

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

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA  
INFÂNCIA: UM ESTUDO DAS ALTERAÇÕES  
ASSOCIADAS**

JOSIANE RANZAN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2003

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

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA  
INFÂNCIA: UM ESTUDO DAS ALTERAÇÕES  
ASSOCIADAS**

JOSIANE RANZAN

**Orientador: Profa. Dra. Newra Tellechea Rotta**

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

Porto Alegre, Brasil

2003

**R214a** Ranzan, Josiane

Acidente vascular cerebral isquêmico na infância : um estudo das alterações associadas / Josiane Ranzan ; orient. Newra Tellechea Rotta. – 2003.

100 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Doença cerebrovascular 2. Desordens da coagulação 3. Criança 5. Porto Alegre I. Rotta, Newra Tellechea II. Título.

NLM: WL 355

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Aos meus pais,

**João Luiz e Adda Maria.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, colaboraram para realização deste trabalho .

À **Prof. Dra. Newra Tellechea Rotta** por estar sempre presente com seu apoio maternal e por ter orientado esta pesquisa com sabedoria e dedicação, incentivando cada vez mais o meu aprendizado.

Aos colegas da **Unidade de Neurologia Pediátrica** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela ajuda na busca de casos e amizade.

Ao Serviço de Hemoterapia, em especial, à farmacêutica e bioquímica **Liane Marise Röhsig** pela realização dos exames de coagulação e orientação no assunto.

À **CAPES** pelo auxílio financeiro.

Aos meus **pais**, pelo amor e dedicação, incondicionais.

E, finalmente, agradeço às **crianças e adolescentes** que fizeram parte desta pesquisa, por serem o motivo que impulsiona a busca do meu conhecimento.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Definição e Epidemiologia .....	2
1.2 Fisiopatologia .....	5
1.2.1 Anatomia.....	5
1.2.2 Fluxo sangüíneo cerebral.....	10
1.2.3 Mecanismos do Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI).....	12
1.3 Classificação Vascular dos AVCI .....	15
1.4 Diagnóstico.....	17
1.4.1 Quadro clínico.....	17
1.4.2 Neuroimagem .....	20
1.5 Fatores de Risco para AVCI.....	23
1.6 Tratamento no AVCI.....	40
1.7 Prognóstico e Recorrência.....	42
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>44</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>46</b>
3.1 Objetivo geral .....	47
3.2 Objetivos específicos.....	47
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>48</b>
4.1 Delineamento do Estudo.....	49
4.2 População .....	49
4.3 Amostra .....	49
4.4 Logística .....	50
4.5 Variáveis em Estudo.....	51
4.6 Instrumentos de Medida .....	52
4.7 Análise Estatística .....	52
<b>5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....</b>	<b>53</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>55</b>

<b>7 ARTIGO - ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA INFÂNCIA : UM ESTUDO DAS ALTERAÇÕES ASSOCIADAS .....</b>	<b>66</b>
RESUMO .....	68
ABSTRACT .....	68
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	69
PACIENTES E MÉTODOS .....	70
RESULTADOS .....	71
DISCUSSÃO .....	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	79
<b>ANEXOS .....</b>	<b>91</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

aFL	-	anticorpos antifosfolipídeos
ARM	-	angiorressonância magnética
AVC	-	acidente vascular cerebral
AVCH	-	acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	-	acidente vascular cerebral isquêmico
FSC	-	fluxo sanguíneo cerebral
FVL	-	fator V de Leiden
RM	-	ressonância magnética
RN	-	recém-nascido
SIDA	-	síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC	-	sistema nervoso central
TC	-	tomografia computadorizada

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vascularização cerebral na criança.....	6
Figura 2 - Sistema dos seios venosos .....	8
Figura 3 - Oclusão da artéria cerebral média em RN.....	13
Figura 4 – Territórios da vascularização arterial .....	16
Figura 5 - Hemiparesia direita.....	18
Figura 6 – Fatores de risco no AVCI em crianças e adolescentes .....	25
Figura 7 – Fatores que mantêm o endotélio vascular e o fluxo sangüíneo adequado na ausência de insulto grave.....	31

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Manifestação inicial do acidente vascular isquêmico.....	83
Tabela 2 – Alterações associadas ao acidente vascular isquêmico quanto à faixa etária.....	84
Tabela 3 – Alteração nas provas protrombóticas.....	85
Tabela 4 – Evolução durante o acompanhamento.....	86
Tabela 5 – Farmacoterapia durante a evolução.....	87

---

---

## **1 INTRODUÇÃO**

---

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Definição e Epidemiologia

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como uma súbita oclusão ou ruptura de vasos cerebrais, artérias ou veias, do que resulta lesão cerebral focal e déficits neurológicos clínicos (deVeber, 1999; Lanthier *et al.*, 2000). O dano cerebral pode ser hemorrágico ou isquêmico sendo, o último, definido como uma disfunção neurológica aguda num território arterial, seja carotídeo ou vértebro-basilar, com duração de mais de vinte e quatro horas associado a alterações de neuroimagem compatíveis com isquemia (Giroud *et al.*, 1997). Na maior parte das vezes, pode ser resultado de um evento trombótico agudo cerebrovascular que se manifesta por hemiplegia, afasia ou convulsões (Kenet *et al.*, 2000).

Na infância, o AVC tem sido considerado um evento raro e com fisiopatologia, evolução e tratamento de entendimento ainda obscuros. No entanto, nas últimas duas décadas, as taxas de incidência do acidente vascular isquêmico (AVCI) parecem estar aumentando e, tal mudança, pode ser decorrente, principalmente, de dois fatores (deVeber, 1999).

O primeiro reflete a melhoria e o mais fácil acesso aos exames de neuroimagem, tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e angiorressonância

(ARM). Estes exames, além de serem não invasivos para o paciente, tornaram-se mais sensíveis com o avanço tecnológico das aparelhagens e de custos um pouco mais baixos para pacientes e instituições. Além disso, a melhor acurácia permite uma classificação mais precisa das alterações vasculares encefálicas. Outro fator para o aumento do número de casos é a diminuição da mortalidade e o aumento da sobrevivência de pacientes portadores de patologias potencialmente causadoras ou associadas ao AVC como, por exemplo, cardiopatias congênitas, prematuridade e anemia falciforme (Fullerton *et al.*, 2002).

O Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Acidente Vascular Cerebral, juntamente com o Departamento de Doenças Raras realizaram, no ano de 2000, em Maryland, nos Estados Unidos, um seminário internacional sobre AVC em recém-nascidos e crianças (Lynch *et al.*, 2002). Detectaram que as patologias cerebrovasculares estão entre as principais causas de morte na infância, com taxas mais altas no primeiro ano de vida. Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade atribuída ao AVC foi de 7,8/100000 crianças com menos de um ano em 1998 (Ganesan *et al.*, 2003).

Fullerton *et al.* (2002) estudaram a mortalidade do AVC em crianças e adolescentes até vinte anos, no período de 1979 a 1998, através da análise dos atestados de óbito. Houve uma média de 244 mortes por ano, sendo 26% do isquêmico e 74% do hemorrágico. O sexo masculino pareceu ter maior risco para a mortalidade do acidente vascular hemorrágico (AVCH) e a cor negra é fator de risco para mortalidade em todos tipos de AVC. Já, Lynch *et al.* (2002) citaram que a taxa de mortalidade é maior em meninos, independente do tipo de AVC. Os lactentes apresentaram um índice mais alto de mortalidade. No período dessa pesquisa houve uma redução de 58% de mortalidade em geral e, comparando com adultos, as mortes por isquemia têm diminuído cerca de duas vezes mais que em crianças. A melhoria na assistência às crianças criticamente doentes pode ter contribuído para o declínio da

mortalidade por AVC, já que o avanço no tratamento dos fatores de risco não tem, muito provavelmente, magnitude de efeito para justificar a diminuição da mortalidade, pois a etiologia da doença cerebrovascular na infância é vasta e, muitas vezes, indefinida.

Estudos recentes mostram uma incidência que varia de 3 a 8 casos / 1000000 crianças /ano sendo o maior índice encontrado na cidade de Dijon, na França (deVeber, 1999; Fullerton *et al.*, 2002). O primeiro estudo populacional sobre AVC na infância foi realizado na década de setenta e mostrou uma incidência de 2,5 / 100000 / crianças para todos os tipos de AVC. Importante lembrar que o AVCI é mais freqüente que o hemorrágico, não só em crianças, como também em adultos (Takeoka e Takahashi, 2002). Já deVeber *et al.* (1995) descreveram uma incidência de AVCI de 1,2/100000/ano e outro estudo relatou 2,7/100000/ano (Lynch *et al.*, 2002). Através do *Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*, deVeber identificou 820 crianças com AVCI desde o período neonatal, até os 18 anos de idade, num espaço de tempo de seis anos. Foi encontrada uma incidência de 3,3 / 100000 / crianças /ano, sendo o acidente isquêmico o mais freqüente perfazendo 80% da totalidade (deVeber, 2002; Lanthier *et al.*, 2000).

Na criança, o período neonatal é, sem dúvida, o de maior risco para o AVC, se comparado com as outras faixas etárias. A incidência pode atingir até 28 / 100000 nascidos vivos (Giroud *et al.*, 1997). Em estudo canadense, os recém-nascidos (RN) a termo perfizeram um quarto dos casos de AVC na infância e, em outro estudo realizado no mesmo país, 12% dos RN, com mais de 31 semanas de idade, com crises convulsivas neonatais tinham infartos cerebrais subjacentes (Lynch *et al.*, 2002).

## 1.2 Fisiopatologia

As bases anatômicas da vascularização cerebral são descritas neste item de acordo com Machado (2002). O sistema nervoso é formado por estruturas nobres e altamente especializadas que funcionam harmonicamente com os demais sistemas do nosso organismo. No entanto, para que isso ocorra, são necessários suprimento e metabolismo adequados para cada célula neuronal. Daí a importância da vascularização do sistema nervoso central (SNC) que supre as necessidades para um ótimo funcionamento das funções neuronais, desde as mais primitivas, até as mais elaboradas.

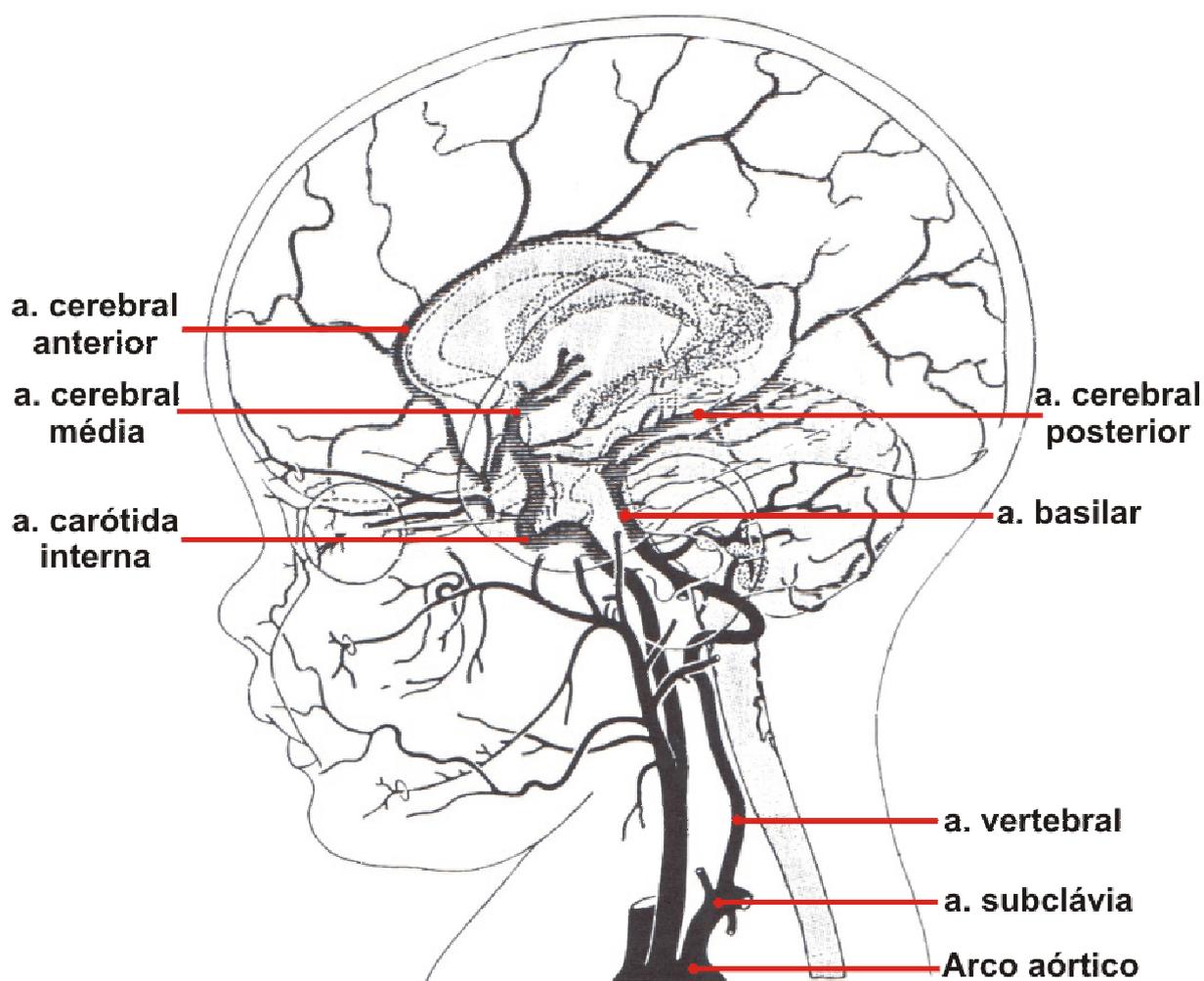
Os vasos cerebrais podem ser acometidos por processos patológicos como trombozes e hemorragias, que ocorrem cada vez mais nos dias atuais com o aumento da vida média, provavelmente secundário ao avanço da medicina. Quando há interrupção do fluxo sanguíneo de um determinado vaso, a área por ele irrigada pode sofrer sérios danos, levando à necrose tecidual, o que implica em alterações motoras, sensoriais e psíquicas, conforme o local atingido.

### *1.2.1 Anatomia*

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

A artéria carótida interna, que é ramo da bifurcação da carótida comum, penetra no crânio pelo canal carotídeo no osso temporal, atravessa o seio cavernoso onde apresenta

formato da letra S chamado de sifão carotídeo. Próximo à substância perfurada anterior, a carótida interna divide-se em dois ramos terminais : a cerebral média e cerebral anterior. Outros ramos importantes são: artéria oftálmica, artéria comunicante posterior e artéria coroidéia anterior (figura 1).



Adaptado de Roach e Riela, 1988.

**Figura 1 -Vascularização cerebral na criança**

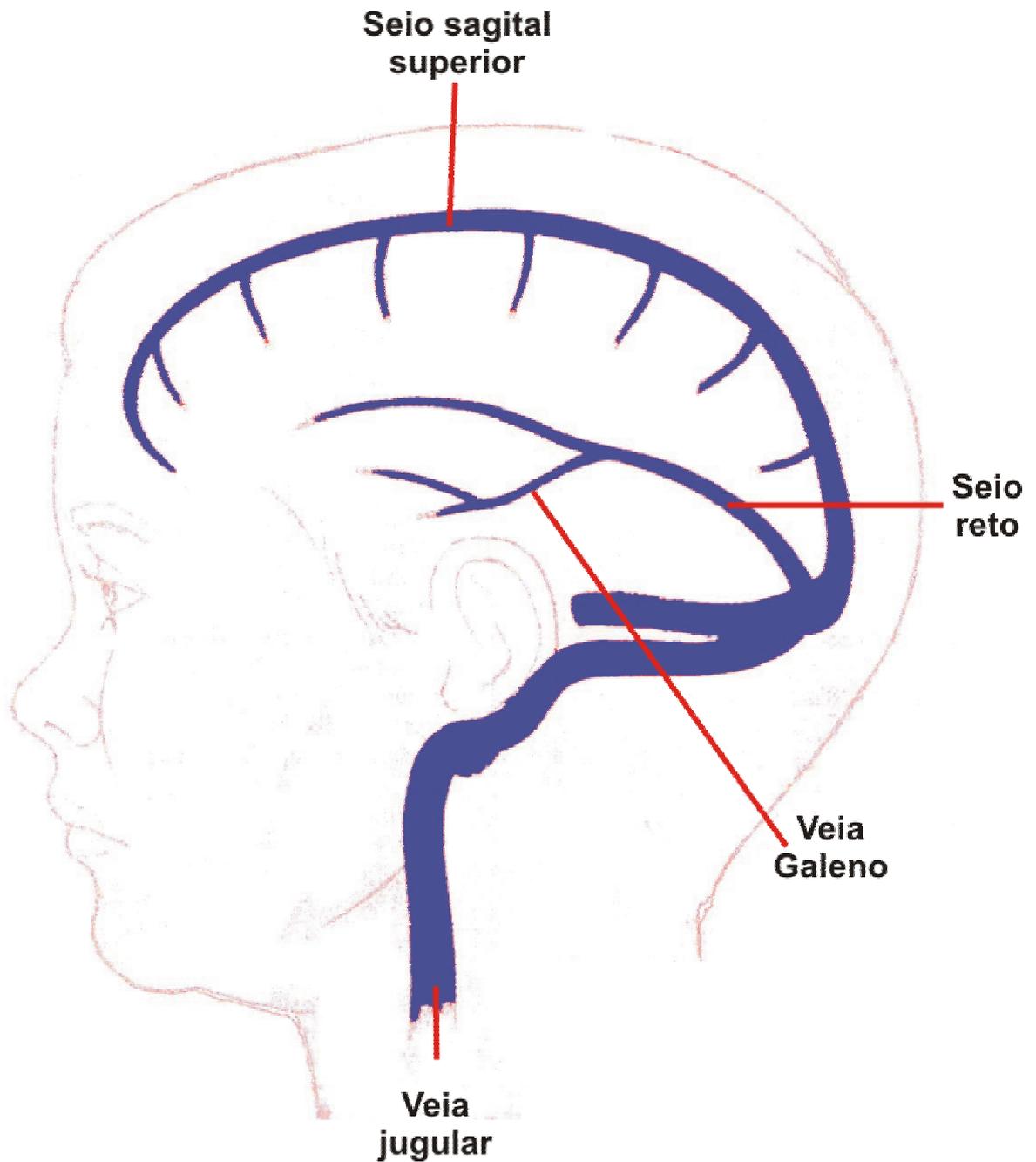
As artérias vertebrais originam-se das subclávias penetrando no crânio através do forame magno e, ao nível do sulco bulbo- pontino, fundem-se para constituir a artéria basilar, que por sua vez, bifurca-se para dar origem às cerebrais posteriores direita e esquerda. As cerebelares inferiores e posteriores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

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

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

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

cavernoso, intercavernoso, esfenoparietal, petroso superior e inferior e o plexo basilar (figura 2).



Adaptado de deVeber et al., 2001.

**Figura 2 - Sistema dos seios venosos**

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

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

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

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

- a) as junções íntimas que unem as células endoteliais impedem a passagem de macromoléculas;
- b) não há fenestrações;

- c) não há o mecanismo de contratilidade pela ausência de filamentos que, na presença de histamina, se contraem separando as células.

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

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

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

### *1.2.2 Fluxo sanguíneo cerebral*

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é um dos mais elevados do corpo humano visando a nutrir e manter estruturas nobres que constituem o sistema nervoso. Estima-se que em um minuto circula pelo encéfalo uma quantidade de sangue aproximadamente igual ao peso correspondente do indivíduo.

O conceito de fluxo sanguíneo cerebral foi definido por Kety em 1950 como sendo diretamente proporcional à diferença entre a pressão arterial (PA) e a pressão venosa (PV), e inversamente proporcional à resistência cerebrovascular (RCV) (Machado, 2002).

Representado na fórmula:

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

Como a pressão venosa cerebral é muito pouco variável podemos dizer que o FSC é a função da pressão arterial média, pressão intracraniana (PIC) e da resistência vascular, estando relacionado à idade do paciente (Volpe, 1995). A resistência cerebrovascular depende principalmente da PIC, da condição da parede vascular, da viscosidade do sangue e do calibre dos vasos cerebrais.

Nos adultos o FSC é de 50 ml / 100 g de tecido cerebral / minuto. Já, em crianças menores de três anos de idade esse valor varia de 30 – 50 ml / 100 g tecido cerebral / minuto e, naquelas com idade entre 3 –10 anos, tais valores aumentam significativamente atingindo cerca de 100 ml /100 g tecido cerebral / minuto. Um aumento de fluxo importante também é encontrado nos RN. Esses níveis, no final da adolescência, diminuem até os valores da idade adulta (deVeber, 1999).

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

### 1.2.3 Mecanismos do Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)

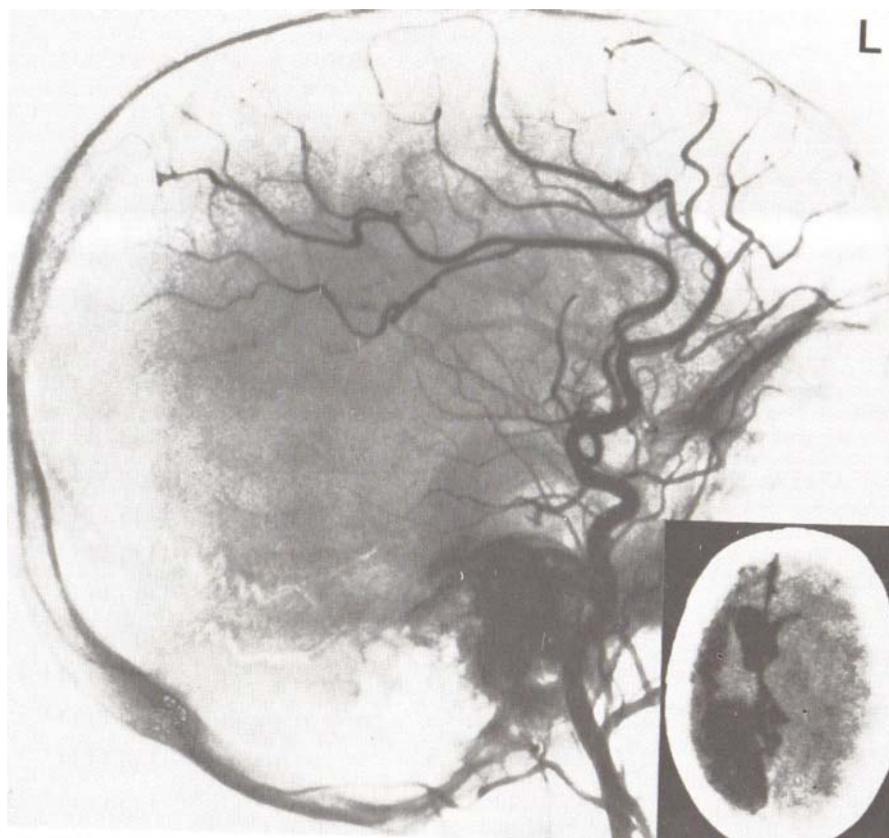
Os possíveis mecanismos envolvidos na gênese do AVCI são os seguintes (Takeoka e Takahashi, 2002; Lynch *et al.*, 2002):

- tromboembolismos causados por desordens cardiovasculares;
- alteração inflamatória direta nos vasos do SNC;
- distúrbios hematológicos que levam a estados hipercoaguláveis.

Na verdade, os mecanismos acima citados podem estar interligados na etiologia do evento que leva ao acidente vascular. A trombose de artérias cerebrais pode resultar de desordem primária vascular ou ainda de um estado protrombótico, tanto adquirido como congênito.

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

As alterações estruturais do sistema cardiovascular (coração, aorta e artérias cerebrais) também podem ser fontes de êmbolos. A presença de *shunting* intracardiaco direita-esquerda intermitente como defeitos átrio-septais, forame oval patente e *shunts* residuais pós – operatórios (cirurgia de Fontan) constituem mecanismos também descritos. O *shunt* cria um conduto para o êmbolo paradoxal que pode atingir o sistema venoso até chegar à circulação cerebral (Roach e Riela, 1988) (figura 3).



Adaptado de Isler, 1987.

**Figura 3 - Oclusão da artéria cerebral média em RN**

A atividade funcional cerebral depende de um processo de oxidação de carboidratos e não pode, mesmo que por curto período, ser sustentada por metabolismo anaeróbico. Sendo assim, o cérebro requer um fluxo sanguíneo intenso para manter níveis de oxigênio e glicose adequados, já que a demanda de nutrientes é alta. No mecanismo do infarto cerebral, a oferta de tais substratos está debilitada e o grau de severidade da lesão resultante varia com a duração da oclusão vascular e de um adequado fluxo colateral que irá suprir a área isquêmica. O dano neuronal, após a oclusão arterial, pode ou não ser reversível, dependendo da severidade da isquemia e da taxa metabólica neuronal (Machado, 2002).

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

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

Medicações que bloqueiam os sistemas de neurotransmissores excitatórios incluindo os bloqueadores de receptores de NMDA, têm o potencial de diminuir a área de infarto em lactentes e crianças. No entanto, pode interferir no desenvolvimento normal e na aprendizagem infantil, pois pode alterar um processo chamado *long-term potentiation* que acontece na maturação neuronal normal. As diferenças existentes em termos de maturação, nas diferentes idades, podem proporcionar aumento na resistência às lesões em crianças e melhor restabelecimento após o dano, em decorrência da neuroplasticidade do cérebro em desenvolvimento (deVeber, 1999). Porém, Yager e Thornhill (1997), em uma pesquisa com animais, demonstraram que o cérebro de neonatos apresenta menor tolerância ao evento isquêmico do que o cérebro do adulto.

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

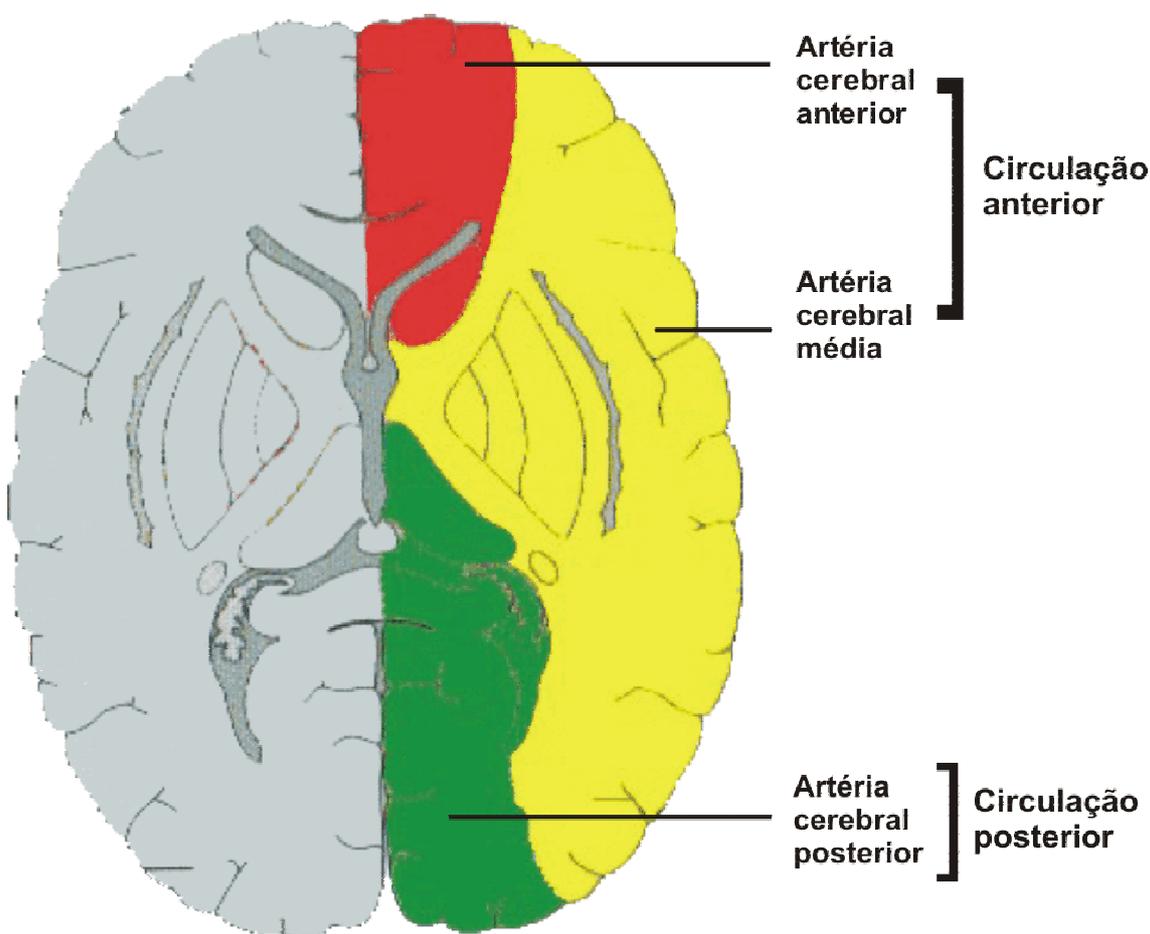
A oclusão temporária experimental em ratos da artéria cerebral média leva à proliferação das células neuronais progenitoras na zona subventricular e também, à migração desses novos neuroblastos até a zona de lesão (Arvidsson *et al.*, 2002). Os modelos experimentais acerca do assunto revelam um grande potencial de recuperação após a isquemia e visam pesquisas futuras sobre o tratamento do AVCI (Nadareishvili e Hallenbeck, 2003).

### 1.3 Classificação Vascular dos AVCI

Podemos classificar o acidente vascular isquêmico em infartos de grandes ou pequenos vasos, tanto do lado direito como esquerdo.

A oclusão de vasos de grande calibre resulta na clássica lesão em cunha, que envolve o córtex cerebral e sua substância branca adjacente, conforme o vaso afetado. Um fluxo sanguíneo colateral após o AVC pode ocorrer através de anastomoses do polígono de Willis e pequenos vasos das leptomeninges. Nas áreas mais periféricas cerebrais e nas junções das regiões supridas pelas artérias cerebrais anterior, média e posterior o dano deve-se

principalmente pela hipoperfusão global e não tanto pela hipoxemia (deVeber, 1999; Takeoka e Takahashi, 2002) (figura 4).



Adaptado de Fuller e Manford, 2002.

**Figura 4 – Territórios da vascularização arterial**

Os infartos decorrentes da oclusão de vasos de pequeno calibre, como as artérias lenticuloestriadas, medem de milímetros a alguns centímetros de diâmetro. São chamados de vasos terminais pela inexistência de circulação colateral e anastomoses. Logo, mesmo infartos de pequeno tamanho, podem causar repercussão clínica severa, não só pela falta de circulação colateral, mas pelas estruturas funcionalmente importantes que se encontram nas áreas mais profundas e centrais do cérebro. Há uma maior predominância de AVC em estudos

retrospectivos no hemisfério esquerdo. AVCI cerebelar é geralmente secundário à oclusão arterial por dissecação (Barinagarrementeria *et al.*, 1997).

## **1.4 Diagnóstico**

### *1.4.1 Quadro clínico*

O diagnóstico de AVCI na infância é, muitas vezes, tardio e também confundido com outras patologias neuropediátricas mais comuns na prática médica. Isso provavelmente se deve, entre outros fatores, à relativa raridade do AVC na infância, que leva o médico a desconsiderar o diagnóstico em casos individuais e ao difícil acesso a exames diagnósticos complementares por parte da população.

O quadro clínico típico do AVC é um déficit neurológico focal prolongado de início agudo como, por exemplo, a hemiparesia (Rotta *et al.*, 2002) (figura 5). Convulsão também pode ser a primeira manifestação de um evento cerebrovascular, sendo bastante freqüente na infância quando comparado com adultos. A convulsão, quando seguida de hemiparesia, pode inicialmente mimetizar paralisia de Todd. Importante fazer o diagnóstico diferencial com os AVCI transitórios onde não há lesões características de infarto na TC ou RM, ao contrário do AVC, que mostra uma lesão evidente dentro das primeiras vinte e quatro horas após o evento (deVeber, 1999). Segundo Montenegro *et al.* (1999), num estudo sobre AVC em geral, a localização cortical da lesão na neuroimagem foi fator de risco para o desenvolvimento de crises.



Adaptado de Vries, 1990.

### **Figura 5 - Hemiparesia direita**

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

No recém-nascido, o quadro clínico, na maioria dos casos, é expresso por convulsões especialmente as crises focais (Scher *et al.*, 2002; deVeber, 1999; Moura-Ribeiro *et al.*, 1999). Essas, ao nascimento, são geralmente agudas e persistentes, sendo o primeiro sinal do AVCI nessa faixa etária. Letargia também pode ser manifestação do quadro como único sintoma e, dificilmente, sinais focais como hemiparesia serão encontrados no exame físico. Tais alterações se instalam, na maioria das vezes, em meses até um ano após o evento (deVeber,

2002). Segundo Gunther *et al.*, (2000) o sintoma mais freqüente foi convulsão seguida de apnéias e hipotonia persistente.

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

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

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

Na infância o AVCI de distribuição posterior – circulação vértebro-basilar – é menos freqüente que o acometimento de circulação anterior, portanto, os sintomas relacionados com o território posterior podem diferir do anterior, além de serem menos estudados. Num estudo de AVC somente de circulação posterior, Ganesan *et al.* (2002) descreveram vinte e dois casos com idades de 8 meses a 16 anos cujos sintomas iniciais foram cefaléia em dez casos,

dor na nuca em um, diminuição do nível de consciência em quatro, convulsão focal em um, acidente vascular transitório em dois, sinais cerebrais e cerebelares em quatro.

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

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

#### 1.4.2 Neuroimagem

Juntamente com sinais e sintomas clínicos, os achados nos exames de neuroimagem constituem a base para o diagnóstico dos AVCI na infância. Graças ao avanço tecnológico na realização de exames como, TC e RM, o diagnóstico tem se tornado mais preciso e específico ajudando a definir condutas terapêuticas. Modalidades de exames como PET e SPECT também auxiliam a entender melhor a fisiopatologia do AVC.

O exame de TC é considerado o mais importante na avaliação inicial de pacientes com suspeita de AVC na fase aguda, pois é um método rápido e eficaz de excluir lesões que mimetizam clinicamente o acidente vascular, como tumores, malformações vasculares ou hematomas subdurais. Também faz diagnóstico de hemorragia intraparenquimatosa

diferenciando-a da isquemia. Os achados tomográficos do AVCI dependem do tempo de evolução após o evento. Apesar de mais ou menos 60% das TC parecerem normais nas primeiras horas após a isquemia, há vários sinais que podem identificá-la com menos de quatro horas. São eles: hiperatenuação arterial (por exemplo, sinal da artéria cerebral média densa), perda do sinal da fita insular, diminuição da nitidez do núcleo lentiforme e apagamento da junção da substância branca / cinzenta ao longo do córtex (Grunwald e Reith, 2002).

Vinte e quatro horas após o infarto, o território vascular afetado é visto como uma hipodensidade envolvendo a substância branca e cinzenta. Inicialmente pode haver também efeito de massa secundário ao edema, o que não ocorre nos infartos pequenos que diminui na segunda semana. Nessa etapa pode ocorrer o chamado efeito nevoeiro, decorrente do aumento dos valores de atenuação no aspecto tomográfico, revertendo para uma densidade normal posteriormente. Durante esse período pode haver dilatação capilar e extravasamento de macrófagos que removem o material necrótico (Vries *et al.*, 1990; Grunwald e Reith, 2002).

A fase contrastada da TC mostra uma exacerbação da isquemia na sua fase subaguda. Isso se deve provavelmente à quebra de barreira hemoencefálica, à hipervascularização e à perfusão luxuriante. O extravasamento da substância de contraste também pode contribuir para tal aspecto. A hipodensidade vista no infarto é tipicamente em forma de cunha. Nos estágios mais tardios de lesão, entre 4 e 6 semanas, ela apresenta-se hipodensa e bem definida ou ainda como uma cavidade cística (deVeber, 1999).

A ressonância magnética de encéfalo é mais sensível que a TC na detecção de isquemia aguda nas 72 horas iniciais. Tal fato ocorre através da detecção de anormalidades precoces dos compartimentos de água nos tecidos cerebrais. As imagens por difusão na RM – *diffusion-weighted imaging (DWI)*, após muitos estudos experimentais, mostram ser esse um método

extremamente eficaz para investigação de AVC, podendo detectá-lo após alguns minutos do evento inicial. *DWI* corresponde a representação da imagem da intensidade relativa da difusão das moléculas de água. A área de tecido afetado apresenta um coeficiente de difusão diminuído secundário ao edema citotóxico existente. Nesse local há geração de um sinal hiperintenso que pode durar de quatro a sete dias (Grunwald e Reith, 2002). Há relato de que nos RN os achados podem desaparecer em intervalos menores, em geral no terceiro dia (deVeber, 2002).

Na fase aguda, a lesão em T1 geralmente é isointensa ao tecido cerebral normal. Já, em T2, a lesão mostra-se hiperintensa decorrente do edema citotóxico inicial e, tardiamente, do edema vasogênico. Usualmente essas alterações não são detectadas antes da sexta até a décima segunda hora. No estágio subagudo e nas lesões crônicas, há hipossinal em T1 e hipersinal em T2. Técnicas de RM perfusional podem demonstrar áreas de perfusão cerebral diminuída, precedendo o infarto em crianças com anemia falciforme. O exame de ARM tem sido uma modalidade de extrema valia no sentido de avaliar a vascularização encefálica não invasivamente, porém ainda há controvérsias quanto à sua indicação precisa (Grunwald e Reith, 2002). Husson *et al.*, (2002) realizaram um estudo comparando a ARM com a angiografia contrastada em 24 crianças com AVCI.. Houve algumas discordâncias entre os dois tipos de exames: a ARM superestimou o diagnóstico de estenose e não detectou lesões arteriais distais. Apesar disso, os autores concluíram que a ARM é adequada para avaliação inicial de doenças vasculares arteriais na infância.

A angiografia cerebral geralmente é realizada num estágio superagudo da doença, se houver indicação de terapia trombolítica (Grunwald e Reith, 2002). Segundo deVeber (2002) e Roach (2000), a angiografia convencional deve ser realizada em todas as crianças com AVC. São consideradas exceções os neonatos e os casos onde a vasculopatia for excluída. A

autora relata que raramente existem complicações relacionadas ao exame, todavia outros autores não vêem indicação tão precisa da arteriografia na investigação do AVC na infância. Um estudo retrospectivo de 46 crianças portadoras de AVCI que realizaram angiografia, reforça a importância do exame no manejo da patologia, especialmente quando a suspeita clínica for de Moyamoya, dissecação arterial ou vasculite (Ganesan *et al.*, 1999).

### 1.5 Fatores de Risco para AVCI

Algumas vezes a causa do AVC é facilmente definida, especialmente quando o paciente é portador de uma doença de base como anemia falciforme ou cardiopatia congênita. A partir daí, a investigação dos fatores de risco de cada caso individual pode ficar bastante limitada (Roach *et al.*, 2000; Lanthier *et al.*, 2000). A maioria dos pesquisadores tem enfatizado a importância de uma investigação completa em grande parte dos casos, excluindo aqueles de causa muito óbvia.

Cada vez mais os fatores de risco para AVC na infância são tema de pesquisas em todo mundo. Atualmente é sabido que uma criança frequentemente não apresenta uma única simples causa para o evento mas, sim, um ou mais fatores de risco, isolados ou associados, que aumentam a probabilidade de um insulto cerebrovascular (Roach *et al.*, 2000). Múltiplos fatores de risco podem ser identificados em um só paciente e que tal fato é bastante frequente na população pediátrica (deVeber, 1999). O efeito de alguns desses fatores podem ser sutis e, quando associados, podem propiciar alterações neurológicas funcionando como co-fatores. Cardo *et al.* (2000), por exemplo, relatam que hiperhomocisteinemia associada a baixos níveis de folato e vitamina B12 podem promover AVC, tanto em adultos como em crianças. A investigação dos diversos fatores de risco, segundo Kirkham (1994) numa revisão sobre

AVCI, deve ser realizada tanto nos casos considerados idiopáticos como naqueles com fator de risco já conhecido.

Alguns defeitos congênitos de coagulação podem aumentar o risco de trombose, mas tendem a agir sinergicamente com outros fatores como desidratação e policitemia. Por isso, caagulopatias devem sempre ser excluídas das causas que levam ao AVC (Carvalho *et al.*, 2001; Bonduel *et al.*, 1999).

Os fatores de risco diferem de maneira significativa entre adultos e crianças. Nos adultos, o acidente vascular deve-se, principalmente, à aterosclerose e seus fatores associados e, nas crianças, está relacionado a eventos tromboembólicos secundários a patologias infecciosas e inflamatórias (Willians *et al.*, 1997). Doenças sistêmicas estão presentes em aproximadamente 50 % dos RN com AVC onde se incluem: cardiopatia, complicações perinatais, desordens protrombóticas, sepse e desidratação. Cerca de 25% das crianças não apresenta fator de risco definido para o AVCI e, em igual parcela, se diagnostica doença de base. Foi relatado, num estudo prospectivo que, 79 % das crianças pesquisadas tinham um fator de risco primário identificável. Os fatores de risco primários incluíam doença cardíaca (19%), distúrbios da coagulação (14%), desidratação (11%), vasculite (7%), infecção (6%), dissecação (5%), câncer(4%), desordens metabólicas (3%), doença de Moyamoya (2%), anemia falciforme (2%), complicações perinatais (2%) e outras (4%) (deVeber *et al.*, 1998).

O quadro clínico aliado à história minuciosa e exame físico completo, pode sugerir etiologias menos frequentes. História de varicela meses antes do evento pode indicar angiopatia pós varicela, relato de trauma de cabeça ou pescoço recente sugerem dissecação, o uso de drogas, como cocaína ou anfetamina, também pode predispor ao infarto. História de AVC, ataque cardíaco, dislipidemia, trombose venosa de membros inferiores ou pulmonar em adultos jovens sugerem doença metabólica do perfil lipídico ou coagulopatia. É importante

lembrar que o AVC pode ser a primeira manifestação de uma patologia severa como diabetes melitos, lúpus eritematoso sistêmico, cardiopatia e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (Visudtibhan *et al.*, 1999).

O conhecimento dos principais fatores de risco para o AVCI é fundamental para o entendimento e o manejo da situação (figura 6).

<b>Fatores de risco para o AVCI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doenças Vasculares:<ul style="list-style-type: none"><li>– Cardíacas congênitas</li><li>– Cardíacas adquiridas</li><li>– Sistêmicas</li></ul></li><li>• Vasculites</li><li>• Vasculopatias</li><li>• Desordens vasoespásticas</li><li>• Desordens hematológicas</li><li>• Desordens da coagulação</li><li>• Anomalias estruturais do sistema cerebrovascular</li><li>• Trauma</li></ul>

Adaptado de Roach e Ryeler, 1988.

**Figura 6 – Fatores de risco no AVCI em crianças e adolescentes**

### Desordens Cardíacas

Doença cardíaca, congênita ou adquirida, é uma causa comum de AVCI na infância, podendo contribuir de 20-50% na etiologia, conforme vários estudos (Lynch *et al.*, 2002; Roach, 2000). Todavia, a tendência é a diminuição dessas taxas devido ao diagnóstico e à correção, cada vez mais precoces, de lesões congênitas as quais são o tipo de cardiopatia que mais contribuem para lesão cerebrovascular (25%). A cardiopatia complexa congênita é a causa identificável mais freqüente (deVeber, 1999).

O êmbolo que se forma nas cavidades cardíacas pode alcançar a circulação cerebral, diretamente, seja de forma espontânea ou durante procedimentos cardíacos como o cateterismo ou cirurgia (deVeber, 2002). Day *et al.* (1995) relataram que 2,6-8,8 % dos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan apresentaram AVC, mesmo meses após. Cupido *et al.* (1996) relataram que, na metade das cardiopatias congênitas que evoluem com AVC, a lesão se desenvolve em até 72 horas após o procedimento cirúrgico.

Próteses valvares também são importantes fontes de êmbolos. Na presença de defeitos septo-atriais ou ventriculares com *shunt* intracardíaco direita /esquerda intermitente coágulos venosos sistêmicos podem chegar à rede vascular cerebral (Martin *et al.*, 1997).

Pequenos defeitos, como forame oval patente, são fatores de risco freqüentes para AVC, tanto em lactentes como em adultos jovens. Doença valvar reumática, endocardite bacteriana, cardiomiopatia dilatada, segmentos isquêmicos discinéticos e prolapso de valva mitral podem desencadear tromboembolismo. O prolapso mitral e forame oval patente são achados comuns na população de adultos jovens, 20 e 30 % respectivamente, e podem ser quatro vezes mais prevalentes naqueles que apresentaram AVC quando comparado aos controles. O prolapso mitral deve ser um defeito significativo maior que 2 mm, de um ou

ambos folhetos; se for acompanhado de degeneração mixomatosa, predispõe à formação de vegetações trombóticas não-infecciosas e ao aparecimento de endocardite (Martin *et al.*, 1997; Noser *et al.*, 2001).

Cardiopatias cianóticas aumentam o risco de tromboembolismo devido à policitemia e anemia existentes. O aumento da hemoglobina e do tempo parcial de protrombina ativada no pré-operatório podem diminuir o risco de AVC. Curiosamente, uma pesquisa mostrou que crianças com cardiopatia congênita e AVCI portadores de anticorpo anticardiolipina, com maior frequência apresentam também taxa menor de recorrência, quando comparados com outras crianças somente com AVC (Lanthier *et al.*, 2001).

### Infecções

Infecções virais e bacterianas do SNC podem ter como complicação o infarto cerebral. O AVC venoso ou arterial pode estar presente em cerca de 5-12 % nas meningites. Infecções sistêmicas relacionadas ao AVC que já foram descritas são micoplasma, coxsackie B4 e A9, influenza A, varicela, HIV, parvovírus B19 e X, clamídia, entre outros (deVeber, 1999).

A angiopatia pós varicela tem sido descrita recentemente em alguns estudos como fator de risco em crianças. Há relato de que tenha ocorrido angiopatia por varicela em 30 % de crianças de 6 meses a 10 anos com AVC. A disseminação do vírus em pacientes imunocompetentes através do ramo oftálmico do nervo trigêmio é proposto como mecanismo que leva à angiopatia de grandes vasos. Já, nos imunodeprimidos a infecção direta na parede dos vasos é outra possibilidade de mecanismo de ação. Além disso, a vasculopatia de pequenos vasos e a leucoencefalopatia também têm sido descritas. O diagnóstico é feito através da detecção do vírus por PCR no líquido (Takeoka e Takahashi, 2002).

Mouriuchi *et al.* (2000) descreveram uma amostra de pacientes com vasculite na cerebral média direita, secundária à herpes zoster, com PCR positivo no líquido. Há uma estimativa de que o risco absoluto de varicela associada ao AVC seja de uma em 15000 crianças e, acredita-se que tal cifra tenha sido subestimada no passado. A princípio, a lesão vascular é reversível e não há evidências de benefício com uso de corticóide ou anticoagulantes.

Sébire *et al.* (1999), em uma pesquisa de caso controle, mostraram significativa associação entre AVCI e infecção por varicela zoster. Caracteristicamente, a lesão por varicela apresenta estenoses arteriais intracranianas na porção distal da carótida interna e na proximal das cerebrais com infartos subcorticais associados. Na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), o AVC pode ser uma das manifestações neurológicas da patologia na infância e não raramente o primeiro sinal de doença por HIV. Há mais de uma década casos vêm sendo descritos fazendo com que a infecção por HIV seja considerada fator de risco para o AVC, sendo o infarto isquêmico o mais freqüente (Visudtibhan *et al.*, 1999; Rotta *et al.*, 2002). Park *et al.* (1990) estudaram sete casos de crianças portadoras de doença cerebrovascular e SIDA sendo três pós-morte. Destes, quatro apresentaram acidente hemorrágico e seis não hemorrágico (três casos com os dois tipos de acidente) numa estimativa de incidência de 1,3% casos por ano. Dois casos de pacientes com AVCI como primeira manifestação de SIDA foram descritos, enfatizando que os testes para sorologia de HIV devem ser indicados em crianças com risco para a infecção somado ao AVC de causa não esclarecida.

Agentes atípicos que podem causar lesão isquêmica na meningoencefalite são: *mycobacteria tuberculosis*, *cryptococcus neoformans*, *treponema palidum*, *borrelia burgorferi* (doença de Lyme) e *mycoplasma pneumoniae* (Takeoka e Takahashi, 2002).

### Desordens Protrombóticas

Os defeitos de coagulação, congênitos ou adquiridos, têm recebido especial atenção na última década, em termos de pesquisa para verificar o grau e o tipo de associação com o AVC, especialmente o isquêmico. Esses defeitos alteram a cascata de coagulação podendo levar à trombose. Trombofilias adquiridas, como deficiências de proteína C, S e antitrombina são relativamente comuns (1:200 a 1:2000) na forma heterozigota, mas deficiências sintomáticas são bem menos frequentes (1: 36000) (Martin *et al.*, 1997). O *screening* protrombótico deve ser uma das prioridades na investigação do infarto agudo isquêmico em crianças. As anormalidades incluem, além das já citadas, deficiência de plasminogênio, presença de resistência à proteína C ativada (ou Fator V de Leiden), anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e deficiência de co-fator heparina II.

Segundo deVeber *et al.* (1998), 38% de crianças com tromboembolismo cerebral apresentam uma ou mais alterações que levam ao estado protrombótico. A maioria dessas alterações são adquiridas e há uma nítida predominância de anticorpo anticardiolipinas reagentes. O sexo masculino foi fator de risco para tais alterações.

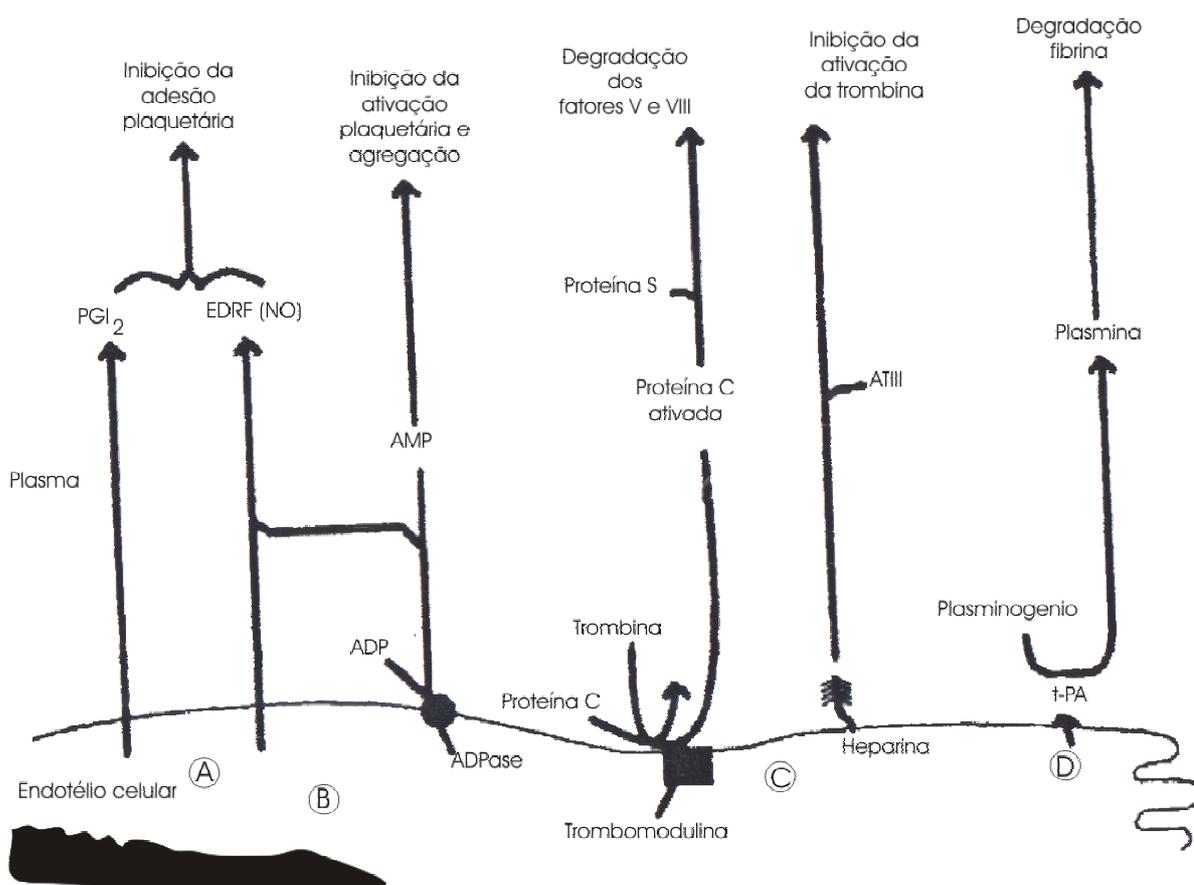
No entanto, ainda há controvérsias sobre o assunto e os resultados das pesquisas às vezes são conflitantes. Talvez se deva à falta de atenção acerca de pontos importantes, como o momento da realização dos exames em relação ao evento agudo, e à variação das taxas de normalidade quanto à idade do paciente, uma vez que é necessário fazer uso apropriado de valores para cada caso (Ganesan *et al.*, 1998).

### **Fator V de Leiden**

Recentemente descoberto como uma mutação do fator V, é uma transição guanina – adenosina no nucleotídeo 1691 do exon 10 do gene do fator V. Resulta numa subsequente resistência do fator para inativação de proteína C ativada. Contabiliza aproximadamente 95 % da resistência à proteína C ativada. Um número significativo de relatos e séries de casos têm demonstrado associação entre o fator V Leiden (FVL) e AVCI em RN, crianças e adolescentes (Nowak-Göttl *et al.*, 1999). Kenet *et al.* (2000), num estudo caso-controle, verificou que FVL é fator de risco para AVCI na infância. Porém, Ganesan *et al.* (1998), numa população de 50 pacientes verificou que apenas 6 tinham FVL sendo considerado não significativo já que é a mesma taxa encontrada na população em geral. Da mesma forma de Veber *et al.* (1998) não detectaram nenhum caso numa população de 22 pacientes.

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

São três fatores que atuam como inibidores naturais da coagulação, podendo atuar na gênese do AVCI. A antitrombina III inibe a atividade da serina esterase e essa ação altera o efeito da trombina e das formas ativadas dos fatores IX, X, XI e XII. A proteína C, classificada como glicoproteína, é ativada pelo complexo trombina-trombomodulina na parede das células endoteliais transformando-se, então, em serina protease com atividade, tanto profibrinolíticas como anticoagulantes. Na presença de proteína S, a proteína C ativada degrada as formas trombino-ativadas dos fatores V e VII (Andrew, 1995). Além disso, a proteína C ativada forma complexos com o inibidor do ativador do plasminogênio I diminuindo, por consequência, o ativador do plasminogênio tecidual. Estudos de casos e casos controles demonstram uma correlação positiva entre essas deficiências e AVC, no entanto, outros não confirmam tal hipótese (Nestoridi *et al.*, 2002; Rotondo *et al.*, 1990).



AMP: monofosfato de adenosina; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; EDRF: fator relaxante endotélio-dependente; ATIII: antitrombina III; NO: óxido nítrico; ADPase: difosfato de adenosina; (A): inibição da adesão plaquetária; (B): inibição da ativação e agregação plaquetária; (C): inibição da coagulação pela trombomodulina e moléculas heparina-like; (D): ativador plasminogênio tecidual ativa a fibrinólise.

Adaptado de Andrew, 1995.

**Figura 7 – Fatores que mantêm o endotélio vascular e o fluxo sanguíneo adequado na ausência de insulto grave**

O AVC na infância também pode ser decorrência de deficiências adquiridas das proteínas C e S, devido à presença de anticorpos em pacientes com sepse e infecções virais, como a varicela. A terapia com ácido valpróico pode gerar deficiência de proteína C. Num estudo, as deficiências adquiridas detectadas após evento de tromboembolismo, estiveram presentes, mas a causa para as alterações não foi definida (deVeber *et al.*, 1998; Oláh *et al.*, 2001).

### **Protrombina 20210<sup>A</sup>**

A mutação envolve uma transição guanina –adenosina na posição 20210 do gene da protrombina, levando ao aumento dos níveis de atividade da mesma. Dois estudos, um deles com 148 pacientes, mostraram que o defeito gênico da protrombina é fator de risco para o AVCI (Nestoridi *et al.*, 2002; Nowak- Göttl *et al.*, 1999).

### **Lipoproteína (a)**

É um tipo de lipoproteína de baixa densidade associada a uma glicoproteína chamada apolipoproteína (a). Tem mínima influência de fatores externos, como a dieta, e possui atividade antifibrinolítica. Estudos *in vitro* mostram que a lipoproteína (a) compete com o plasminogênio para ligar-se a receptores específicos no endotélio, podendo assim, interferir com a fibrinólise endógena mediada pelo endotélio vascular. A lipoproteína (a) também inativa o inibidor do fator tecidual. Portanto, o seu aumento determinado geneticamente parece ser fator de risco para aterosclerose e doença cardiovascular. Um estudo recente comparou RN a termo portadores de AVC, com controles quanto a fatores de risco protrombóticos, genéticos e adquiridos, verificando aumento significativo de lipoproteína (maior que 30 mg/dl) nos casos concordando com estudos prévios (Güenther *et al.*, 2000).

### **Anticorpos antifosfolídeos (aFL)**

Constituem um grupo heterogêneo de anticorpos, cuja ação está diretamente contra a superfície celular dos fosfolídeos. Os mais comumente estudados são o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipinas, sendo definidos pela fase sólida do imunoensaio

(cardiolipinas, por exemplo) e testes de coagulação fosfolípídeos dependentes (anticoagulante lúpico). São detectados em 50% de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e ocorrem em outras doenças auto-imunes como artrite reumatóide. Também estão associados a eventos tromboembólicos recorrentes, tanto venosos como arteriais, perda fetal, trombocitopenia e uma variedade de síndromes neurológicas como isquemia ocular, enxaqueca, demência, coréia, mielopatia transversa e Guillain Barré (Brey *et al.*, 1993; Martin *et al.*, 1997). Além disso, são considerados fatores de risco independentes para infarto cerebral e AVCI transitório, entre outros eventos tromboembólicos (Levine *et al.*, 1992). Estima-se que jovens com AVC e anticorpos anticardiolipinas presentes têm oito vezes mais chance de recorrência que aqueles que não têm, especialmente quando há patologia lesão estrutural associada (Brey *et al.*, 1990).

O mecanismo de infarto nas síndromes de aFL e lúpus era considerado vasculite. Atualmente, no entanto, pensa-se que o evento trombótico primário ocorra nas pequenas arteríolas cerebrais (Martin *et al.*, 1997).

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

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

Em geral, não há maiores evidências de que existe uma base adquirida para o desenvolvimento de anticorpos anticardiolipinas e estudos estão sendo realizados a fim de

determinar se existe algum componente familiar que possa gerar predisposição na gênese desse anticorpo. A passagem de anticorpos anticardiolipinas da mãe, via transplacentária, para o feto também é considerado fator de risco para o AVC neonatal (Scher *et al.*, 2002).

Muitos estudos têm sugerido uma interação entre alguma doença de base ou condição específica e fatores de risco protrombóticos como um importante mecanismo na gênese do AVC infantil (Nestoridi *et al.*, 2002). Como já foi citado acima, ainda há resultados conflitantes acerca do assunto, e isso se deve às diferenças existentes nas pesquisas, seja desde o delineamento com pequenas populações devido à baixa incidência do AVC nessa faixa etária, como às diferenças étnicas, geográficas e gênicas. As desigualdades entre a sensibilidade nos ensaios laboratoriais, bem como valores apropriados para cada faixa etária, também contribuem na geração da controvérsia (Ganesan *et al.*, 1998; Andrew *et al.*, 1992).

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

### Doenças Hematológicas

O infarto cerebral é a maior e mais freqüente complicação da anemia falciforme que, por sua vez, é a hemoglobinopatia mais comumente associada à doença cerebrovascular na infância (Pegelow *et al.*, 2002; Earley *et al.*, 1998). A vasculopatia está freqüentemente

associada a grandes vasos primariamente localizados na porção distal da carótida interna e nas proximais das artérias cerebrais média e anterior em cerca de 80% das angiografias de pacientes com AVC e anemia falciforme. Além disso, crianças portadoras dessa doença podem sofrer múltiplos AVC vaso-oclusivos. Os infartos silenciosos cerebrais não apresentam manifestações clínicas agudas e são diagnosticados em exames como a RM. Acredita-se que a prevalência dessas lesões seja em torno de 17-22% e que se localizem, principalmente, na substância branca profunda (Pegelow *et al.*, 2002; Schatz *et al.*, 2001; Adams, 2001).

Nos estágios mais avançados de vasculopatia há uma estreita similaridade com o padrão radiológico da doença de Moyamoya, em cerca de 30% dos casos de anemia falciforme com alteração vascular cerebral. Também há risco de hemorragia em consequência da ruptura da circulação colateral dilatada (Adams, 2001).

*The Cooperative Study of Sickle Cell Disease* descreveu que 11% das crianças homocigotas para hemoglobina S e 2% das heterocigotas terão um AVC até os 20 anos de idade podendo ser uma complicação catastrófica levando ao óbito crianças e adultos (Ohene-Frempong *et al.*, 1998). Esse foi um estudo longitudinal e multicêntrico num período de 10 anos que envolveu adultos e crianças num total de quatro mil pacientes que definiu como fatores de risco para AVC em pacientes com anemia falciforme, AVC transitório prévio, concentrações baixas e persistentes de hemoglobina associada à crise falcêmica aguda recente e aumento da pressão arterial sistólica.

Pegelow *et al.* (2002) relataram que crianças com infarto silencioso tiveram um aumento na reincidência de novo AVC (1,03/100 pacientes por ano) e novo ou maior infarto silencioso (7,06/100 pacientes por ano). O mesmo autor, no ano anterior, concluiu em sua pesquisa que a terapia de transfusão diminui o risco de novos infartos silenciosos ou AVC em crianças que apresentam uma velocidade arterial cerebral aumentada pelo ultrassom com

Doppler transcraniano e infarto cerebral na RM (Pegelow *et al.*, 2001). Foi sugerido que o ultrassom seja um exame de *screening* para definir condutas terapêuticas quando houver infarto na RM. O aumento da velocidade do fluxo sanguíneo é um indicador indireto para o aumento do fluxo (volume) ou estenose de grandes vasos e essa alteração pode ajudar na identificação de eventos que acometam pequenos vasos cerebrais.

Henderson *et al.* (2003) descreveram cinco casos de crianças com síndrome de dor torácica aguda severa, onde todos os pacientes apresentaram complicações neurológicas (convulsões, infartos silenciosos, hemorragia cerebral e síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível). Ao contrário, Adekile *et al.* (2002), num estudo de 30 crianças kuwaitianas, concluíram que infartos silenciosos são raros na população referida e que deve haver algum fator de proteção envolvido.

Dificuldade escolar e baixo desempenho cognitivo parecem estar associados aos infartos cerebrais silenciosos em crianças com anemia falciforme. Testes neuropsicológicos, nesses pacientes, mostram um baixo escore quando ocorre esse tipo de lesão nos exames de imagem (Adams, 2001; Wang *et al.*, 2001).

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

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

## Dissecção

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

Ganesan *et al.* (2002) descreveram num estudo de vinte e dois casos de AVCI de circulação posterior, que dez eram secundários à dissecção mostrando, assim, que tal etiologia deve sempre ser descartada.

Kieslich *et al.* (2002) relataram oito casos de trauma crânio-encefálico classificados como leves em crianças de seis anos em média, as quais apresentaram alterações neurológicas num período de 15-72 horas após o acidente, caracterizando AVCI. Em duas crianças foi identificado fator de risco protrombótico (aumento de lipoproteína e fator V Leiden) e os vasos mais afetados foram os de tamanho pequeno. Os autores concluíram que o movimento de impacto do crânio é causador de alterações endoteliais com lesão da camada íntima, o que levaria ao aumento de fibrina à reação leucocitária e posterior formação de trombo.

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

### Vasculite

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

A angiite primária de SNC ou angiite isolada de SNC é uma patologia como o próprio nome já diz, que afeta somente os vasos encefálicos. Pode haver alterações tipo estenose vista na ARM ou na angiografia. Nas lesões de pequenos vasos, há inicialmente um infiltrado linfocítico e nos vasos maiores podem ocorrer alterações granulomatosas e necrose podem ocorrer. O diagnóstico é feito por biópsia, no entanto, lesões vasculares segmentadas, multifocais e descontínuas podem caracterizar o quadro (Takeoka e Takahashi, 2002). Um curso benigno está associado às alterações linfocíticas, ao contrário das formas progressivas na infância (deVeber, 2002).

### Doença de Moyamoya

É uma vasculopatia grave, progressiva e idiopática caracterizada por estenose ou até mesmo oclusão de grandes artérias cerebrais do polígono de Willis. Em resposta à estenose, ocorre formação de circulação colateral criando um aspecto de *puff of smoke* na angiografia (deVeber, 1999).

A síndrome de Moyamoya pode estar relacionada a doenças genéticas, como trissomia do 21 e neurofibromatose, vasculopatia por irradiação e anemia falciforme. O quadro clínico consiste em AVC recorrentes e lesões neurológicas secundárias (deVeber, 2002).

Ganesan *et al.* (2003) relataram vinte e seis casos de síndrome de Moyamoya dos duzentos e doze pacientes estudados. Desses onze tinham diagnóstico prévio de anemia falciforme.

### Doenças Metabólicas

Hiperomocisteinemia predispõe ao infarto cerebral de origem venosa ou arterial. Também é causa de AVCH em neonatos. Guenter *et al.* (2000) descreveram que RN a termo com AVCI sintomático podem apresentar o genótipo MTHFR T677T, o qual é fator de risco, pois altera o metabolismo de homocisteína. Não houve, porém, significância nesse achado quando comparado aos controles. Nowak-Göttl *et al.* (1999) também relataram que tal genótipo é importante fator de risco para o AVCI.

Hogeveen *et al.* (2002) avaliaram a concentração de homocisteína e a ocorrência de AVC em 24 RN e demonstraram que houve, em média, maior concentração do que no grupo controle.

Pacientes com homocistinúria, tanto homozigotos como heterozigotos, desenvolvem aterosclerose precoce de grandes vasos (Martin *et al.*, 1997).

A hiperlipidemia deve sempre ser investigada em crianças com AVCI pela sua associação. Na síndrome de MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica, e AVC recorrentes) o mecanismo para o infarto parece ser vaso-oclusivo (deVeber, 1999).

### Enxaqueca

Raramente em crianças a enxaqueca está associada ao AVCI e seu diagnóstico deve ser feito sempre com a exclusão de outras patologias associadas. Geralmente envolve o território

da artéria cerebral posterior e, provavelmente, decorre de uma prolongada constrição arteriolar. A enxaqueca pode ser a etiologia do AVC quando (Martin *et al.*, 1997) :

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

### Tumores

Lesões expansivas de SNC na infância estão associadas à doença cerebrovascular, principalmente, aquelas submetidas à radioterapia e portadoras de glioma de nervo óptico (Bowers *et al.*, 2002). Câncer, em geral, também é considerado fator de risco para AVCI (deVeber, 1999).

## **1.6 Tratamento no AVCI**

Infelizmente há uma enorme lacuna sobre esse tema, pois não existe nenhum ensaio clínico controlado e randomizado sobre o tratamento em crianças com AVCI. A terapêutica baseia-se, então, na experiência clínica de cada centro, nos relatos de casos e nas pesquisas realizadas em adultos (Roach, 2000; deVeber, 1999; Lynch *et al.*, 2002).

A identificação dos fatores de risco, bem como o manejo a eles relacionados, podem reduzir novos infartos. O fato de no AVCI haver uma pluralidade de fatores etiológicos que podem ser cumulativos, implica numa ampla investigação de diversas condições a fim de direcionar e especificar o tratamento (Roach, 2000).

Na fase aguda, a internação numa Unidade de Tratamento Intensivo para medidas de suporte necessárias - monitorização dos sinais vitais, oxigenioterapia e ventilação mecânica e

observação da evolução do quadro é mandatória. A definição da etiologia é fundamental para avaliar o risco de recorrência e planejar o tratamento futuro (Carvalho *et al.*, 2001).

Segundo Roach (2000), o tratamento medicamentoso para o edema cerebral só é indicado quando a lesão for muito extensa produzindo efeito de massa importante ou quando há deterioração clínica. Não há evidências de que o tratamento profilático com anticonvulsivantes seja benéfico no AVCI.

Na anemia falciforme, a terapia de transfusões a longo prazo parece reduzir a recorrência do AVC em crianças. O uso de hidroxouréia também pode ser usado na profilaxia do AVC, no entanto, não há um embasamento científico definido pela falta de estudos a respeito. Na síndrome de Moyamoya, o tratamento cirúrgico é uma alternativa, podendo ser realizado através de vários procedimentos, porém, não há estudos controlados que sustentem a conduta (Adams, 2001).

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

A terapia antitrombótica é a grande incógnita no tratamento do AVCI na infância. O uso de heparina, seguido da administração de warfarin para profilaxia, pode ser usado na trombose de seio venoso, na dissecação arterial, nas coagulopatias e nos casos onde há grande risco de tromboembolismo, como nas cardiopatias severas. As heparinas de baixo peso molecular têm se tornado, atualmente, a primeira escolha na terapia de anticoagulação aguda em crianças, devido a sua maior segurança, menos efeitos adversos e maior facilidade de administração (Andrew, 1995; Roach, 2000).

O ácido acetilsalicílico é o agente antiplaquetário mais usado em crianças com AVCI, sendo cada vez mais prescrito nesses casos, especialmente, pelos anos de experiência do seu uso e a falta de evidências de outros fármacos mais efetivos. Está indicado, principalmente, nos pacientes com AVCI idiopático e nos AVCI transitórios (Roach, 2000).

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

### 1.7 Prognóstico e Recorrência

A prevalência de seqüelas e recorrência após o AVC é de extrema importância quando consideramos o risco-benefício de intervenções, agudas ou profiláticas, tais como anticoagulação ou trombólise. Cerca de dois terços dos pacientes pediátricos apresentam algum tipo de seqüela neurológica seja motora, mental ou epiléptica e em geral a recorrência está estimada em 20% (Lanthier *et al.*, 2000; Ganesan *et al.*, 2000). Lanthier *et al.* (2000) concluíram que múltiplos fatores de risco em um paciente com AVCI aumenta a probabilidade de recorrência que, por sua vez, aumenta as taxas de mortalidade.

O prognóstico do AVC na criança depende da causa de base e da extensão da lesão inicial (Martin *et al.*, 1997). Mercuri *et al.* (1999) estudaram vinte e quatro neonatos quanto a indicadores precoces de prognóstico no infarto cerebral e concluiu que a extensão da lesão na RM é o melhor indicador para o desenvolvimento de hemiplegia.

Delsing *et al.* (2001) também estudaram indicadores precoces de prognóstico em 31 crianças de 1 mês a 16 anos. Houve correlação com pior prognóstico, alteração da consciência e/ou convulsões como apresentação do evento e AVC de cerebral média. A etiologia não

---

influenciou para pior prognóstico. 42 % das crianças do estudo tiveram como desfecho o óbito ou seqüelas severas.

Mercuri *et al.* (2001) sugeriram que fatores de risco protrombóticos, especialmente o fator V Leiden, estão relacionados com mau prognóstico no infarto cerebral perinatal.

De Schryver *et al.* (2000), num estudo de *follow-up* de crianças com AVCI, descreveram que, em geral, o prognóstico é relativamente bom, particularmente nas crianças sem doença de base grave, porém educação especial é freqüentemente necessária e problemas sociais podem ocorrer. Guimarães *et al.* (2002) também verificaram que crianças com AVCI possuem comprometimento seqüelar neuropsicológico necessitando de acompanhamento.

Ganesan *et al.* (2000) relataram que 14% dos pacientes que tiveram AVCI não apresentavam nenhuma seqüela e que 60% não evoluíram bem.

---

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

---

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

O aumento do número de casos de AVCI na infância pode ser consequência de subdiagnóstico dessa doença no passado, já que era uma patologia muito pouco estudada. No entanto, na última década, o AVCI na infância vem sendo tema de pesquisas em todo o mundo, pois muitas questões sobre etiologia e tratamento ainda são obscuras.

O fato de não existirem estudos no nosso meio que avaliem especificamente a etiologia e os fatores associados ao AVCI, impulsiona a pesquisa sobre o tema. A possível associação com outras doenças de caráter severo também é fator importante para a pesquisa, visando assim a um melhor manejo diagnóstico e terapêutico para os pacientes.

---

---

### **3 OBJETIVOS**

---

---

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo geral**

Identificar alterações associadas ao AVCI na infância, nos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **3.2 Objetivos específicos**

- estabelecer a etiologia dos AVCI em pacientes pediátricos no nosso meio;
- relatar a conduta terapêutica nas diferentes etiologias;
- identificar anormalidades nas proteínas da coagulação;
- comparar os casos de AVCI neonatal com outras faixas etárias.

---

---

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

---

---

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do Estudo**

Foi realizado um estudo de série de casos com enfoque prospectivo.

### **4.2 População**

Pacientes com idades de zero a 18 anos com suspeita clínica de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **4.3 Amostra**

Pacientes com idades de zero a 18 anos com diagnóstico de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre onde:

- casos antigos – pacientes resgatados através do Código Internacional de Doenças de Acidente Vascular Cerebral registrado nos prontuários do SAMIS que já estavam em acompanhamento no HCPA.

- casos novos – pacientes provenientes dos ambulatórios, internação ou emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pacientes encaminhados de outros locais de atendimento do estado, diretamente ao ambulatório de Doença Cerebrovascular na Infância, a partir de março/2002.

Critérios de inclusão: foram considerados elegíveis para a pesquisa, os casos com suspeita de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, com idades de zero a 18 anos, confirmados por avaliação clínica e radiológica realizadas ambulatorialmente.

Critérios de exclusão : os casos nos quais os responsáveis não concordaram em assinar o termo de consentimento informado.

A estimativa do número de casos para a série foi de 30 pacientes, baseado no número de atendimentos de casos com diagnóstico de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre por ano. Não foi viável realizar o cálculo de tamanho amostral.

#### **4.4 Logística**

Os pacientes selecionados com suspeita de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico foram atendidos no ambulatório de Doença Cerebrovascular na Infância – zona 3 – do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março/2002 a setembro/2003. O responsável pelo paciente recebeu informações sobre a pesquisa e também explicações sobre o termo de consentimento informado podendo assiná-lo ou não.

A coleta de dados para o preenchimento do protocolo de pesquisa e o exame neurológico foram realizados pela pesquisadora e, posteriormente, discutidos com a orientadora. Conforme a necessidade de cada caso, foram solicitados exames inclusos no

projeto de pesquisa e fornecido retorno ambulatorial para notificar os responsáveis quanto aos resultados dos exames e proceder à reavaliação. A maioria dos casos manteve seguimento no ambulatório, ao menos até o final da pesquisa e, aqueles que necessitaram de avaliação de outro especialista foram encaminhados.

#### 4.5 Variáveis em Estudo

As variáveis em estudo foram as seguintes:

- demográficas :sexo, idade, raça, óbito;
- complicações pré e perinatais: intercorrências na gestação, idade gestacional, APGAR no 5º minuto, intercorrências pós-natais;
- sintoma/sinal da manifestação inicial do AVCI ;
- clínica: exame neurológico segundo Lèfevre, 1969;
- patologias prévias associadas ;
- exames de neuroimagem : território vascular afetado e lado(s) afetado(s);
- ecocardiograma;
- exames de laboratório – eletroforese de hemoglobina, colesterol total e frações, triglicerídeos, fator anti-nuclear, proteína S, proteína C, antitrombina III, resistência à proteína C ativada, anticorpos anticardiolipina;
- medicações em uso;
- presença de infecção;
- evolução dos pacientes: presença de seqüelas motoras, epilepsia, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, alteração visual e alteração na fala.

#### 4.6 Instrumentos de Medida

Os instrumentos de medida foram aplicados nas consultas através do protocolo de avaliação de AVCI onde estão incluídos a história clínica, o exame neurológico, o exame de imagem e os exames laboratoriais (Anexo A).

#### 4.7 Análise Estatística

Por se tratar de um estudo de série de casos, os resultados da pesquisa são basicamente descritivos e expressados em percentuais. No entanto, o número de casos incluídos no estudo possibilitou analisar estatisticamente as variáveis. Foram comparados os casos de pacientes menores de 28 dias de vida, ou seja, que estavam no período neonatal, com os casos de outras faixas etárias em relação a todas as variáveis estudadas. Para comparar as variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fisher e, para analisar o número de seqüelas e o número de alterações associadas em cada paciente, foi usado o teste t de Student para amostras independentes. A correlação de Spearman foi utilizada para comparar o número de seqüelas com o número de alterações existentes nos casos. O risco estimado foi calculado através da *Odds Ratio*, com um intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS, versão 10.0.

---

---

## **5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

---

---

## **5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Os procedimentos realizados na pesquisa – exame neurológico, coleta de sangue periférico para análise laboratorial e exame de ecocardiograma – não são nocivos às crianças, portanto a pesquisa pode ser considerada de risco mínimo.

Os pais ou responsáveis, que assinaram o termo de consentimento informado, foram devidamente informados e orientados a respeito da pesquisa no momento da primeira consulta (Anexo B).

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número 00.304.

Aos pacientes que desejarem, está assegurado o acompanhamento no ambulatório de Doenças Cerebrovasculares na Infância do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

---

---

## **6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol* 2001;58:565-8.
2. Adekile AD, Yacoub F, Gupta R, Sinan T, Haider MZ, Habeeb Y, et al. Silent brain infarcts are rare in Kuwaiti children with sickle cell disease and high Hb F. *Am J Hematol* 2002;70(3):228-31.
3. Ahmed E, Stegmayr B, Trifunovic J, Weinehall L, Hallmans G, Lefvert AK. Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke. *Stroke* 2000;31(6):1289-93.
4. Allan WC, Riviello JJ Jr. Perinatal cerebrovascular disease in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 1992;39(4):621-50.
5. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70(1):165-72.
6. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*

- 1988;72(5):1651-7.
7. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80(8):1998-2005.
  8. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(4):341-56.
  9. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002;8(9):963-70.
  10. Barinagarrementeria F, Amaya LE, Cantú C. Causes and mechanisms of cerebellar infarction in young patients. *Stroke* 1997;28(12):2400-4.
  11. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol* 1999;56:967-71.
  12. Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, Elterman RD, Munoz L, Booth T, et al. Nonperioperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer* 2002;94(4):1094-101.
  13. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19(4):833-50.
  14. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40(8):1190-6.
  15. Cardo E, Monros E, Colome C, Artuch R, Campistol J, Pineda M, et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol*. 2000;15(5):295-8.
  16. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in

- children. *J Child Neurol* 2001;16:574-80.
17. Cupido C, deVeber G, Adams M, et al. A prospective clinical study of congenital heart disease in pediatric stroke [abstract]. *Ann Neurol* 1996;40.
  18. Day RW, Boyer RS, Tait VF, Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 1995;16(6):270-5.
  19. De Schryver EL, Kappelle LJ, Jennekens-Schinkel A, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-Term follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:313-8.
  20. Delsing BJP, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001;24(4):283-9.
  21. deVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Neurology* 2002;15:133-8.
  22. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral Sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345(6):417-23.
  23. deVeber G. Cerebrovascular disease in children. In: Swaiman K, Ashwal S, editors. *Neurology Principles and Practice*. 3rd ed. St Louis: Ed. Mosby. 1999.
  24. 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;55(12):1539-43.
  25. deVeber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, Vegh P, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55:1539-43.

26. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, Wityk R, et al. Stroke in children and sickle-cell disease. Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;51:169-76.
27. Fuiler G, Manford M. Acidente vascular cerebral III. In: Fuiler G, Manford M. *Neurologia*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 2002. p. 68-69.
28. Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, Smith WS, Johnston SC. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology* 2002;59:34-9.
29. Fullerton HJ, Johnston C, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001;57:1155-60.
30. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, Chawda SJ, Prengler M, Kirkham FJ. Posterior circulation stroke in childhood. Risk factors and recurrence. *Neurology* 2002;59:1552-6.
31. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:455-61.
32. 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;65:508-11.
33. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003;53(2):167-73.
34. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 1999;20(1):38-42.
35. Giroud M, Lemesle M, Madinier G, Manceau E, Osseby GV, Dumas R. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta*

- Neurol Scand 1997;96(6):401-6.
36. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, deVeber GA. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001;50(2):163-8.
  37. Grunwald I, Reith W. Non-traumatic neurological emergencies: imaging of cerebral ischemia. *Eur Radiol* 2002;12:1632-47.
  38. Guimarães IE, Ciasca SM, Moura-Ribeiro VL. Neuropsychological evaluation of children after ischemic cerebrovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-B):386-9.
  39. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, Nowak-Göttl U, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates. Role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000;31:2437-41.
  40. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16(1):50-3.
  41. Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, White DA, Armstrong M, DeBaun MR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*. 2003;101(2):415-9.
  42. Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, Boogmans B, Van Beynum IM, Van De Bor M. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr* 2002;141(3):429-31.
  43. Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Sébire G. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: A comparative study with contrast

- angiography. *Stroke* 2002;33:1280-5.
44. Isier W. Le affezioni cerebrovascolari. In: Guzzetta F. *Neurologia Infantile*. Padova: Piccin Nuova Libreria; 1987. p. 107-131.
  45. Johnston MV, Trescher WH, Taylor GA. Hypoxic and ischemic central nervous system disorders in infants and children. *Adv Pediatr* 1995;42:1-45.
  46. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, Rechavi G, et al. Factor V leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000;31:1283-8.
  47. Kieslich M, Fiedler A, Heller C, Kreuz W, Jacobi G. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):13-6.
  48. Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Current Pediatrics* 1994;4:208-15.
  49. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, deVeber G. Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000;54:371-78.
  50. Lanthier S, Lindsay S, Mitchel L. Anticardiolipin antibodies are associated with cardioembolic stroke but do not predict recurrent cerebral ischemia in children. 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology (abstract). *Neurology* 2001;56(suppl 3):A11.
  51. Lefrève AB. O exame neurológico da criança. In: Tolosa APM, Canelas HM. *Propedêutica Neurológica*. São Paulo: Fundo Editorial Prociencx; 1969. p. 377-404.
  52. Levine SR, Brey RL, Joseph CL, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1992;23(1 Suppl):I29-32.

53. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson KB. AVC na idade perinatal e na infância – relatório do National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* (ed. bras.) 2002;6(4):177-84.
54. Machado A. Vascularização do sistema nervoso central e barreiras encefálicas. In: Machado A. *Neuroanatomia funcional*. 2ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2002. p. 87-99.
55. Martin PJ, Enevoldson TP, Humphrey PRD. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J* 1997;73:8-16.
56. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, Edwards AD, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001;107(6):1400-4.
57. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Pennock J, Counsell S, Papadimitriou M, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999;103(1):39-46.
58. Montenegro MA, Guerreiro MM, Scotoni AE, Tresoldi AT, Moura-Ribeiro MVL. Doença cerebrovascular na infância: I. Manifestações Epilépticas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(3-A):587-93.
59. Moriuchi H, Rodriguez W. Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(7):648-53.
60. Moura-Ribeiro MV, Pessoto MA, Marba ST. Cerebrovascular disease in neonates. Evaluation of four cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(1):84-7.
61. Nadareishvili Z, Hallenbeck J. Neuronal regeneration after stroke. *N Engl J Med* 2003;348(23):2355-6.

62. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, Krishnamoorthy K, Grant PE, Van Cott EM, et al. Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol* 2002;15(2):139-44.
63. Noser EA, Felberg RA, Alexandrov AV. Thrombolytic therapy in an adolescent ischemic stroke. *J Child Neurol* 2001;16(4):286-8.
64. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999;94(11):3678-82.
65. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91(1):288-94.
66. Oláh L, Misz M, Kappelmayer J, Ajzner E, Csépany T, Fekete I, Bereczki D, et al. Natural Coagulation Inhibitor Proteins in Young Patients with Cerebral Ischemia. *Cerebrovas Dis* 2001;12:291-7.
67. Park YD, Belman AL, Kim TS, Kure K, Llena JF, Lantos G, et al. Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1990;28(3):303-11.
68. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002;99(8):3014-8.
69. Pegelow CH, Wang W, Granger S, Hsu LL, Vichinsky E, Moser FG, et al. Silent infarcts in children with sickle cell anemia and abnormal cerebral artery velocity. *Arch Neurol* 2001;58(12):2017-21.

70. Roach ES, deVeber GA, Kirkham FJ. Knowledge of consequences: Understanding stroke in children. *J Child Neurol* 2000;15(5):277-8.
71. Roach ES, Riela. An development of cerebral vasculature. In: Roach ES, Riela. *Pediatric cerebrovascular disorders*. New York: Futura Publishing Company: 1988. p. 11-32.
72. Roach ES. Stroke in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:295-303.
73. Rotondo MT, Galaret MA, Steffano B, Cotic G, Wosniak A, Otero AM. Trombofilia congénita como causa de accidente vascular encefálico en la infancia. *Na Neuroped Latinoamer* 1990;2(2-3):41-3.
74. Rotta NT, Silva AR, Silva FLF, Ohlweiler L, Belarmino Jr. E, Fonteles VR, Ranzan J, et al. Cerebrovascular disease in pediatric patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(4):959-63.
75. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, Hsu L, DeBaun MR. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology* 2001;56:1109-11.
76. Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *Clin Perinatol* 2002;29:693-724.
77. Sébire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: A case-control study. *Ann Neurol* 1999;45:679-80.
78. Takeoka M, Takahashi T. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system and stroke in childhood. *Neurology* 2002;15:159-164.
79. Visudtibhan A, Visudhiphan P, Chiemchanya S. Stroke and seizures as the presenting signs of Pediatric HIV infection. *Pediatr Neurol* 1999;20:53-6.

80. Volpe JJ, ed. Neurology of the newborn. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia:Saunders, 1995.
81. Vries LS, Dubowitz LMS, Dusowitz V, Pennock FM. Cerebral artery infarction. A Colour Atlas of Brain Disorders in the Newborn. London: Wolf Medical Publications Ltd; 1990. p. 135-143.
82. Wang W, Enos L, Gallagher D, Thompson R, Guarini L, Vichinsky E, et al. Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. J Pediatr 2001;139(3):391-7.
83. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. Neurology 1997;49:1541-5.
84. Yager JY, Thornhill JA. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage. Neurosci Biobehav Rev. 1997;21(2):167-74.

---

---

**7 ARTIGO - ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA  
INFÂNCIA : UM ESTUDO DAS ALTERAÇÕES ASSOCIADAS**

---

---

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA  
INFÂNCIA: UM ESTUDO DAS ALTERAÇÕES ASSOCIADAS

Josiane Ranzan (1)

Newra Tellechea Rotta (2)

(1) Médica Neurologista Infantil, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

(2) Professora de Neurologia Pediátrica - UFRGS, Chefe da Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência:

Dra. Josiane Ranzan

Avenida Guaíba, 2074

CEP 91900-420 - Porto Alegre - RS

e-mail:ranzan@terra.com.br

**RESUMO**

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) na infância é uma patologia relativamente rara, de conhecimento ainda obscuro, e com etiologia multifatorial. Pode causar impacto severo na criança e ser a primeira manifestação de doença sistêmica. O subdiagnóstico ainda é comum e são praticamente inexistentes as pesquisas sobre o assunto no nosso meio. Desordens protrombóticas têm sido descritas como importantes fatores causais do evento isquêmico na infância. Foram estudados 46 pacientes de zero a 18 anos, com diagnóstico de AVCI, no período de março/2002 a setembro/2003. Realizou-se exames laboratoriais, incluindo proteínas de coagulação, e ecocardiograma. AVCI neonatal ocorreu em 35% dos casos. Crise focal e hemiparesia foram os sintomas iniciais mais frequentes e, 40% dos casos apresentaram patologia prévia. Anormalidades nas proteínas S e C ocorreram em 22% e 17% da amostra. Alterações associadas, principalmente as que geram um estado hipercoagulável, indicam que mais de uma fator de risco pode causar essa patologia na infância.

**Palavras-chave:** doença cerebrovascular, desordens da coagulação, infância.

**ABSTRACT**

ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN – A STUDY OF THE ASSOCIATED ALTERATIONS

Arterial Ischemic Stroke (AIS) in children is a relatively rare pathology, not yet clearly understood and with a multi-factored etiology. It can cause a severe impact on the child and be the first manifestation of a systemic disease. Delayed diagnosis is still common and research on the subject in our field practically does not exist. Protothrombotic disorders have been described as important causative factors of the ischemic event in children. Forty-six

patients from zero to 18 years of age diagnosed with AIS were studied in the period between March 2002 and September 2003. Laboratory tests were realised including coagulation proteins and echocardiograms. AIS of the newborn occurred in 35% of the cases. Focal seizures and hemiparesis were the most frequent symptoms; 40% of the patients presented prior pathologies. Abnormalities of the S and C proteins occurred in 22% and 17%. Associated alterations, principally those that generate a hypercoagulavel state, indicate than more than one risk factor causes this pathology in childhood.

**KEY WORDS:** Cerebrovascular disease, coagulation disorders, children.

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Na infância o AVCI tem sido considerado um evento raro e com fisiopatologia, evolução e tratamento de entendimentos ainda obscuros. No entanto, nas últimas décadas, as taxas de incidência parecem estar aumentando e, tal mudança, pode ser decorrente de dois fatores: a melhoria e o mais fácil acesso aos exames de neuroimagem e a diminuição da mortalidade somada ao aumento de sobrevida de pacientes portadores de patologias potencialmente causadoras ou associadas ao AVCI. A incidência varia de 1,2-2,7/100000 crianças/ano<sup>1,2</sup>.

O quadro clínico típico do AVCI é déficit neurológico focal prolongado de início agudo, como por exemplo, hemiparesia<sup>3</sup>. Convulsão também pode ser a primeira manifestação<sup>4</sup>, especialmente em neonatos<sup>1,3</sup>. Algumas vezes, a causa do AVCI é facilmente definida, em especial, quando o paciente é portador de doença de base, como anemia falciforme ou cardiopatia congênita. A partir daí, a investigação dos fatores de risco de cada caso individual pode ficar bastante limitada<sup>5</sup>. A maioria dos pesquisadores tem enfatizado a importância de uma investigação completa em grande parte dos casos, excluindo aqueles de

causa muito óbvia. As desordens protrombóticas têm recebido especial atenção nas recentes pesquisas, já que o evento tromboembólico é o maior fator causal de AVCI na infância<sup>6,7</sup>. Exemplos de defeitos na coagulação são: deficiência das proteínas S e C, deficiência de antitrombina, presença de resistência à proteína C ativada e deficiência de plasminogênio<sup>1</sup>. Os anticorpos anticardiolipinas também são considerados fatores de risco importantes na gênese do AVCI, pois também contribuem para geração do estado protrombótico em crianças<sup>6</sup>.

O presente estudo tem como objetivo identificar alterações associadas ao AVCI na infância, nos pacientes do HCPA e, especificamente, estabelecer a etiologia, relatar a terapêutica e identificar anormalidades nas proteínas de coagulação na população pesquisada.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo de série de casos, com enfoque prospectivo, formado por uma amostra de pacientes com idades de zero a 18 anos, com diagnóstico de AVCI, atendidos no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares na Infância do HCPA, no período de março/2002 a setembro/2003. Os casos antigos foram resgatados através de pesquisa pelo CID de AVCI e os novos foram provenientes dos ambulatórios, internação e emergência do HCPA. Foram considerados elegíveis para a pesquisa os casos de AVCI confirmados por avaliação clínica e radiológica. O critério de exclusão foi a discordância dos responsáveis em assinar o termo de consentimento informado.

As variáveis em estudo foram: sexo, idade no AVCI e na inclusão da pesquisa, raça, óbito, complicações pré e perinatais, sintoma de manifestação do AVCI, presença de infecção, patologias prévias associadas, achados na neuroimagem, exame neurológico, exames de laboratório e ecocardiograma, uso de medicação e evolução dos pacientes. Os dados foram

analisados com auxílio do pacote estatístico SPSS versão 10.0. A pesquisa foi aprovada pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA.

## RESULTADOS

No período do estudo foram avaliados 49 pacientes com suspeita de AVCI. Três casos foram excluídos por não ter sido confirmado o diagnóstico. Um caso, por apresentar TC de encéfalo normal, um com AVC hemorrágico e outro, por ter confirmado doença desmielinizante. Dos 46 pacientes com AVCI acompanhados, 35% eram RN no momento do AVCI e a idade dos outros pacientes estudados variou de 1 mês até 216 meses (18 anos) sendo que a média de idade foi de 32 meses no momento do AVCI. Quanto ao sexo, 52% dos pacientes são femininas e, quanto ao lado afetado, observou-se uma leve predominância à esquerda, com 48% dos casos, e 17% apresentaram lesões bilaterais. Dois casos de anemia falciforme apresentaram recidiva do AVCI. As manifestações iniciais mais prevalentes foram: crise convulsiva focal, em 43,5% e, quando se considerou só o grupo de RN, foi de 50%; hemiparesia ocorreu em 41,3% e outros sintomas relatados foram crise generalizada, cianose, coma, vômitos, dismetria, anisocoria e afasia (Tabela 1).

As complicações pré e perinatais estiveram presentes em 25% dos pacientes e caracterizaram-se por alterações maternas (placenta prévia, pré-eclampsia, toxoplasmose, trabalho de parto prematuro) e fetais (crise convulsiva intra-útero, asfixia neonatal, sofrimento fetal agudo e prematuridade). Tais condições estiveram significativamente mais associadas ao AVCI neonatal do que nas outras faixas etárias ( $p < 0,001$ ). Patologia prévia ocorrem em 40% da amostra. Destes 22% eram portadores de patologia genética: dois com síndrome de Down; um com deleção do cromossoma 18 (q21.3) e outro com fenda palatina e dismorfias faciais (síndrome de Pierre Robin). Outras patologias associadas foram anemia falciforme em 4

casos; câncer em 3 casos (osteossarcoma, leucemia linfocítica aguda); cardiopatia congênita em 2 casos (tetralogia de Fallot e coarctação da aorta); síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) em 2 casos; diabetes melito; hipotireoidismo; doença renal e epilepsia prévia. Cada uma destas patologias correspondeu a um caso. AVCI neonatais apresentaram, significativamente, menos patologias associadas ( $p= 0,01$ ) (Tabela 2). Nos 2 casos de cardiopatia congênita o AVCI ocorreu no pós-operatório de correção do defeito cardíaco, sendo secundário ao procedimento cirúrgico. Outras alterações cardíacas corresponderam a achados ecocardiográficos como forame oval patente em 3 casos, insuficiência mitral, mixoma no átrio esquerdo, comunicação inter-atrial e espessamento do folheto anterior da válvula mitral, cada uma em um caso.

O território vascular mais afetado foi o da artéria cerebral média (71,7%), seguido da artéria cerebral posterior (13%), cerebral anterior (6,5%), carótida interna (4,3%), basilar (2,2%) e cerebelar superior (2,2%). Na maioria dos casos, o diagnóstico por imagem foi feito por tomografia computadorizada (63%), seguido por ressonância magnética (28%) e angiorressonância (9%). Nenhum paciente realizou arteriografia convencional. Em 8 casos houve comprometimento vascular bilateral, sendo que em um, as alterações eram de circulação anterior à D e posterior à E. (Figuras 1, 2, 3).

O evento cerebrovascular ocorreu associado a infecções, em 31% dos casos, tanto de etiologia viral como de bacteriana. Sepsis foi o tipo de infecção mais prevalente, tendo ocorrido em 7 casos. Pneumonia, otite média aguda, sinusite, gastroenterite viral, enterocolite neonatal, encefalite herpética, meningite tuberculosa, infecção urinária por E. Coli e quadro viral inespecífico foram as outras infecções relatadas. Os pacientes com mais de 28 dias de vida tiveram mais infecções, no entanto, não houve significância estatística ( $OR=3,2;p=0,184$ ) (Tabela 2).

A deficiência de proteína C ocorreu em 17,1% dos casos, a deficiência de proteína S em 22,5%, a presença de resistência à proteína C ativada em 12,9% e deficiência de antitrombina em 5,4% dos pacientes testados (Tabela 3). Duas pacientes apresentaram deficiências transitórias de proteínas C e S e normalizaram seus exames no *follow-up*. Cinco pacientes apresentaram duas deficiências combinadas dos inibidores naturais da coagulação. Os anticorpos anticardiolipinas foram reagentes em 12,8% dos pacientes testados, sendo a fração IgG positiva em 3 casos e a fração IgM positiva em 2. Quanto ao perfil lipídico, a alteração mais comum foi aumento do colesterol total em 22%, seguido de aumento dos triglicerídeos em 12,5% e alteração do LDL em 4% dos exames realizados. Nenhum paciente mostrou alteração na fração HDL. No exame neurológico, o achado mais prevalente foi hemiparesia presente em 76% dos pacientes, sendo 57% no lado direito e 43% no esquerdo. O exame foi simétrico com força normal em 8,7% dos casos; paresia no membro inferior esquerdo (6,5%), paresia de membro superior direito (4,3%) e tetraparesia somado à afasia (4,3%) foram os demais achados. Não houve diferenças entre a idade dos pacientes e as alterações ao exame físico.

A média do tempo de seguimento dos casos foi de 43,5 meses (mediana de 31 meses) podendo-se detectar seqüelas como epilepsia (48,8%), retardo do desenvolvimento (34,8%), déficit motor (86%), alteração visual (6,9%) e alteração da fala (6,9%) (Tabela 4). Apenas um paciente não apresentou seqüela até o momento e 58% apresentaram mais de um tipo de patologia pós AVCI. Foi observado que há uma associação de grau moderado entre o número de alterações associadas detectadas nos pacientes e o número de seqüelas apresentadas pelos mesmos ( $p=0,009$ ;  $r = 0,39$ ). Parece que os distúrbios de coagulação – alteração nas proteínas C e S, resistência à proteína C ativada e antitrombina – estão menos associados às seqüelas motoras, podendo até ser fator de proteção para alterações motoras nos portadores de AVCI apesar de não ter significância estatística ( $OR=0,21$ ;  $p=0,161$ ). A análise mostrou uma

tendência à significância na diferença entre o AVCI, no território anterior e posterior em relação às seqüelas motoras, que são bem menos freqüentes nos vasos da circulação posterior ( $p=0,067$ ). Ainda em relação à circulação, foi encontrada uma associação importante entre AVCI de território posterior e alterações visuais como seqüela ( $OR=11,4$ ;  $P=0,084$ ). Não houve associação entre a presença de distúrbios de coagulação e outros tipos de seqüela.

As medicações antiepiléticas foram as mais utilizadas (58,6%), seguida de ácido acetilsalicílico (AAS) (27,2%). Um paciente faz uso de anticoagulante oral e AAS, e outro usa antipsicótico, além de anticonvulsivo e AAS. Quatorze pacientes não fazem tratamento medicamentoso (Tabela 5). Dois óbitos ocorreram no estudo: um paciente portador de anemia falciforme, em decorrência da extensa lesão de AVCI apresentando edema cerebral difuso e herniação, e outro com leucemia linfocítica aguda em conseqüência da doença de base.

## DISCUSSÃO

A população do estudo ( $n=46$ ) foi maior do que a estimada ( $n=30$ ), com base no número de pacientes diagnosticados anualmente, indicando que a busca por casos de AVCI pode ter como conseqüência a inclusão de casos subdiagnosticados, já que se trata de uma patologia relativamente rara e de conhecimento obscuro. *Golomb et al.*<sup>8</sup> estudaram 22 crianças com AVCI perinatal cujos critérios de inclusão foram história neonatal normal, hemiparesia e/ou crises convulsivas após o segundo mês de vida, e alteração em neuroimagem compatível com infarto antigo. Muitos estudos têm sido realizados com RN portadores de AVCI mostrando que a prevalência nessa faixa etária destaca-se<sup>8,9,10</sup>. Tal fato vem ao encontro de nossa pesquisa, cuja população é formada por mais de um terço de AVCI perinatal. Outros estudos mostram que o AVCI, nesse período, ocorre entre 20 a 50% da amostra total<sup>3,6,11</sup>. A média de idade do AVCI, no período pós-natal no presente estudo, é de 2 anos e 6 meses, discordando

de dois outros, estudos cuja média de idade da ocorrência do evento foi de 5 anos<sup>12,13</sup>. O que sugere que, cada vez mais se diagnostica essa patologia mais cedo. O sexo feminino foi o mais afetado na atual pesquisa com 52% dos casos, ao contrário do que ocorre na grande maioria dos estudos onde o sexo masculino representa cerca de 54 a 60% dos casos<sup>7,11,12,14-17</sup>. Talvez isso seja decorrente da associação do sexo masculino com dissecação arterial por trauma como a causa base do AVCI<sup>18</sup>, o que não ocorreu neste estudo.

*Ganesan et al.*<sup>13</sup> encontraram hemiparesia como sintoma mais prevalente na fase inicial (83%), seguido de convulsões (33%) em crianças maiores de 3 meses. *Bonduel et al.*<sup>7</sup>, também num estudo que excluía RN, relataram que hemiparesia e convulsões foram os sintomas iniciais mais frequentes. Já, *Gunther et al.*<sup>9</sup> num estudo somente de RN a termo, relataram que convulsão fez parte do quadro clínico inicial, em 77% dos casos, sendo crise focal a mais comum. No presente estudo, crise convulsiva foi o sintoma mais prevalente (55%), principalmente as crises focais seguida de hemiparesia (42%), o que sugere serem as diferenças relacionadas com as idades de inclusão nas pesquisas, pois, quando são estudados desde RN até adolescência, como neste trabalho, as diferenças entre a prevalência dos sintomas iniciais mais importantes tendem a diminuir. O hemisfério esquerdo mais afetado está de acordo com a literatura<sup>8,10,14</sup>.

Complicação perinatal é considerada um dos tantos fatores de risco para o AVCI, o que foi verificado em nosso estudo, já que um quarto dos casos apresentou alguma alteração na história materno-fetal, especialmente no AVCI neonatal o que concorda com *Golomb et al.*<sup>8</sup> que detectaram 81% de complicações consistentes na história gestacional e obstétrica em 22 pacientes. Sabe-se que qualquer insulto na circulação placentária pode evoluir para anormalidade na circulação cerebral do feto ou do RN, resultando em isquemia<sup>19</sup>.

Quando o paciente é portador de uma doença prévia antes do infarto cerebral, a causa associada ao evento é atribuída às condições prévias da criança, em especial, se a patologia de base tem como comorbidade o AVCI. Por outro lado, o AVCI pode ser a primeira manifestação de doença grave como a SIDA, o que ocorreu em um dos nossos pacientes e também na literatura<sup>20</sup>. Na presente pesquisa, 40% dos pacientes apresentaram patologia prévia sendo a maioria de origem genética e hematológica-anemia falciforme- essa última, uma das maiores causas de AVCI e de sua recorrência<sup>12,13,21</sup>, o que está demonstrado neste estudo. Nas duas cardiopatias congênitas relatadas, o AVCI esteve associado ao pós-operatório cardíaco; *Delsing et al.*<sup>22</sup> descreveram que todos os casos de AVCI em cardiopatas ocorreram após cirurgia cardíaca, secundariamente a tromboembolismo que, por sua vez, é a fonte mais comum de AVCI na infância. Algum tipo de alteração cardíaca estrutural foi detectada em 17,4% dos pacientes do presente estudo, concordando com *Giroud et al.*<sup>17</sup> que descreveram 19% de alterações como prolapso mitral, comunicação interventricular, doença valvar e tromboembolismo pós-operatório. Forame oval patente, apesar de ser defeito cardíaco pequeno, é tido como importante fator de risco para AVCI em crianças e adultos<sup>1</sup> e foi achado ecocardiográfico mais freqüente no nosso estudo.

Cerca de 20% da amostra não apresentou nenhum tipo de alteração que pudesse estar associada ao AVCI no atual estudo. Taxas semelhantes foram descritas<sup>1,17</sup> e foi possível detectar fatores causais ou associados nos nossos pacientes. O AVCI na infância ocorre, predominantemente, na circulação anterior, sendo a artéria cerebral média o vaso mais afetado<sup>8,9,14,18,22-24</sup>, estando de acordo com o atual estudo. AVCI cerebelar ocorreu em um adolescente portador de osteossarcoma e forame oval patente; estudo prévio mostrou predominância do sexo masculino e presença de forame oval patente nos casos de infarto cerebelar<sup>25</sup>.

Vários agentes infecciosos causam AVCI em crianças<sup>26</sup> e são considerados como fatores de risco variando sua frequência de 6-17%<sup>1,7</sup>. Esta pesquisa detectou 31% de infecções agudas associadas ao infarto cerebral. Estudos recentes não têm tido como objetivo avaliar diretamente a presença de infecção no AVCI talvez atribuindo a condições associadas, como desidratação e hipotensão, a causa do evento. Anormalidades nos inibidores naturais da coagulação, congênitas ou adquiridas têm sido tema atual de pesquisas estando associadas à doença cerebrovascular na infância e sua contribuição, nessa patologia, é de extrema importância para determinação do potencial risco de recorrência, terapêutica específica e *screening* familiar<sup>6,23,27</sup>. Num estudo de AVCI e trombose de seio venoso, 33% das crianças apresentaram anticorpo anticardiolipina reagente, 13% de alteração na antitrombina, 12% na proteína S, 7% na proteína C e 9% na resistência à proteína C ativada<sup>6</sup>. É possível que as diferenças com nosso estudo se devam à metodologia diferente. *Bonduel et al.* verificaram que 30% dos AVCI apresentaram desordens protrombóticas, ocorrendo em cerca de 41% nesta pesquisa. Tal fato pode ser decorrente do grande número de infecções associadas, principalmente sepse, já que as deficiências adquiridas das proteínas de coagulação e trombose de SNC estão associadas às infecções<sup>6,28</sup> e, também pode ser consequência da inclusão dos neonatos na pesquisa, pois a prevalência de fatores de risco protrombóticos é alta nessa idade<sup>7,9,15</sup>. A presença de mais de uma proteína de coagulação alterada num só paciente indica, provavelmente, que a deficiência seja adquirida<sup>6</sup>, sendo comum múltiplas alterações nos casos de AVCI quando comparado aos controles<sup>15</sup>, o que ocorreu em cinco de nossos pacientes.

Seqüelas motoras foram o tipo de evolução mais prevalente no presente estudo, concordando com outras pesquisas<sup>8,14,22,25</sup>. Epilepsia, no entanto, teve alta prevalência quando comparada ao estudo de *Moura-Ribeiro et al.*, cuja taxa foi de 9,5% para crianças com AVC em geral, o que pode sugerir que o AVCI cause mais alterações epilêpticas que o AVC

hemorrágico<sup>25</sup>. Quase metade da população estudada apresenta mais de um provável fator de risco para AVCI e que há associação entre o número dessas alterações com o seqüelas. Da mesma forma, *Lanthier et al.* concluíram em seu estudo que múltiplos fatores de risco estão presentes no AVCI e podem estar associados a pior prognóstico<sup>5</sup>. As alterações relacionadas ao perfil lipídico ocorreram em níveis pouco elevados no estudo atual e podem, segundo *Ganesan et al.*, estar relacionadas a outros fatores, merecendo melhor investigação<sup>12</sup>.

Na grande maioria dos estudos, o tratamento medicamentoso realizado não é analisado, o que pode ocorrer devido à falta de pesquisas sobre o assunto<sup>1,29</sup>. No entanto, a importância da conduta terapêutica, frente a uma criança com AVCI, não deve ser negada e o relato de experiências clínico-terapêuticas pode auxiliar no manejo de cada paciente isoladamente. Anticonvulsivantes foram as medicações mais prescritas no nosso estudo, já que a epilepsia foi uma condição bastante freqüente seguido do AAS que é amplamente difundido na profilaxia do AVCI, mesmo sem estudo controlado<sup>29</sup>. Um paciente faz uso de anticoagulante oral por deficiência de proteína S; outro portador de síndrome de Down, tetraparético e com deficiência de proteína C não foi anticoagulado ao ser avaliado o risco-benefício do tratamento. Muitos casos estão em avaliação terapêutica. A mortalidade da presente pesquisa foi baixa, quando comparada às outras que apresentam taxas de 11-16%<sup>5,14</sup>.

Concluindo, a pluralidade de fatores associados presentes no AVCI em crianças e adolescentes indica que, muitas vezes, o evento não decorre de uma única causa mas, sim, da interação dessas alterações. Esta pesquisa abre perspectivas para uma extensa investigação visando, especialmente, às desordens protrombóticas para definir melhor o tratamento e o risco de recorrência que permanecem obscuros.

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. deVeber G. Cerebrovascular disease in children. In: Swaiman K, Ashwal S, editors. *Neurology Principles and Practice*. 3rd ed. St Louis: Ed. Mosby. 1999.
2. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson KB. AVC na idade perinatal e na infância – relatório do National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* (ed. bras.) 2002;6(4):177-84.
3. Rotta NT, Silva AR, Silva FLF, et al. Cerebrovascular disease in pediatric patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(4):959-63.
4. Montenegro MA, Guerreiro MM, Scotoni AE, Tresoldi AT, Moura-Ribeiro MVL. Doença cerebrovascular na infância: I. Manifestações Epilépticas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(3-A):587-93.
5. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, deVeber G. Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000;54:371-8.
6. deVeber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55:1539-43.
7. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol* 1999;56:967-71.
8. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001;50(2):163-8.

9. Günther G, Junker R, Sträter R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates. Role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000;31:2437-41.
10. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001;107(6):1400-4.
11. deVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Neurology* 2002;15:133-8.
12. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003;53(2):167-73.
13. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:455-61.
14. De Schryver EL, Kappelle LJ, Jennekens-Schinkel A, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:313-8.
15. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000;31:1283-8.
16. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997;49:1541-5.
17. Giroud M, Lemesle M, Madinier G, Manceau E, Osseby GV, Dumas R. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand* 1997;96:401-6.

18. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, Chawda SJ, Prengler M, Kirkham FJ. Posterior circulation stroke in childhood. Risk factors and recurrence. *Neurology* 2002;59:1552-6.
19. Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *Clin Perinatol* 2002;29:693-724.
20. Visudtibhan A, Visudhiphan P, Chiemchanya S. Stroke and seizures as the presenting signs of Pediatric HIV infection. *Pediatr Neurol* 1999;20:53-6.
21. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Stroke in children and sickle-cell disease. Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;51:169-76.
22. Delsing BJP, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001;24(4):283-9.
23. Oláh L, Misz M, Kappelmayer J, et al. Natural Coagulation Inhibitor Proteins in Young Patients with Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:291-7.
24. Moura-Ribeiro MV, Ferreira LS, Montenegro MA, et al. Doença cerebrovascular na infância: II Aspectos clínicos em 42 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(3A):594-8.
25. Barinagarrementeria F, Amaya LE, Cantú C. Causes and mechanisms of cerebellar infarction in young patients. *Stroke* 1997;28(12):2400-4.
26. Takeoka M, Takahashi T. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system and stroke in childhood. *Neurology* 2002;15:159-64.
27. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999;94(11):3678-82.

- 
28. 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;65:508-11.
29. Roach ES. Stroke in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:295-303.

**Tabela 1 – Manifestação inicial do acidente vascular isquêmico**

<b>Sinal/Sintoma</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Crise focal	20	43,5
Hemiparesia	19	41,3
Crise generalizada	5	10,9
Cianose	2	4,3
Coma	3	6,5
Vômitos	3	6,5
Dismetria	1	2,2
Anisocoria	1	2,2
Afasia	2	4,3

\* Doze pacientes apresentaram mais que uma manifestação inicial

**Tabela 2 – Alterações associadas ao acidente vascular isquêmico quanto à faixa etária**

Características	RN		> 28 dias		p
	N	(%)	n	(%)	
Patologia prévia	17	(37)	29	(63)	
Síndrome de Down	1	(5,8)	17	(58)	0,01
Del. Cr. 18	0	(0)	2	(6,8)	
Fenda palatina	0	(0)	1	(3,4)	
Anemia falciforme	1	(5,8)	0	(0)	
Câncer	0	(0)	4	(13,7)	
Cardiopatia congênita	0	(0)	2	(6,8)	
SIDA	0	(0)	2	(6,8)	
Outros	0	(0)	4	(13,7)	
Complicações perinatais	9	(52,9)	1	(3,8)	< 0,001
Alt. Ecocardiograma	2	(12,5)	6	(23,1)	NS
Infecção	3	(17,6)	11	(40,7)	NS

NS = não significativo; Del. Cr. = deleção do cromossoma; SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida.

**Tabela 3 – Alteração nas provas protrombóticas**

<b>Teste protrombótico</b>	<b>n pacientes testados</b>	<b>n (%) de pacientes com resultados alterados</b>
Proteína C	35	6 (17,1)
Proteína S	40	9 (22,5)
Antitrombina	37	2 (5,4)
Resistência à proteína C ativada	31	4 (12,9)
Anticorpo anticardiolipina	39	5 (12,8)
Total	41	17 (41,4)

\* Seis dos 41 pacientes apresentaram mais de uma alteração.

**Tabela 4 – Evolução durante o acompanhamento**

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Epilepsia	21	48,8
RDNPM	15	34,8
Déficit motor	37	86,0
Alteração visual	3	6,9
Alteração na fala	3	6,9

RDNPM = retardo no desenvolvimento neuropsicomotor

**Tabela 5 – Farmacoterapia durante a evolução**

<b>Fármacos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Antiepilépticos	27	58,6
AAS	12	26,0
Anticoagulante oral	1	2,1
Antipsicótico	1	2,1
Nenhum	14	30,0

\* Dez pacientes usaram mais de um fármaco; AAS = ácido acetilsalicílico.

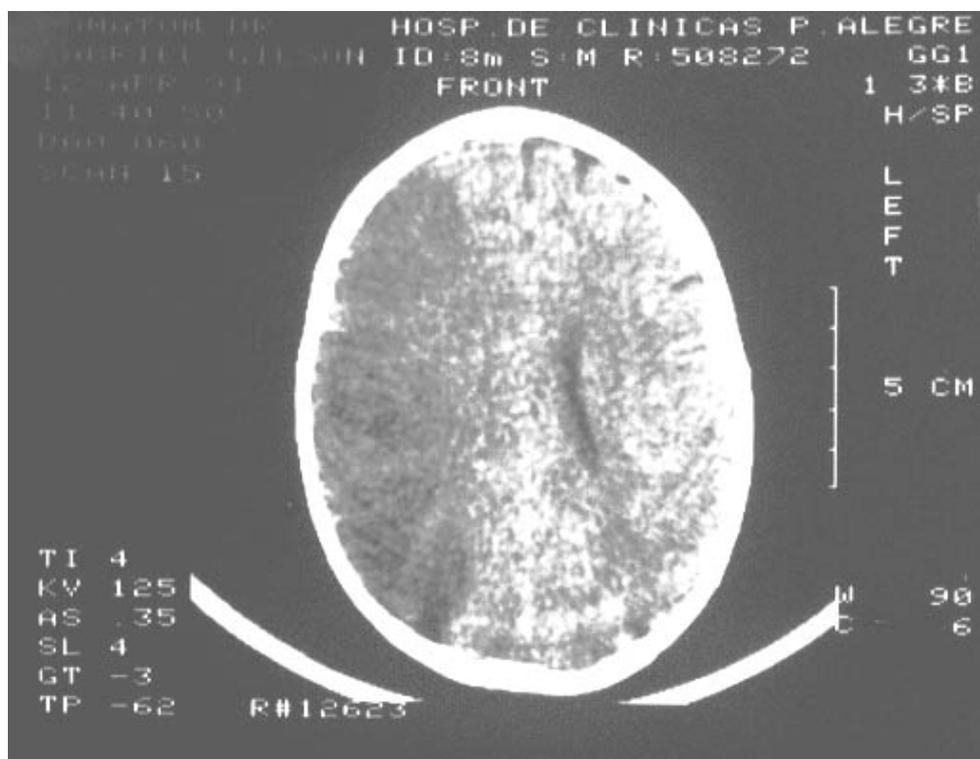


Figura 1 – TC – infarto no território da artéria cerebral média à direita

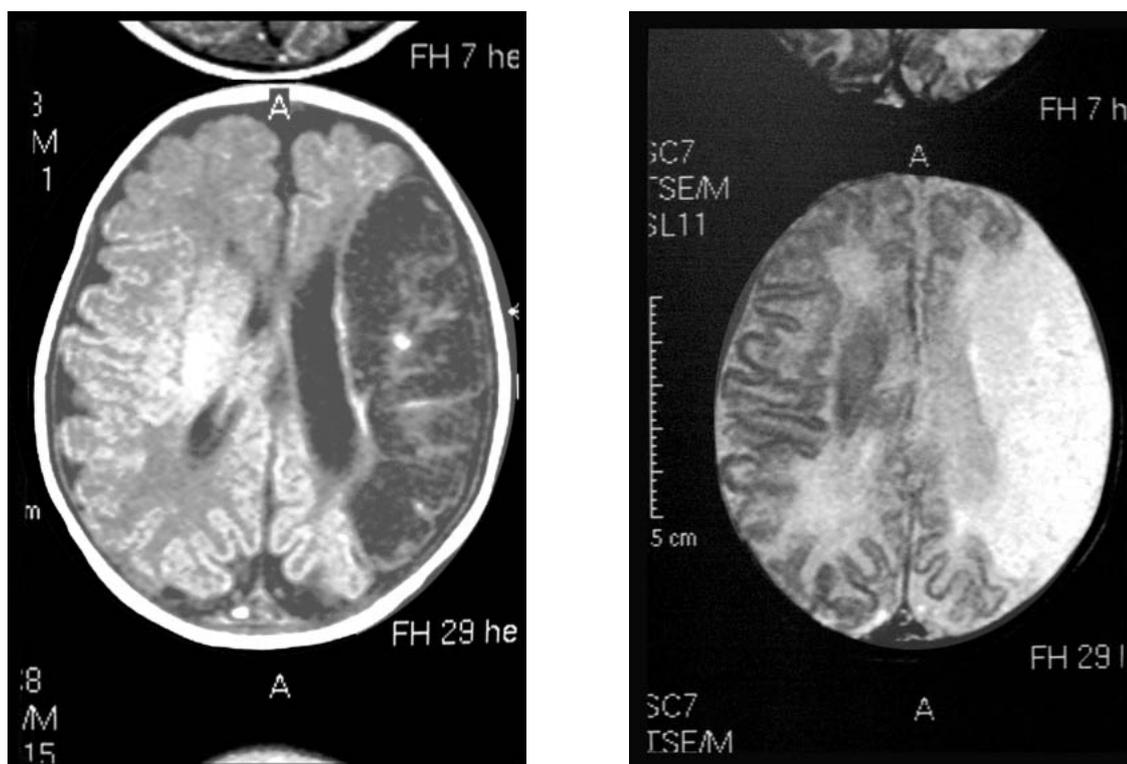


Figura 2 – RM – infarto no território da artéria cerebral média à esquerda em T1 e T2

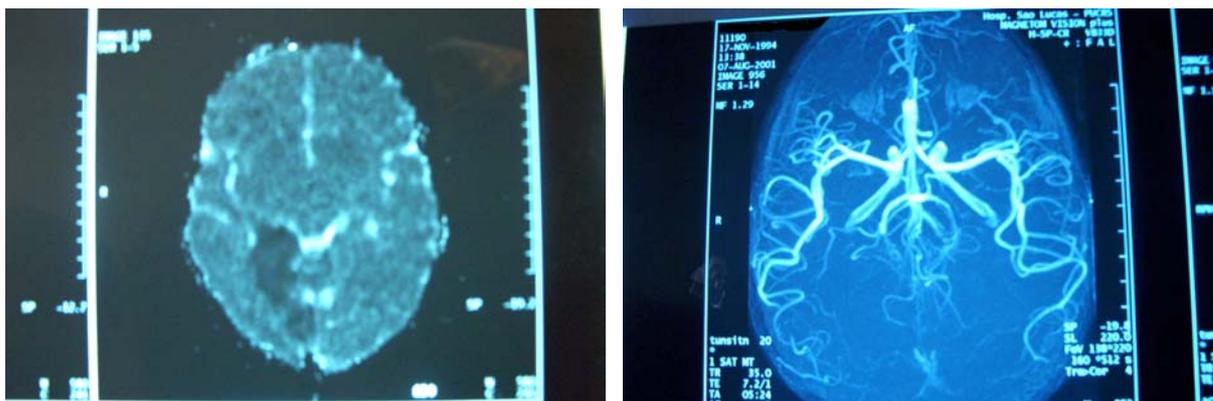


Figura 3 – RM e ARM – infarto no território das artérias cerebrais posteriores agudo à direita e subagudo à esquerda

---

---

**ANEXOS**

---

---



## ANEXOS

---

Exame Neurológico :

**Ecocardiograma (data):**

**Exames laboratoriais (data):**

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

Evolução pós AVCI – seqüelas (sim/não):

- epilepsia / EEGs
- déficit motor
- retardo do desenvolvimento
- alteração visual
- alteração na fala

**ANEXO B**

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

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

Eu, ....., fui informado(a) dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada, sobre cada procedimento no qual meu filho(a) estará envolvido e que fazem parte do atendimento a crianças com essa doença. Fui certificado de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e serão utilizadas somente para fins de apresentação e publicação científica. Poderei retirar meu filho(a) do estudo a qualquer etapa, sem que isso venha a prejudicar o seu tratamento. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento .

.....  
Responsável pelo paciente

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

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

**ANEXO C**  
**CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA - TABULAÇÃO**

**Onde:**

Idade e idadeavc – meses

Sexo – 1. feminino  
2. masculino

Raça – 1. branca  
2. preta

Lado – 1. direito  
2. esquerdo  
3. bilateral

Território vascular – 1. artéria cerebral média  
2. artéria cerebral anterior  
3. artéria cerebral posterior  
4. artéria basilar  
5. artéria cerebelar superior  
6. artéria carótida interna

Hígido – 1. sim  
2. não

Sintoma inicial – 1. crise focal  
2. crise generalizada  
3. hemiparesia  
4. coma  
5. cianose  
6. dismetria  
7. vômitos  
8. anisocoria  
9. afasia

Complicações pré e perinatais – 1. não  
2. sim

Infecção – 1. não  
2. sim

Doença genética – 1. não

2. sim

Óbito – 1. não

2. sim

Exame neurológico – 1. hemiparesia esquerda

2. hemiparesia direita

3. paresia membro inferior esquerdo

4. paresia membro superior direito

5. força simétrica

6. tetraparesia e afasia

Ecocardiograma – 1. normal

2. alterada

Proteína C – valor

Proteína C d – 1. normal

2. alterada

Proteína S – valor

Proteína S d – 1. normal

2. alterada

Resistência à proteína C ativada – valor

Resistência à proteína C ativada d – 1. ausência

2. presença

Antitrombina – valor

Antitrombina d – 1. normal

2. alterada

Eletroforese de hemoglobina – 1. normal

2. alterada

Ac. Anticardiolipina – 1. não reagente

2. reagente

Fator antinuclear – 1. não reagente

2. reagente

Colesterol total – valor

Colesterol total d – 1. normal

2. alterado

Triglicerídeos – valor

Triglicerídeos d – 1.normal  
2. alterado

LDL – valor

LDL d – 1. normal  
2. alterado

HDL – valor

Tratamento farmacoterápico – 1. anticonvulsivante  
2. AAS  
3. anticonvulsivante e AAS  
4. anticonvulsivante e antipsicótico  
5. nenhum  
6. AAS e anticoagulante oral

Evolução (seqüela) – 1.epilepsia  
2. retardo neuropsicomotor  
3. déficit motor  
4. alteração visual  
5. alteração na fala  
6. nenhuma seqüela

Número de alterações associadas ao AVCI – 1. uma  
2. duas  
3. três  
4. quatro  
5. cinco ou mais  
6. nenhuma



## ANEXOS

CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA																	
caso	idade	Idadeavc	sexo	raça	lado	t.vasc	higido	sintoma	sint1	sint2	complperi	infec	dgenet	obito	exneuro	ecocardio	protc
1	24	10	1	1	1	1	1	crisefocal	1	-	1	1	1	1	1	1	81
2	132	0	1	1	1	1	1	crisefocal	1	-	2	1	1	1	1	1	78
3	204	72	1	2	3	1	1	crisevisual	1	-	1	2	1	1	5	1	63
4	108	36	2	1	2	1	2	coma	3	4	1	2	2	1	2	1	78
5	12	0	2	1	1	1	1	crisefocal	1	-	2	2	1	1	1	1	-
6	60	0	1	2	2	1	1	crise,cian	5	2	2	1	1	1	2	1	97
7	132	0	1	1	2	1	2	paresia	3	-	2	1	1	1	4	1	115
8	48	17	1	1	1	1	1	hemipE,C	3	-	1	2	1	1	1	1	-
9	84	0	1	1	2	1	1	hemip-sub	1	-	2	2	1	1	2	2	58
10	23	0	1	1	1	3	1	crisefocal	1	-	2	1	1	1	5	1	50
11	36	14	2	1	1	1	2	crise,com	2	4	1	2	1	1	1	1	81
12	216	156	1	1	1	1	1	crisefocal	1	-	-	1	1	1	1	2	41
13	48	0	2	1	2	1	1	crisefocal	1	-	1	1	1	1	2	1	-
14	48	36	1	1	1	4	1	hemip	3	7	1	1	1	1	2	1	72
15	24	0	2	1	2	1	2	hemip	3	-	1	1	2	1	2	1	76
16	216	204	2	1	2	5	2	dismetria	6	7	1	1	1	1	2	2	133
17	60	0	1	1	3	1	1	hemip	3	-	1	1	1	1	2	1	47
18	96	60	2	1	3	3	1	febre/hem	3	7	1	2	1	1	5	1	72
19	48	0	2	1	2	1	1	crisefocal	1	-	1	1	1	1	2	1	-
20	36	13	2	1	3	3	2	crises	2	8	1	2	2	1	6	2	78
21	156	-	1	1	2	3	2	crises	2	-	2	1	1	1	5	1	110
22	24	24	1	1	2	1	2	crisefocal	1	3	1	2	1	1	2	1	96
23	132	60	2	1	3	6	2	crises	2	-	2	1	2	1	6	1	47
24	24	3	2	1	2	1	2	crises	1	-	1	1	1	1	2	2	-
25	96	60	2	1	3	3	2	crisefocal	1	-	1	1	1	1	1	1	60
26	72	41	1	1	2	1	1	hemip	3	9	1	1	1	1	2	1	112
27	24	0	1	1	2	1	1	cianose	5	-	2	1	1	1	2	1	72
28	156	36	2	1	3	2	2	crise,hem	1	3	1	1	1	1	1	1	73
29	72	0	1	1	1	1	1	hemip	3	-	1	1	1	1	1	1	95
30	30	0	2	1	2	1	1	hemip	3	-	1	1	1	1	2	1	-
31	108	0	1	1	2	2	1	hemip	3	-	2	1	1	1	2	1	94
32	18	5	1	1	2	3	1	crise	1	-	1	2	1	1	2	1	148
33	72	7	2	1	2	1	2	crisefocal	1	-	1	1	1	1	2	2	54
34	108	0	2	1	2	1	1	hemip	3	-	2	1	1	1	2	1	125
35	132	120	2	1	1	1	1	hemip,disa	3	9	1	1	1	1	3	1	123
36	183	180	1	1	2	1	1	crisefocal	1	-	1	1	1	1	5	1	122
37	4	0	2	1	2	1	1	crisefocal	1	-	1	1	1	1	2	2	36
38	55	0	1	1	1	1	1	crisefocal	1	4	1	2	1	1	1	-	-
39	12	9	1	1	1	1	1	hemipE,C	3	-	1	1	1	1	1	2	64
40	8	8	2	1	1	1	1	crisefocal	1	-	1	1	1	1	1	1	113
41	60	25	2	1	1	1	2	hemip	3	-	1	2	1	1	1	1	58
42	108	72	1	2	3	1	2	hemip	3	-	1	1	1	1	1	1	-
43	95	95	1	2	2	6	2	coma	4	-	1	1	1	2	2	-	-
44	10	7	1	1	2	1	1	crisefocal	1	-	1	2	1	1	4	1	-
45	180	-	2	1	1	2	2	-	-	-	1	1	1	1	1	2	180
46	108	81	2	1	1	1	2	hemip	3	-	1	2	1	2	1	1	-

## ANEXOS

CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA																				
caso	protcd	prots	protsd	resprotc	respcd	antitrom	Antitrod	eletrhb	acantincar	fan	colest	cold	triglicer	tg_d	ldl	ldl_d	hdl	tto	sequela	naltera
1	1	70	1	162	1	-	-	1	1	1	166	2	-	-	86	2	55	2	3	6
2	1	85	1	133	1	130	1	1	1	1	158	2	105	2	71	2	66	4	123	1
3	2	65	2	233	1	73	2	1	1	1	150	2	100	2	70	2	50	1	13	4
4	1	76	1	-	-	84	1	1	1	1	214	1	60	2	140	2	62	5	34	2
5	-	70	1	-	-	104	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	5	3	6
6	1	67	1	120	1	-	-	1	1	1	175	2	42	-	-	-	65	1	35	6
7	1	105	1	139	1	121	1	1	1	1	228	1	204	1	135	2	52	5	23	1
8	-	42	2	-	-	85	1	1	1	1	91	2	100	2	46	2	25	5	3	2
9	1	95	1	-	-	83	1	1	1	1	121	2	95	2	62	2	40	1	1235	3
10	1	100	1	-	-	100	1	1	2	1	153	2	327	1	70	2	18	1	12	2
11	1	86	1	150	1	103	1	1	1	1	-	-	191	1	-	-	-	3	123	2
12	2	71	1	136	1	118	1	1	1	1	204	2	193	2	111	2	54	1	13	2
13	-	89	1	-	-	66	2	1	1	1	-	-	140	2	75	2	-	5	5	1
14	1	70	1	129	1	108	1	1	1	1	-	-	-	-	81	2	-	2	3	6
15	1	83	1	118	2	107	1	1	1	1	224	1	63	2	167	1	44	5	3	2
16	1	96	1	130	1	117	1	1	1	1	-	-	195	2	121	2	44	3	3	2
17	2	60	2	142	1	112	1	1	1	1	163	2	-	-	88	2	67	5	3	2
18	1	54	2	102	2	100	1	1	2	1	169	2	54	2	-	-	52	6	6	4
19	-	78	1	120	1	112	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	5	3	6
20	1	77	1	130	1	111	1	1	1	1	195	1	135	2	116	2	52	1	1234	3
21	1	83	1	122	1	132	1	1	1	1	179	2	98	2	98	2	61	1	4	2
22	1	48	2	108	2	134	1	1	2	1	176	2	91	2	117	2	41	1	12	4
23	2	83	1	143	1	101	1	1	2	1	149	2	78	2	91	2	42	5	23	3
24	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	3	1
25	1	170	1	129	1	97	1	1	1	1	100	2	90	2	-	-	-	1	123	1
26	1	100	1	152	1	123	1	1	1	1	204	1	80	2	80	2	50	1	3	6
27	1	135	1	157	1	113	1	1	1	1	150	2	90	2	100	2	32	5	3	1
28	1	65	2	260	1	111	1	2	1	1	124	2	118	2	-	-	-	1	123	2
29	1	140	1	149	1	121	1	1	1	1	135	2	49	2	90	2	35	5	3	6
30	-	-	-	150	1	121	1	1	1	1	110	2	80	2	60	2	34	5	23	6
31	1	87	1	150	1	111	1	1	1	1	203	1	100	2	-	-	-	1	13	1
32	1	104	1	148	1	131	1	1	1	1	126	2	141	2	-	-	-	3	13	1
33	2	27	2	164	1	96	1	1	1	1	116	2	100	2	56	2	50	3	123	3
34	1	107	1	217	1	126	1	1	1	1	180	2	175	2	-	-	-	3	123	1
35	1	110	1	157	1	111	1	1	1	1	143	2	64	2	-	-	-	2	3	6
36	1	72	1	97	2	127	1	1	1	1	157	2	47	2	67	2	81	1	1	6
37	2	73	1	235	1	95	1	1	-	1	149	2	141	2	76	2	45	1	3	2
38	-	62	2	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	13	3
39	1	76	1	-	-	103	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	3	13	1
40	1	93	1	120	1	128	1	2	-	1	189	1	74	2	126	2	48	1	13	1
41	1	40	2	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	3	123	3
42	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	123	1
43	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	1
44	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	1
45	1	110	1	-	-	116	1	1	2	1	202	2	509	1	-	-	-	-	-	1

**ANEXOS**

---

---

46

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

1

13

2