
107	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
108	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
109	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
110	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
111	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
112	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
113	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
114	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
115	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
116	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
117	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
118	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
119	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
120	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
121	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
122	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
123	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
124	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente
125	Não vascular	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente

APÊNDICE G - Dados da história familiar: Grupo vascular (n=100)

Paciente	Trombose†	Infarto†	AVC†	Baixo peso*	Prematuridade**	Aborto ou morte fetal***
1	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
2	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
3	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
4	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
5	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
6	Não	Não	Não	Não	Não	Não
7	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
8	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
9	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
10	Não	Não	Não	Não	Não	Não
11	Não	Não	Não	Não	Não	Não
12	Não	Não	Não	Não	Não	Não
13	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
14	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
15	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
16	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
17	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
18	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
19	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
20	Não	Não	Não	Não	Não	Não
21	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
22	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
23	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
24	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
25	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
26	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
27	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
28	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
29	Não	Não	Não	Não	Não	Não
30	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
31	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
32	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
33	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
34	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
35	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
36	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
37	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
38	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
39	Não	Não	Não	Não	Não	Não
40	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
41	Não	Não	Não	Não	Não	Não
42	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim

Legenda:

†: História familiar até três gerações. *: História de irmão com baixo peso.

** : História de irmão com prematuridade. ***: História materna de aborto espontâneo ou perda fetal.

Paciente	Trombose†	Infarto†	AVC†	Baixo peso*	Prematuridade**	Aborto ou morte fetal***
43	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
44	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
45	Não	Não	Não	Não	Não	Não
46	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
47	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
48	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
49	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
50	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
51	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
52	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
53	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
54	Não	Não	Não	Não	Não	Não
55	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
56	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
57	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
58	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
59	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
60	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
61	Não	Não	Não	Não	Não	Não
62	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
63	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
64	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
65	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
66	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
67	Não	Não	Não	Não	Não	Não
68	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
69	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
70	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
71	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
72	Não	Não	Não	Não	Não	Não
73	Não	Não	Não	Não	Não	Não
74	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
75	Não	Não	Não	Não	Não	Não
76	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
77	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
78	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
79	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
80	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
81	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
82	Não	Não	Não	Não	Não	Não
83	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
84	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
85	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
86	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
87	Não	Não	Sim	Não	Não	Não

Legenda:

†: História familiar até três gerações. *: História de irmão com baixo peso.

** : História de irmão com prematuridade. ***: História materna de aborto espontâneo ou perda fetal.

Paciente	Trombose†	Infarto†	AVC†	Baixo peso*	Prematuridade**	Aborto ou morte fetal***
88	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
89	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
90	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
91	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
92	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
93	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
94	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
95	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não
96	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
97	Não	Não	Não	Não	Não	Não
98	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
99	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
100	Não	Não	Sim	Não	Não	Não

Legenda:

†: História familiar até três gerações. *: História de irmão com baixo peso.

** : História de irmão com prematuridade. ***: História materna de aborto espontâneo ou perda fetal.

APÊNDICE H - Dados da história familiar: Grupo não vascular (n=25)

Paciente	Trombose†	Infarto†	AVC†	Baixo peso*	Prematuridade**	Aborto ou morte fetal ***
101	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
102	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
103	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
104	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
105	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
106	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
107	Não	Não	Não	Não	Não	Não
108	Não	Não	Não	Não	Não	Não
109	Não	Não	Não	Não	Não	Não
110	Não	Não	Não	Não	Não	Não
111	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
112	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
113	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
114	Não	Não	Não	Não	Não	Não
115	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
116	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
117	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
118	Não	Não	Não	Não	Não	Não
119	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
120	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
121	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
122	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
123	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
124	Não	Não	Não	Não	Não	Não
125	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Legenda:

†: História familiar até três gerações. *: História de irmão com baixo peso.

** : História de irmão com prematuridade. ***: História materna de aborto espontâneo ou perda fetal.

APÊNDICE I - Protocolo de dados

Identificação

Nome: _____ Idade: _____ Prontoário: _____
 Admissão: __/__/__ Avaliação: __/__/__ Tempo de Acompanhamento: _____
 Sexo: () Feminino () Masculino
 Cor / Raça: () Branca () Preta () Amarela () Parda () Indígena

História

Consangüinidade parental: () Sim () Não
 Paralisia cerebral hemiplégica: () Grupo Vascular () Grupo Não Vascular
 Data da lesão (Se evento agudo bem determinado): _____
 Tempo de acompanhamento após evento (Se não definido, colocar a idade): _____

Fatores de risco: Gestacional: Pré-eclâmpsia () Sim () Não
 Infecção materna () Sim () Não
 Diabetes () () Não
 Sangramento () Sim () Não
 Uso de drogas: _____
 Alteração placentária: _____
 Doença materna prévia: _____
 Parto: Fórceps () Sim () Não
 Normal () Sim () Não
 Cesárea () Sim () Não
 Apresentação pélvica () Sim () Não
 Nascimento/ Neonatal: Sem intercorrências () Sim () Não
 Prematuridade () Sim () Não
 Baixo peso () Sim () Não
 Asfixia () Sim () Não
 Hiperbilirrubinemia () Sim () Não
 Convulsão () Sim () Não
 Oxigenioterapia () Sim () Não
 Cardiopatia congênita () Sim () Não

Recidiva do acidente vascular cerebral: () Sim () Não Tempo após evento agudo: _____

História familiar – () Trombose () Infarto do miocárdio () AVC

História de irmãos com baixo peso: () Sim () Não

História de irmãos com prematuridade: () Sim () Não

História materna de abortamento: () Sim () Não Quantos: _____

Epilepsia (duas ou mais crises não provocadas): () Sim () Não

Tipo: _____ Medicação: _____

Achados Clínicos

Lado da Hemiplegia: () D () E Tipo: _____
 Lateralidade: () D () E

Função: () Leve – Presença de pinça fina ou movimentos isolados dos dedos
 () Moderado – Somente uso global da mão possível
 () Severo – Ausência de uso da mão

Predomínio: () Membro Superior: Espasticidade e incapacidade funcional claramente maior no membro superior
 () Membro Inferior primariamente envolvido com membro superior relativamente poupado
 () Proporcional

Marcha: () Com auxílio (andador/bengala) () Órtese () Sem auxílio
 Deformidade ortopédica: () Sim () Não

MS: _____

MI: _____

Procedimento cirúrgico: () Sim () Não

Qual: _____

Cognitivo: () Sem alterações evidentes/bom desempenho escolar
 () Sem alterações evidentes/prejuízo do desempenho esc
 () Atraso mental evidente

() Alteração comportamental:

() Hiperatividade:

Outros: _____

Pedagógico: () Escola regular () Escola especial () Sala especial em escola regular
 () Não estuda () Nunca estudou () Não escola / estuda em casa

Alteração visual: () Sim () Não () Não avaliado

Alteração auditiva: () Sim () Não () Não avaliado

Atividade Física: () Sim () Não

Regular (duas ou mais vezes/semana) () Sim () Não Qual: _____

Atividade de Vida Diária: Alimentação () Independente () Parcial () Dependente
 Escovação () Independente () Parcial () Dependente
 Pentear () Independente () Parcial () Dependente
 Vestuário () Independente () Parcial () Dependente
 Banho () Independente () Parcial () Dependente

Controle esfinteriano: () Sim () Não

Nutricional: Peso: _____ Estatura: _____ Perímetro Cefálico: _____ IMC(P/ALT²): _____

Fala: () Normal () Disártrica () Não fala

Achados de Imagem/Laboratório

Vascular : Porencefalia
 Encefalomalácia

Artéria acometida: Artéria Carótida Interna : Tronco
 Artéria Cerebral Anterior : Tronco Ramo
 Artéria Cerebral Média : Tronco Ramo
 Artéria Cerebral Posterior : Tronco Ramo

Não Vascular : Malformação - Tipo: _____
 Sequela de encefalopatia hipóxico-isquêmica
 Atrofia cerebral
 Sequela de infecção congênita
 Alterações sequelares outras
 Alterações inespecíficas
 Sem alterações

Lado: Direito Esquerdo

Proteína C: Normal Anormal - Atividade : _____

Proteína S: Normal Anormal - Atividade ou dosagem _____

Antitrombina: Normal Anormal - Atividade: _____

Fator V Leiden: Heterozigose Homozigose

Mutação FIIG20210A Heterozigose Homozigose

Albumina Normal Anormal
 TGO Normal Anormal
 TGP Normal Anormal
 AP Normal Anormal
 TTPA Normal Anormal
 EAS Normal Anormal
 Uréia Normal Anormal
 Creatinina Normal Anormal

APÊNDICE J - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Faixa etária até 6 anos - Responsável

1 - Convite de Participação:

Prezado Sr(a) Pai/Mãe de _____, vimos por meio desta convidar o(a) Senhor(a) e seu(sua) filho(a) à participar da pesquisa “Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia cerebral Hemiplégica” como parte do grupo (PC Vascular ou PC Não Vascular) _____, sob responsabilidade do pesquisador médico Alexandre Castelo Branco Araújo, pediatra do Hospital _____ em Belo Horizonte e aluno do mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, sob orientação do Dr. Vitor Geraldi Haase, professor, _____ da Universidade Federal de Minas Gerais.

2 - Título da Pesquisa:

Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia Cerebral Hemiplégica.

3 – Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é determinar se alterações genéticas que predisõem a _____ de coágulos (trombofilias) são fatores de risco para o desenvolvimento de lesão cerebral em pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica.

4 – Justificativa e benefício:

Trata-se de um estudo de relevância pela necessidade de maior desenvolvimento da ciência no assunto. O benefício do paciente deve-se ao fato que as alterações a serem investigadas podem passar despercebidas ao longo da vida e em um determinado momento manifestar trombozes (formação de coágulos) com elevada mortalidade ou conseqüências neurológicas graves nos filhos dos portadores de tais alterações.

5 – Procedimentos:

Foram selecionados os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por acidente vascular cerebral (Grupo PC vascular) e os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por _____ causas (Grupo PC não vascular). O material para os exames da referida pesquisa será a coleta de uma amostra de sangue para investigação das trombofilias mais comuns no mesmo momento que serão coletados outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

6 – Riscos:

Os riscos da participação na pesquisa se restringem ao da coleta de uma amostra de sangue. Pode ocorrer sangramento discreto no local da punção com formação de hematoma ou equimose.

7 – Participação:

A participação na pesquisa é voluntária, não envolvendo qualquer forma de remuneração (ressarcimento ou indenização). Ressalva-se ainda que os exames da referida pesquisa serão coletados em conjunto com outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

8 – Resultados:

Os resultados dos exames coletados serão repassados ao paciente e seu responsável legal nos retornos médicos ao Hospital com as orientações necessárias.

9 – Uso dos dados / Sigilo:

Os dados serão utilizados para apresentação de dissertação de mestrado, participação em congressos e eventos médicos de forma geral, além de publicação na literatura científica especializada, respeitando a privacidade inerente ao ato médico.

10 – Recusa e Exclusão da pesquisa:

O paciente ou responsável legal poderão recusar a participar ou solicitar exclusão da pesquisa, em qualquer momento da mesma, sem que esta conduta interfira na forma de acompanhamento dentro do Hospital Sarah Belo Horizonte.

11 – Custos:

A realização dos exames não trará nenhum custo para o paciente ou seu responsável legal.

12 - Aprovação da pesquisa:

A presente pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Sarah Belo Horizonte e da Universidade Federal de Minas Gerais.

13 – Contato:

Poderei entrar em contato com os responsáveis médicos estudo, Alexandre Castelo Branco Araújo, no Hospital Sarah Belo Horizonte - Avenida Amazonas nº 5953, Bairro Gameleira, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3379-2848 e Dr. Vitor Geraldi Haase, no Departamento de Psicologia da UFMG (FAFICH) – Avenida Antônio Carlos nº 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-6295 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG situado à Av. Antônio Carlos nº 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-4592.

14 – Assinaturas: Obtive todas as informações necessárias para decidir conscientemente quanto a participação na pesquisa e poderei em qualquer momento solicitar mais informações sobre a mesma. Este termo consta de duas vias, uma do pesquisador e outra do responsável.

Belo Horizonte, ___ de _____ de ____.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Faixa Etária de 7 a 12 anos – Paciente e Responsável

1 - Convite de Participação:

Prezado Sr(a) Pai/Mãe de _____, vimos por meio desta convidar o(a) Senhor(a) e seu(sua) filho(a) à participar da pesquisa “Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia cerebral Hemiplégica” como parte do grupo (PC Vascular ou PC Não Vascular) _____, sob responsabilidade do pesquisador médico Alexandre Castelo Branco Araújo, pediatra do Hospital Sarah Belo Horizonte e aluno do mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, sob orientação do Dr. Vitor Geraldi Haase, professor, _____ da Universidade Federal de Minas Gerais.

2 - Título da Pesquisa:

Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia Cerebral Hemiplégica.

3 – Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é determinar se alterações genéticas que predisõem a formação de coágulos (trombofilias) são fatores de risco para o desenvolvimento de lesão cerebral em pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica.

4 – Justificativa e benefício:

Trata-se de um estudo de relevância pela necessidade de maior desenvolvimento da ciência no assunto. O benefício do paciente deve-se ao fato que as alterações a serem investigadas podem passar despercebidas ao longo da vida e em um determinado momento manifestar trombozes (formação de coágulos) com elevada mortalidade ou conseqüências neurológicas graves nos filhos dos portadores de tais alterações.

5 – Procedimentos:

Foram selecionados os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por acidente vascular cerebral (Grupo PC vascular) e os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por causas (Grupo PC não vascular). O material para os exames da referida pesquisa será a coleta de uma amostra de sangue para investigação das trombofilias mais comuns no mesmo momento que serão coletados outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

6 – Riscos:

Os riscos da participação na pesquisa se restringem ao da coleta de uma amostra de sangue. Pode ocorrer sangramento discreto no local da punção e formação de hematoma ou equimose.

7 – Participação:

A participação na pesquisa é voluntária, não envolvendo qualquer forma de remuneração (ressarcimento ou indenização). Ressalva-se ainda que os exames da referida pesquisa serão coletados em conjunto com outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

8 – Resultados:

Os resultados dos exames coletados serão repassados ao paciente e seu responsável legal nos retornos médicos ao Hospital com as orientações necessárias.

9 – Uso dos dados / Sigilo:

Os dados serão utilizados para apresentação de dissertação de mestrado, participação em congressos e eventos médicos de forma geral, além de publicação na literatura científica especializada, respeitando a privacidade inerente ao ato médico.

10 – Recusa e Exclusão da pesquisa:

O paciente ou responsável legal poderão recusar a participar ou solicitar exclusão da pesquisa, em qualquer momento da mesma, sem que esta conduta interfira na forma de acompanhamento dentro do Hospital Sarah Belo Horizonte.

11 – Custos:

A realização dos exames não trará nenhum custo para o paciente ou seu responsável legal.

12 - Aprovação da pesquisa:

A presente pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Sarah Belo Horizonte e da Universidade Federal de Minas Gerais.

13 – Contato:

Poderei entrar em contato com os responsáveis médicos estudo, Alexandre Castelo Branco Araújo, no Hospital Sarah Belo Horizonte - Avenida Amazonas nº 5953, Bairro Gameleira, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3379-2848 e Dr. Vitor Geraldí Haase, no Departamento de Psicologia da UFMG (FAFICH) – Avenida Antônio Carlos nº 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-6295 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG situado à Av. Antônio Carlos nº 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-4592.

14 – Assinaturas: Obtive todas as informações necessárias para decidir conscientemente quanto a participação na pesquisa e poderei em qualquer momento solicitar mais informações sobre a mesma. Este termo consta de duas vias, uma do pesquisador e outra do responsável.

Belo Horizonte, ___ de _____ de ____.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Faixa Etária 13 anos a 17 anos - Paciente

1 - Convite de Participação:

Prezado Sr(a) _____, vimos por meio desta convidar o(a) Senhor(a) à participar da pesquisa “Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia cerebral Hemiplégica” como parte do grupo (Vascular ou PC Não Vascular) _____, sob responsabilidade do pesquisador médico Alexandre Castelo Branco Araújo, pediatra do Hospital Sarah Belo Horizonte e aluno do mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gera sob orientação do Dr. Vitor Geraldi Haase, professor, médico, da Universidade Federal de Minas Gerais.

2 - Título da Pesquisa:

Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia Cerebral Hemiplégica.

3 – Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é determinar se alterações genéticas que predisõem a formação de coágulos (trombofilias) são fatores de risco para o desenvolvimento de lesão cerebral em pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica.

4 – Justificativa e benefício:

Trata-se de um estudo de relevância pela necessidade de maior desenvolvimento da ciência no assunto. O benefício do paciente deve-se ao fato que as alterações a serem investigadas poderem passar despercebidas ao longo da vida e em um determinado momento manifestar trombozes (formação de coágulos) com elevada mortalidade ou conseqüências neurológicas graves nos filhos dos portadores de tais alterações.

5 – Procedimentos:

Foram selecionados os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por acidente vascular cerebral (Grupo PC vascular) e os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por causas (Grupo PC não vascular). O material para os exames da referida pesquisa será a coleta de uma amostra de sangue para investigação das trombofilias mais comuns no mesmo momento que serão coletados outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

6 – Riscos:

Os riscos da participação na pesquisa se restringem ao da coleta de uma amostra de sangue. Pode ocorrer sangramento discreto no local da punção com formação de hematoma ou equimose.

7 – Participação:

A participação na pesquisa é voluntária, não envolvendo qualquer forma de remuneração (ressarcimento ou indenização). Ressalva-se ainda que os exames da referida pesquisa serão coletados em conjunto com outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

8 – Resultados:

Os resultados dos exames coletados serão repassados ao paciente e seu responsável legal nos retornos médicos ao Hospital com as orientações necessárias.

9 – Uso dos dados / Sigilo:

Os dados serão utilizados para apresentação de dissertação de mestrado, participação em congressos e eventos médicos de forma geral, além de publicação na literatura científica especializada, respeitando a privacidade inerente ao ato médico.

10 – Recusa e Exclusão da pesquisa:

O paciente ou responsável legal poderão recusar a participar ou solicitar exclusão da pesquisa, em qualquer momento da mesma, sem que esta conduta interfira na forma de acompanhamento dentro do Hospital Sarah Belo Horizonte.

11 – Custos:

A realização dos exames não trará nenhum custo para o paciente ou seu responsável legal.

12 - Aprovação da pesquisa:

A presente pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Sarah Belo Horizonte e da Universidade Federal de Minas Gerais.

13 – Contato:

Poderei entrar em contato com os responsáveis médicos estudo, Alexandre Castelo Branco Araújo, no Hospital Sarah Belo Horizonte - Avenida Amazonas nº 5953, Bairro Gameleira, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3379-2848 e Dr. Vitor Geraldí Haase, no Departamento de Psicologia da UFMG (FAFICH) – Avenida Antônio Carlos nº 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-6295 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG situado à Av. Antônio Carlos nº 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-4592.

14 – Assinaturas:

Obtive todas as informações necessárias para decidir conscientemente quanto a participação na pesquisa e poderei em qualquer momento solicitar mais informações sobre a mesma. Este termo consta de duas vias, uma do pesquisador e outra do responsável.

Belo Horizonte, ____ de _____ de ____..

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Faixa Etária 13 a 17 anos - Responsável

1 - Convite de Participação:

Prezado Sr(a) Pai/Mãe de _____, vimos por meio desta convidar o(a) Senhor(a) e seu(sua) filho(a) à participar da pesquisa “Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia cerebral Hemiplégica” como parte do grupo (PC Vascular ou PC Não Vascular) _____, sob responsabilidade do pesquisador médico Alexandre Castelo Branco Araújo, pediatra do Hospital _____ Belo Horizonte e aluno do mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, sob orientação do Dr. Vitor Geraldi Haase, professor, médico, da Universidade Federal de Minas Gerais.

2 - Título da Pesquisa:

Trombofilias Geneticamente Determinadas e Paralisia Cerebral Hemiplégica.

3 – Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é determinar se alterações genéticas que predisõem a formação de coágulos (trombofilias) são fatores de risco para o desenvolvimento de lesão cerebral em pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica.

4 – Justificativa e benefício:

Trata-se de um estudo de relevância pela necessidade de maior desenvolvimento da ciência no assunto. O benefício do paciente deve-se ao fato que as alterações a serem investigadas podem passar despercebidas ao longo da vida e em um determinado momento manifestar tromboes (formação de coágulos) com elevada mortalidade ou conseqüências neurológicas graves nos filhos dos portadores de tais alterações.

5 – Procedimentos:

Foram selecionados os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por acidente vascular cerebral (Grupo PC vascular) e os pacientes com Paralisia Cerebral Hemiplégica por outras causas (Grupo PC não vascular). O material para os exames da referida pesquisa será a coleta de uma amostra de sangue para investigação das trombofilias mais comuns no mesmo momento que serão coletados outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

6 – Riscos:

Os riscos da participação na pesquisa se restringem ao da coleta de uma amostra de sangue. Pode ocorrer sangramento discreto no local da punção e formação de hematoma ou equimose.

7 – Participação:

A participação na pesquisa é voluntária, não envolvendo qualquer forma de remuneração (ressarcimento ou indenização). Ressalva-se ainda que os exames da referida pesquisa serão coletados em conjunto com outros exames de investigação ou de controle da doença de base.

8 – Resultados:

Os resultados dos exames coletados serão repassados ao paciente e seu responsável legal nos retornos médicos ao Hospital com as orientações necessárias.

9 – Uso dos dados / Sigilo:

Os dados serão utilizados para apresentação de dissertação de mestrado, participação em congressos e eventos médicos de forma geral, além de publicação na literatura científica especializada, respeitando a privacidade inerente ao ato médico.

10 – Recusa e Exclusão da pesquisa:

O paciente ou responsável legal poderão recusar a participar ou solicitar exclusão da pesquisa, em qualquer momento da mesma, sem que esta conduta interfira na forma de acompanhamento dentro do Hospital Sarah Belo Horizonte.

11 – Custos:

A realização dos exames não trará nenhum custo para o paciente ou seu responsável legal.

12 - Aprovação da pesquisa:

A presente pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Sarah Belo Horizonte e da Universidade Federal de Minas Gerais.

13 – Contato:

Poderei entrar em contato com os responsáveis médicos estudo, Alexandre Castelo Branco Araújo, no Hospital Sarah Belo Horizonte - Avenida Amazonas nº 5953, Bairro Gameleira, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3379-2848 e Dr. Vitor Geraldí Haase, no Departamento de Psicologia da UFMG (FAFICH) – Avenida Antônio Carlos nº 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-6295 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG situado à Av. Antônio Carlos nº 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3499-4592.

14 – Assinaturas:

Obtive todas as informações necessárias para decidir conscientemente quanto a participação na pesquisa e poderei em qualquer momento solicitar mais informações sobre a mesma. Este termo consta de duas vias, uma do pesquisador e outra do responsável.

Belo Horizonte, ____ de _____ de ____.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 531/07

Interessado(a): Prof. Vitor Geraldi Haase
Departamento de Psicologia
FAFICH-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de novembro de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "**Trombofilias geneticamente determinadas e paralisia cerebral hemiplégica**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG