

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**PREDITORES DE EPILEPSIA EM CRIANÇAS
COM DOENÇAS CEREBROVASCULARES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
NORMA MARTINS DE MENEZES MORAIS

Porto Alegre, Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**PREDITORES DE EPILEPSIA EM CRIANÇAS
COM DOENÇAS CEREBROVASCULARES**

NORMA MARTINS DE MENEZES MORAIS

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo

Porto Alegre, Brasil

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Morais, Norma Martins de Menezes
Preditores de epilepsia em crianças com doenças
cerebrovasculares / Norma Martins de Menezes Moraes.
-- 2012.
98 f.

Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Epilepsia. 2. Doenças cerebrovasculares . 3.
Infância. 4. AVC. 5. Crises epilépticas. I. Riesgo,
Rudimar dos Santos, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

17/05/2012

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Marcelo Zubaran Goldani

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Cleber Álvares da Silveira

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Dra. Maria Isabel Bragatti Winckler

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Aos meus pais, pela educação, amor e incentivo desde meus primeiros desafios.

Ao meu marido, Luigi, e à minha filha, Amanda, amores da minha vida.

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. Rudimar dos Santos Riesgo, pela orientação, paciência e incentivo para conclusão deste trabalho.
- À Josiane Ranzan, pela amizade, disponibilidade e colaboração na realização deste trabalho desde a fase inicial.
- À Dra. Lygia Ohlweiler, por todo o apoio oferecido no início do meu mestrado.
- À Dra. Maria Isabel Bragatti Winckler, que como os demais preceptores, fez parte da minha formação em Neurologia Infantil no HCPA, ensinando sempre com paciência e bom humor.
- À Vânia Naomi Hirakata, pela consultoria estatística.
- À minha família, pais e irmãos amados, que apesar da distância física, se fazem sempre presentes, apoiando-me em todos os projetos da minha vida.

RESUMO

Objetivos: Determinar a frequência de crises epiléticas e a prevalência de epilepsia em crianças que sofreram um acidente vascular cerebral (AVC), assim como verificar os fatores de risco associados com o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC na infância.

Método: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com pacientes de 0 a 18 anos com diagnóstico de AVC, em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da Infância do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre Janeiro e Julho de 2010, através da revisão dos prontuários. Foram coletados dados demográficos e relativos ao AVC e às manifestações epiléticas. Foi usado o teste Exato de Fisher para avaliar a associação entre os possíveis fatores de risco e o desfecho (epilepsia), e um modelo de regressão de Poisson para estimar o risco, ajustando para possíveis fatores de confusão.

Resultados: Sessenta e cinco crianças de 0 a 18 anos foram incluídas. Quarenta e dois pacientes (64,6%) apresentaram crises epiléticas (35 na fase precoce e 7 na tardia), tendo a maioria (78,5%) ocorrido nas primeiras 24 horas. Dezenove crianças (29,2%) desenvolveram epilepsia pós-AVC, havendo associação significativa com início tardio das crises ($p=0,034$) e com envolvimento cortical ($p = 0,01$). Após ajuste pela regressão múltipla de Poisson, o risco de apresentar epilepsia foi de 2,4 em crianças com história de crises tardias (95% IC: 1,4-3,9; $p=0,001$) e de 3,7 em crianças com acometimento cortical (95% IC: 1,4-9,7; $p=0,009$).

Conclusões: As crises epiléticas precoces foram um achado comum nesse grupo de crianças com história de AVC e ocorreram mais frequentemente nas primeiras 24 horas do ictus. Nossos achados sugerem que o início tardio das crises epiléticas após o AVC e o acometimento cortical são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC em crianças.

Palavras-chave: Epilepsia. Infância. AVC. Doenças cerebrovasculares. Crises epiléticas.

ABSTRACT

Purpose: To determine the frequency of post-stroke epileptic seizures and the prevalence of post-stroke epilepsy in children and ascertain which risk factors are associated with the development of post-stroke epilepsy in this population.

Methods: This was a retrospective cohort study of patients between the ages of 0 and 18 years who had a diagnosis of stroke. We conducted a chart review of all children who received follow-up at the Pediatric Cerebrovascular Disease Clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January and July 2010. The study variables included epidemiological data, stroke and seizure-related data. Fisher's exact test was used to measure the association between potential risk factors and the outcome of interest (epilepsy), and a Poisson regression model was constructed to estimate risk while adjusting for potential confounders.

Results: Sixty-five children aged between 0-18 were included. Forty-two patients (64.6%) had post-stroke seizures (35 early, 7 late-onset), with most (78.5%) occurring in the first 24 hours. Nineteen children (29.2%) developed post-stroke epilepsy, which was significantly more common among patients with late-onset seizures ($P = 0.034$) and with cortical involvement ($P = 0.01$). After Poisson regression, the relative risk of epilepsy was calculated as 2.4 in children with late-onset post-stroke seizures (95%CI, 1.4–3.9; $P = 0.001$) and 3.7 in children with cortical involvement (95%CI, 1.4–9.7; $P = 0.009$).

Conclusions: Early post-stroke seizures were a common finding in this group of children with a history of stroke and occurred most frequently within 24 hours of stroke onset. Our findings also suggest that late-onset post-stroke seizures and cortical involvement are independent risk factors for development of post-stroke epilepsy in children.

Keywords: Epilepsy. Childhood. Stroke. Cerebrovascular disease. Seizure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.....	19
Figura 2 – Trombose de Seio Venoso.....	19
Figura 3 – Hemorragia Intraparenquimatosa.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação entre crises epiléticas e o tipo de AVC	73
Tabela 2 – Relação entre crises de início precoce e tardio e epilepsia	73
Tabela 3 – Relação entre localização do AVC e epilepsia	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	-	Acidente Vascular Cerebral
AVCh	-	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCi	-	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
CIOMS-		<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
DAE	-	Drogas Antiepilépticas
DCV	-	Doenças Cerebrovasculares
EEG	-	Eletroencefalograma
GABA-		Ácido Gama-Aminobutírico
GPPG	-	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	-	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HR	-	<i>Hazard Ratio</i>
HSA	-	Hemorragia Subaracnoide
IC	-	Intervalo de Confiança
ILAE	-	<i>International League Against Epilepsy</i>
IPSS	-	<i>International Pediatric Stroke Study</i>
RNM	-	Ressonância Nuclear Magnética
RR	-	Risco Relativo

- SNC - Sistema Nervoso Central
- SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
- TC - Tomografia Computadorizada
- TCE - Traumatismo Cranioencefálico
- TSV - Trombose de Seio Venoso
- VM - Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. DOENÇAS CEREBROVASCULARES NA INFÂNCIA	16
2.1.1. Definições	16
2.1.2. Epidemiologia	16
2.1.3. Fisiopatologia	18
2.1.4. Manifestações clínicas e diagnóstico	21
2.1.5. Prognóstico	24
2.2. EPILEPSIA NA INFÂNCIA	26
2.2.1. Definições	26
2.2.2. Epidemiologia	26
2.2.3. Etiologia e fatores de risco	27
2.2.4. Epilepsia no cérebro em desenvolvimento	28
2.2.5. Prognóstico e recorrência	29
2.3. CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA PÓS-AVC	31
2.3.1. Definições	31
2.3.2. Epidemiologia	31
2.3.3. Fisiopatologia	33
2.3.4. Fatores de risco	34
2.3.5. Prognóstico	36
2.3.6. Tratamento	36
3. JUSTIFICATIVA	38

4.	OBJETIVOS	40
4.1.	OBJETIVO GERAL	41
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
5.	PACIENTES E MÉTODOS	42
5.1.	DELINEAMENTO DO ESTUDO	43
5.2.	POPULAÇÃO	43
5.3.	AMOSTRA	43
5.4.	VARIÁVEIS	43
5.5.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	44
5.6.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	44
5.7.	LOGÍSTICA	44
5.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
5.9.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	46
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
7.	ARTIGO EM PORTUGUÊS	59
8.	ARTIGO EM INGLÊS	75
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
	APÊNDICES E ANEXOS	94
	APÊNDICE I - Ficha de coleta de dados	95
	ANEXO I – Lista de pacientes	96

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As doenças cerebrovasculares na infância, até há pouco tempo, eram consideradas um evento raro e de fisiopatologia, evolução e tratamento obscuros. No entanto, nas duas últimas décadas, com o avanço da tecnologia e melhoria dos exames de imagem, sua incidência tem aumentado e o acidente vascular cerebral (AVC) tem sido cada vez mais diagnosticado e estudado na faixa etária pediátrica (RANZAN, 2008). A partir do avanço da medicina e o consequente aumento da sobrevivência destas crianças, as comorbidades associadas a esta condição vão se tornando evidentes (FULLERTON et al. 2002; RANZAN, 2008), como é o caso da epilepsia secundária ao AVC.

Enquanto inúmeras pesquisas têm sido realizadas em adultos e idosos sobre crises epiléticas e epilepsia associadas às doenças cerebrovasculares, ainda pouco se sabe sobre o assunto na população pediátrica.

A epidemiologia e os fatores de risco para crises epiléticas pós-AVC em crianças ainda são pouco conhecidos e sua compreensão é fundamental para reconhecer fatores prognósticos relacionados à doença, ajudar a definir os grupos de risco e a manejar precocemente a epileptogênese. O objetivo principal deste estudo é definir fatores de risco relacionados à epilepsia pós-AVC em crianças e adolescentes para fins prognósticos e terapêuticos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DOENÇAS CEREBROVASCULARES NA INFÂNCIA

2.1.1. Definições

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como uma oclusão súbita ou ruptura de veias ou artérias cerebrais, resultando em lesão cerebral focal e déficits neurológicos clínicos. O dano cerebral é classificado em isquêmico ou hemorrágico. O AVC isquêmico (AVCi) pode ser subdividido em AVCi arterial, geralmente secundário a tromboembolismo, levando a infarto focal em um determinado território arterial, e trombose de seio venoso (TSV), onde a oclusão de veias ou seios venosos cerebrais resultam, ou não, em infartos venosos do parênquima cerebral. As formas de AVC secundárias à ruptura de vasos são chamadas de AVC hemorrágico (AVCh) e incluem hemorragia subaracnoide (HSA) e intracerebral. Pode, ainda, haver sobreposição entre os tipos de AVC, como ocorre na transformação hemorrágica de um infarto isquêmico inicial (KIRTON, DEVEBER, 2012).

Outra forma de classificação utilizada no AVC pediátrico utiliza a idade como referencial e divide o AVC em perinatal, quando o evento ocorre entre 28 semanas de gestação e 28 dias após o nascimento (LYNCH et al., 2002; LEE et al., 2005), e o AVC na infância, definido como um evento cerebrovascular que ocorre entre 30 dias e 18 anos de idade (LYNCH et al., 2002).

2.1.2. Epidemiologia

Em estudos de base populacional, a incidência anual de AVC é estimada em 2,3 – 2,4 por 100.000 crianças nos Estados Unidos (FULLERTON et al., 2003; AGRAWAL et al., 2009), chegando a níveis bem mais altos na França, de 13 por 100.000 crianças (GIROUD et

al., 1995). Fullerton et al. (2003) encontraram uma incidência anual de AVC de 2,3 por 100.000 crianças, sendo 1,2 para AVC isquêmico e 1,1 para AVC hemorrágico. Já a estimativa de um estudo francês é de 7,9 por 100.000 crianças para AVCi e 5,1 para AVCh (GIROUD et al., 1995). A prevalência de AVC perinatal é de 20 em 100.000 nascidos vivos (LEE et al., 2005).

A incidência de trombose de seio venoso foi estimada em 0,67 caso por 100.000 crianças/ano (DEVEBER et al., 2001), com cerca de 40%-60% dos casos ocorrendo no período neonatal (DEVEBER et al., 2001; CARVALHO et al., 2001). Em outro estudo, foi encontrada incidência anual de 2,6 por 100.000 recém-nascidos, comparado a 0,35 por 100.000 em crianças mais velhas (HELLER et al., 2003).

Conforme artigo publicado em 2009 pelo *International Pediatric Stroke Study* (IPSS), através de uma amostra de 1187 crianças, há um predomínio do sexo masculino na população pediátrica com AVCi (GOLOMB et al., 2009), assim como ocorre em adultos (PETREA et al., 2009). Esse predomínio em meninos se manteve mesmo após estratificação de idade e tipos de AVC (AVCi ou TSV). Quanto ao AVCh, segundo estudo realizado por Lo et al. (2008), também há um predomínio do sexo masculino, com uma relação masculino:feminino de 1,7:1.

Fullerton et al. (2002) estudaram a mortalidade do AVC em crianças e adolescentes de até 20 anos, no período entre 1979 e 1998, e encontraram uma média de 244 mortes por ano, sendo 26% de AVCi e 74% de AVCh. Com o avanço das técnicas de neuroimagem nas últimas décadas, vem crescendo o número de casos diagnosticados de doenças cerebrovasculares na infância, mas a taxa de mortalidade por AVC em crianças nos Estados Unidos vem diminuindo: caiu de 0,55 para 0,23 por 100.000 crianças/ano entre 1979 e 1998, fato atribuído à melhoria na assistência à saúde das crianças criticamente doentes

(FULLERTON et al., 2002). Apesar de consideradas raras para os padrões adultos, cuja incidência varia de 300-500 por 100.000 pessoas/ano (SUDLOW et al., 1997), as doenças cerebrovasculares (DCV) estão entre as dez principais causas de mortalidade na infância (MINIÑO et al., 2010).

2.1.3. Fisiopatologia

Acidente vascular cerebral isquêmico

A oclusão trombótica de uma artéria cerebral é o mecanismo principal da isquemia focal no AVCi. O trombo pode desenvolver-se localmente dentro das artérias cerebrais, resultado de doença arterial (como vasculite), sanguínea (como trombofilias), ou do fluxo sanguíneo (como estenose com baixo fluxo), ou uma combinação destes fatores; ou se deslocar de uma fonte embólica. Os êmbolos arteriais que causam AVCi são geralmente tromboembólicos, procedentes do coração ou de outros vasos. Com menor frequência, podem ocorrer embolizações não trombóticas, incluindo embolia gordurosa, êmbolos sépticos na endocardite, e de materiais inertes durante procedimentos intravasculares (KIRTON, DEVEBER, 2012).

No AVCi, a diminuição acentuada da perfusão cerebral resulta em uma zona central de dano irreversível. Na área circunjacente, há uma área menos comprometida, conhecida como zona de penumbra, onde o tecido foi parcialmente lesionado, mas permanece potencialmente viável, sendo um alvo importante para o tratamento e intervenção precoces (FURLAN et al., 1996). Fatores clínicos que aumentam a discrepância entre o aumento do metabolismo cerebral e o aporte de oxigênio e glicose, como crises epiléticas, alterações na temperatura, glicemia e pressão arterial, resultam em lesão tecidual adicional e morte celular na área de penumbra (KIRTON, DEVEBER, 2012).

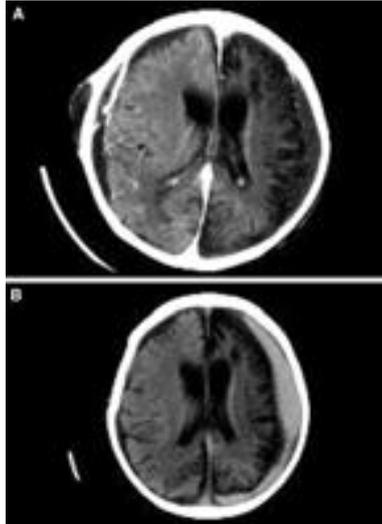


Figura 1 – AVC isquêmico: (A) Doença de Moyamoya com perda importante do volume do hemisfério esquerdo; (B) Sangramento subdural na sexta semana de pós-operatório.

Fonte: Adaptado de SOMAN et al., 2006.

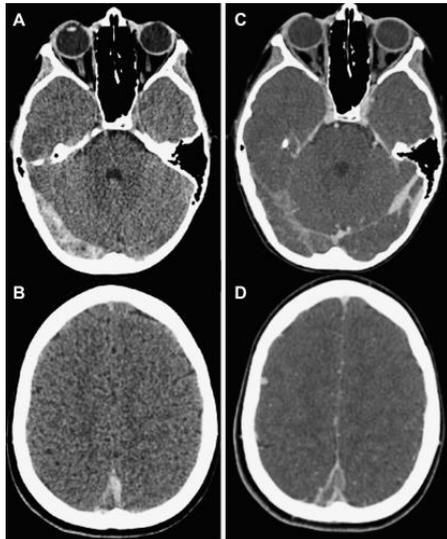


Figura 2 – Trombose de seio venoso: (A, B) TC sem contraste mostrando atenuação heterogênea nos seios sigmoide e transversos direito (A) e seio sagital superior; (C, D) TC com contraste revela defeito de enchimento nos mesmos seios.

Fonte: Adaptado de DLAMINI et al., 2010.

A trombose de seio venoso ocorre pela presença de trombo ou interrupção do fluxo sanguíneo nas veias cerebrais ou seios venosos durais. Taxas mais rápidas de oclusão das

veias cerebrais levam ao aumento da pressão venosa cerebral, interferem com a perfusão local e podem levar a infarto venoso do parênquima cerebral, com risco ainda de ocorrer transformação hemorrágica (FAN et al., 2011).

Acidente vascular cerebral hemorrágico

A hemorragia intraparenquimatosa ocorre quando há ruptura de vasos, como relatado anteriormente, e a maioria dos eventos é supratentorial. Um hematoma intraparenquimatoso pode romper estruturas neuronais por ação mecânica, mas também pode comprometer o metabolismo e a perfusão locais. Entretanto, ao contrário do que ocorre no AVCi, o tecido cerebral pode ser deslocado pelo hematoma em vez de lesionado, o que pode explicar o melhor prognóstico dos sobreviventes, quando comparado aos que tiveram AVCi e TSV. A presença de produtos do sangue e danos à barreira hematoencefálica causam edema cerebral, resultando em déficits neurológicos focais agudos, crises epiléticas e aumento da PIC. Dependendo do tamanho e localização da hemorragia, pode ocorrer herniação, resultando em compressão de estruturas vitais, como o tronco encefálico, levando rapidamente à morte (KIRTON, DEVEBER, 2012).

As principais artérias cerebrais percorrem o líquido cefalorraquidiano (LCR) através do espaço subaracnoide e seus ramos deixam esse espaço para penetrar no parênquima encefálico. A ruptura proximal desses ramos arteriais ocasiona extravasamento de sangue no espaço subaracnoide, mas o sangramento intraparenquimatoso também pode-se estender até esse espaço, causando a hemorragia subaracnoide. Após o sangramento, os produtos de degradação do sangue e outros fatores podem promover vasoconstricção e vasoespasma, com risco de lesão isquêmica adicional. A extensão do sangramento para os ventrículos pode impedir o fluxo normal do LCR e causar hidrocefalia obstrutiva (KIRTON, DEVEBER, 2012).

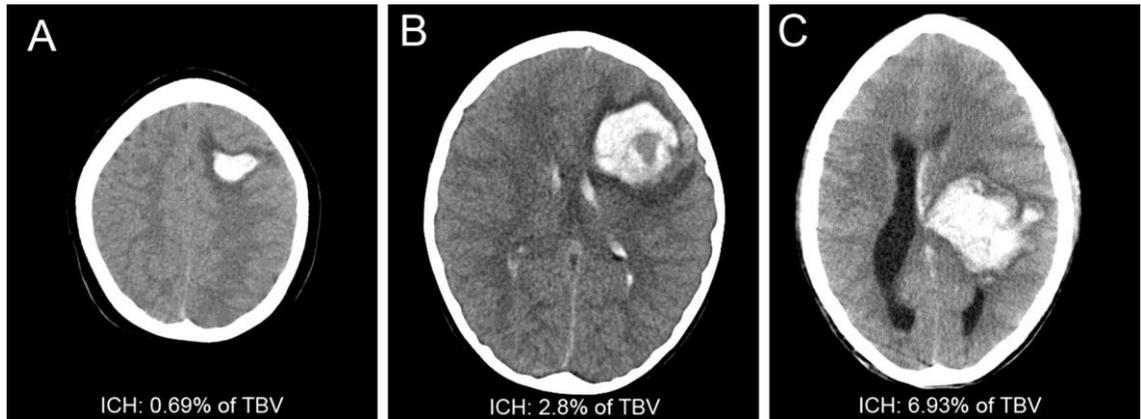


Figura 3 – Hemorragia intraparenquimatosa

Fonte: Adaptado de BESLOW et al., 2010.

2.1.4. Manifestações clínicas e diagnóstico

O quadro clínico típico do AVC é um déficit neurológico focal prolongado, de início súbito, como a hemiparesia (ROTTA et al., 2002). Nos recém-nascidos, o AVCi apresenta-se, tipicamente, apenas com letargia ou crises epiléticas. Sinais focais são relativamente raros nessa idade e a hemiparesia pode-se manifestar somente entre 4 e 8 meses de idade, nos casos de AVC pré-natal. Lactentes mais velhos e pré-escolares frequentemente apresentam hemiparesia de início súbito, enquanto escolares e adolescentes apresentam distúrbio visual ou da fala, cefaleia, déficits sensoriais focais, além da hemiparesia (DEVEBER, 2002). As crises epiléticas ocorrem com frequência na apresentação do quadro em crianças (ABEND et al., 2011), em comparação com adultos (YANG et al., 1995), e podem estar presentes em cerca de 50% dos casos de AVC (DEVEBER, 2002).

A hemiparesia é o déficit focal mais comum na apresentação do quadro, mas pode ser atribuída erroneamente a outras condições que imitam o AVC (*stroke mimics*), como enxaqueca, crise epilética, paralisia de Todd, encefalite, meningite ou desmielinização. Como a tomografia computadorizada de crânio (TC) realizada na fase inicial geralmente não detecta o AVCi, a ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo com difusão é

necessária para diferenciar o AVCi de condições que o imitam (SHELLHAAS et al., 2006), já que é mais sensível que a TC no diagnóstico de lesões de fossa posterior e na isquemia aguda (AMLIE-LEFOND et al., 2008).

No AVCh, as manifestações clínicas de crianças menores de 6 anos são geralmente inespecíficas, como alteração do nível de consciência, crises epiléticas e vômitos. Em lactentes pode ocorrer irritabilidade inexplicada, alterações comportamentais e fontanela abaulada. Em crianças maiores de 6 anos, os achados mais comuns na apresentação são cefaleia, alteração do nível de consciência, déficits neurológicos focais e vômitos (LO et al., 2008; LO, 2011). A marca registrada da HSA é cefaleia intensa. Em crianças, a apresentação mais comum é cefaleia associada a náuseas e/ou vômitos, sintomas descritos em mais de 50% dos casos (RIBAUPIERRE et al., 2008). Sinais meníngeos, febre baixa e leucocitose podem estar presentes e devem ser distinguidos de infecção. As crises epiléticas estão presentes em 15% a 30% dos casos de AVCh em crianças (LO, 2011).

A TC de crânio pode revelar a HSA na fase aguda na maioria dos pacientes, mas, durante os primeiros dias, a detecção do sangue fica mais difícil. Outro método diagnóstico é através da punção lombar, que revela líquido xantocrômico e sanguinolento, que não apresenta clareamento durante a coleta. Além disso, a glicorraquia pode estar diminuída. O padrão ouro para investigação de hemorragia subaracnoide na infância continua sendo a angiografia convencional, definindo a etiologia em até 97% dos casos (AL JARALLAH et al., 2000). Na fase aguda, a angiografia pode não revelar a causa do sangramento, pois o vasoespasm, trombose ou hemorragia do território vascular acometido resulta em falha diagnóstica.

As manifestações clínicas da TSV são inespecíficas, podem ser súbitas, e podem estar sobrepostas à apresentação clínica de condições predisponentes, como infecção e desidratação (DLAMINI et al., 2010). Ao contrário do AVCi, sinais neurológicos inespecíficos e crises

epilépticas são mais comuns que os sinais focais. As manifestações clínicas incluem crises epiléticas, alteração do nível de consciência e encefalopatia, déficits neurológicos focais (paralisia de nervos cranianos, hemiparesia, hemiparestesia), e sintomas neurológicos gerais como cefaleia, náuseas, vômitos e letargia (DEVEBER et al., 2001; CARVALHO et al., 2001; SÉBIRE et al., 2005). A maioria destes sintomas pode ocorrer em qualquer idade, mas as crises epiléticas são mais comuns no período neonatal (71% *versus* 48%), e os sinais focais, em crianças mais velhas (DEVEBER et al., 2001).

A RNM de encéfalo com venografia é o método de escolha para o diagnóstico da TSV devido à ausência de radiação e à capacidade de visualizar tanto a ausência de fluxo quanto a presença de trombo, a progressão do coágulo e sua resolução e a presença de lesões parenquimatosas associadas (DEVEBER et al., 2001; DLAMINI et al., 2010). Lanni et al. (2011) sugerem, baseados na literatura e na sua própria pesquisa, que, em crianças cooperativas, nas comatosas ou em pacientes em anestesia geral, a RNM deve ser o exame inicial de escolha, oferecendo um conjunto completo de informações diagnósticas. Nos casos em que não há RNM disponível ou em crianças que não colaboram, recomenda-se fazer uma TC como passo inicial, seguido de RNM assim que possível. Na impossibilidade de realização da RNM, como nos casos de RN e lactentes instáveis, em ventilação mecânica (VM), que possuem fontanela aberta, o ultrassom transfontanelar com doppler é uma alternativa barata e não invasiva de rastrear e monitorar o curso da TSV. A angiografia convencional é raramente usada e deve ser realizada quando as outras técnicas citadas anteriormente são incapazes de confirmar o diagnóstico, ou antes de uma intervenção intravascular. Os sinais que sugerem a presença de TSV incluem presença de veias colaterais alargadas, esvaziamento venoso lentificado, fluxo reverso e veias corticais anormais (KIRTON, DEVEBER, 2012).

O diagnóstico de AVC em crianças ainda é um desafio para pediatras e neurologistas infantis. A baixa incidência, a escassez de informação sobre a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica do AVC em crianças, apresentações neurológicas confundidoras, diagnóstico diferencial complexo, dificuldade de acesso à neuroimagem, falta de conhecimento dos pediatras da atenção básica e da população em geral sobre as doenças cerebrovasculares na infância, contribuem para o atraso no diagnóstico. O diagnóstico de AVC na infância geralmente é tardio e raramente é feito nas primeiras 6 horas do início dos sintomas, a não ser que ocorra hemorragia, quando os sintomas são mais dramáticos (GABIS et al., 2002; SRINIVASAN et al., 2009).

2.1.5. Prognóstico

Estudos recentes sobre prognóstico têm discordado da ideia de recuperação favorável das crianças após um AVC, mostrando altos índices de morbimortalidade: 10% morrem, 20% têm AVCs subsequentes e 70% têm crises epiléticas ou outros déficits neurológicos (DEVEBER et al., 2000; GANESAN et al., 2000; AMLIE-LEFOND et al., 2008). Alterações na fala, déficit cognitivo e problemas comportamentais são descritos em até metade dos pacientes com AVCi perinatal (GOLOMB et al., 2001). Um estudo realizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, que acompanhou 91 crianças com diagnóstico de AVCi por pelo menos 12 meses, também mostrou um alto índice de morbidade: 40,6% desenvolveram epilepsia, 66,6% déficit cognitivo, 63,3% alteração na linguagem e 29,9% alteração comportamental (RANZAN, 2008).

Um estudo publicado em 2010 por Wanigasinghe et al., que acompanhou crianças com paralisia cerebral hemiplégica secundária ao AVCi, mostrou que 54% dos pacientes desenvolveram epilepsia durante os anos de *follow-up* e estimou a incidência cumulativa de epilepsia em 55% aos 10 anos de idade. Em um estudo anterior, realizado com crianças com

paralisia cerebral hemiplégica de diferentes etiologias, foram diagnosticadas 39% das crianças com epilepsia (PANTELADIS et al., 2002). Essa diferença sugere que a epilepsia possa ser mais comum em crianças com hemiplegia secundária ao AVCi.

Na série de casos relatada por Al Jarallah et al. (2000), que analisaram retrospectivamente os achados clínicos e radiológicos de crianças com hemorragia intraparenquimatosa não traumática, 50% das crianças tiveram desfecho neurológico normal, 9% morreram e o restante evoluiu com seqüela neurológica (hemiparesia em 25%, afasia em 7%, crises epilépticas em 10% e hidrocefalia em 5%). Outro estudo retrospectivo (BLOM et al., 2003) encontrou um alto índice de mortalidade: apenas 36 (65%) de 56 pacientes com AVCh sobreviveram durante o período de acompanhamento. A hemiparesia foi a seqüela mais encontrada (36%), seguido de déficit cognitivo (23%). Apenas um quarto dos pacientes não apresentavam nenhuma seqüela motora ou cognitiva após uma média de 10 anos de acompanhamento e a maioria relatou baixa autoestima e problemas comportamentais e emocionais.

Conforme um estudo de coorte prospectivo de base populacional, que incluiu 160 crianças com TSV acompanhadas pelo Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry (tempo médio de acompanhamento de 1,6 anos), 54% das crianças eram normais, 38% apresentavam déficit neurológico, 20% tinham crises epilépticas e houve 9% de mortalidade (DEVEBER et al., 2001). Preditores de mau prognóstico incluíram presença de infartos venosos ou crises epilépticas.

2.2. EPILEPSIA NA INFÂNCIA

2.2.1. Definições

As epilepsias são um conjunto heterogêneo de síndromes e condições neurológicas caracterizadas por atividade paroxística recorrente e não provocada. A epilepsia é uma condição distinta das crises epiléticas que ocorrem somente em associação com doenças agudas do sistema nervoso central (SNC), e não inclui crises únicas ou convulsão febril. Portanto, a epilepsia é definida como duas ou mais crises epiléticas não provocadas, separadas por um intervalo de tempo maior que 24 horas, em crianças com mais de um mês de idade (COMISSION, 1993). Crise epilética é definida como a manifestação excessiva e/ou hipersíncrona resultante da atividade epilética, usualmente autolimitada, de neurônios cerebrais (YACUBIAN, 2002).

Em 2005, a ILAE (*International League Against Epilepsy*) publicou uma nova proposta para definição de epilepsia: distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição permanente em gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição, requerendo a ocorrência de, pelo menos, uma crise epilética. A nova definição também não requer a necessidade de que as crises sejam não provocadas. Ou seja, epilepsia seria definida pela presença de, pelo menos, uma crise epilética, provocada ou não, associada a uma alteração permanente no cérebro capaz de gerar novas crises (FISHER et al., 2005).

2.2.2. Epidemiologia

A incidência e prevalência de epilepsia entre crianças já foram estimadas em várias populações e variam bastante devido às diferentes metodologias utilizadas nos estudos, região geográfica e definições de caso. As taxas de incidência média anual por 100.000 crianças com

crises recorrentes e não provocadas variou de 41 (CAMFIELD et al., 1996) a 82,3 (BLOM et al., 1978). Estudos mostrando taxas maiores incluíram crises únicas e crises agudas sintomáticas (COWAN, 2002). Quando se considera somente crianças no primeiro ano de vida, a incidência é de cerca de 120 em 100.000, atinge um platô de 46 em 100.000 entre 1 e 10 anos e reduz para 21 em 100.000 entre 11 e 15 anos (CAMFIELD et al., 1996). Em relação à prevalência, estima-se que a epilepsia afete aproximadamente 0,5 a 1% das crianças de 0-16 anos (SHINNAR, PELLOCK, 2002). Um estudo transversal, realizado na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, indicou uma prevalência cumulativa de epilepsia de 36,8/1000 (FERNANDES et al, 1992).

Alguns estudos que vêm medindo a incidência de epilepsia dentro da mesma população, em diferentes pontos, ao longo do tempo, apontam que a incidência de epilepsia pode estar diminuindo na população pediátrica (HAUSER et al., 1993; SIDENVALL et al., 1993; COCKERELL et al., 1995). As razões para essa queda ainda são incertas, mas há várias possíveis explicações: os distúrbios paroxísticos não epiléticos podem ter sido diagnosticados previamente como crises epiléticas e, com os avanços na tecnologia da neuroimagem e eletroencefalograma, houve mais precisão no diagnóstico; tratamento mais agressivo de crises únicas com drogas antiepiléticas (DAE), excluindo as crianças tratadas que não tiveram recorrência; diminuição da exposição a fatores de risco para epilepsia (vacinação para *H. influenzae*, uso de capacete e cinto de segurança, melhora dos cuidados pré-natais) (COWAN, 2002).

2.2.3. Etiologia e fatores de risco

A etiologia da epilepsia pode ser classificada como sintomática, quando há uma lesão cerebral identificável ou a presença de encefalopatia estática; criptogênica, quando as crises ocorrem sem uma anormalidade identificável associada com risco aumentado de epilepsia; ou

idiopática, reservada a um contexto de epilepsia idade-dependente de origem presumivelmente genética (SHINNAR, PELLOCK, 2002).

Na população geral, independente da faixa etária, em dois terços dos novos casos de epilepsia não se identificam antecedentes. A doença cerebrovascular é o antecedente mais comumente identificado, responsável por 11% dos casos. Déficits neurológicos neonatais, retardo mental e/ou paralisia cerebral são a segunda maior causa pré-existente encontrada, observada em 8% dos casos (HAUSER et al., 1993). Em crianças e adolescentes, a epilepsia é idiopática em cerca de 70% dos casos, relacionada a fatores perinatais em 7%, trauma em 4%, infecção do SNC em 3% e fatores congênitos em 3% (COWAN et al., 1989).

Os fatores que têm sido, consistentemente, associados com aumento do risco para epilepsia em crianças incluem: malformações congênitas e distúrbios metabólicos, convulsão febril, crises neonatais, traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado a grave, infecções do sistema nervoso central (SNC), história familiar de crises febris ou afebris (COWAN, 2002).

2.2.4. Epileptogênese no cérebro em desenvolvimento

Há várias diferenças clínicas entre as crises epiléticas no cérebro imaturo quando comparadas àquelas do cérebro adulto. Recém-nascidos e lactentes são mais suscetíveis a crises epiléticas que adultos, têm diferentes crises e respostas às DAE. Estas variações clínicas estão relacionadas a diferenças maturacionais nos mecanismos celulares e moleculares da epilepsia (ACHARYA, 2002).

Vários fatores podem ser responsáveis pelo aumento da excitabilidade no cérebro imaturo. Estudos em animais mostram que o período pós-natal precoce representa uma janela no desenvolvimento com sinaptogênese em curso e plasticidade neuronal aumentada. O estabelecimento tardio da inibição sináptica mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA)

contribui para a maior suscetibilidade a crises do cérebro imaturo. Enquanto o hipocampo e o neocórtex entram no período crítico de suscetibilidade aumentada para crises, sistemas GABA inibitórios amadurecem rapidamente. Nesse momento, o bloqueio dos receptores GABA tipo A produz descargas epileptiformes intensas. No hipocampo, o crescimento exuberante simultâneo de colaterais axonais excitatórias e sinapses surgem para desempenhar um papel na geração destas crises. À medida que o hipocampo amadurece, estes axônios são remodelados e cerca de 50% das ramificações dendríticas são podadas, correspondendo à fase de diminuição da suscetibilidade às crises que caracteriza a idade adulta (SWANN et al., 1999).

2.2.5. Prognóstico e recorrência

Em crianças, o risco de recorrência após uma primeira crise epiléptica não provocada é de cerca de 40% (SHINNAR et al., 1990), variando de 40 a 51,4% (BERG, SHINNAR, 1991; WINCKLER, ROTTA, 2004). Já o risco de recorrência após uma segunda crise é de cerca de 70% (HAUSER et al., 1998). A etiologia sintomática e o intervalo menor que 6 meses entre a primeira e a segunda crise estão relacionados com risco aumentado de uma terceira crise (SHINNAR et al., 2000). Os preditores significativos de recorrência são etiologia (primeira crise sintomática), presença de alteração eletroencefalográfica e tipo de crise (crises parciais) (SHINNAR et al., 1990; WINCKLER, ROTTA, 2004). Destes fatores, a etiologia é o preditor mais importante de múltiplas crises e do prognóstico a longo prazo (SHINNAR et al., 2000). A maioria das recorrências ocorre precocemente, com aproximadamente 50% aparecendo nos primeiros 6 meses após a crise inicial e cerca de 80% nos primeiros 2 anos após a primeira crise (SHINNAR et al., 1996).

O prognóstico das crianças com epilepsia sintomática é pior quando comparado às aquelas com epilepsia idiopática ou criptogênica, quando se trata de remissão. Mas apesar

disso, 50% dos pacientes com epilepsia sintomática em remissão com uso de DAE, permanecem livres de crise após retirada da medicação (SHINNAR, PELLOCK, 2002).

Há uma taxa de mortalidade aumentada associada com epilepsia de início na infância, mas o maior risco está relacionado com epilepsia refratária e crises sintomáticas. Em crianças neurologicamente normais e com epilepsia criptogênica ou idiopática em remissão, a taxa de mortalidade não está substancialmente aumentada em relação à população em geral (SILLANPÄÄ et al., 1998).

Apesar do prognóstico favorável em relação à remissão de crises, a ocorrência de crises na infância parece ter um impacto adverso a longo prazo na educação, emprego, casamento e fertilidade. Isto é observado mesmo quando se comparam pacientes com epilepsia idiopática em remissão e sem medicação, grupo com expectativa de desfechos mais favoráveis (SILLANPÄÄ et al., 1998). As razões não são claras, mas as limitações acadêmicas e sociais podem ser atribuídas às medicações, à doença subjacente e à percepção inadequada do público sobre epilepsia (SHINNAR, PELLOCK, 2002).

2.3. CRISES EPILÉPTICAS E EPILEPSIA PÓS-AVC

2.3.1. Definições

As crises epiléticas podem ser classificadas, quanto ao tempo, em precoces e tardias. Conforme revisão da literatura, não há definições uniformes quanto a essa classificação. Crises precoces foram definidas como ocorrendo dentro das primeiras 24 a 48 horas do ictus (SHINTON et al., 1988; ARBOIX et al., 1997; BURN et al., 1997), 1 semana (SO et al., 1996; LABOVITZ et al., 2001; LAMY et al., 2003), 2 semanas (REITH et al., 1997; BLADIN et al., 2000) ou 1 mês (GUPTA et al., 1988) após o AVC. Ao contrário, crises tardias foram mais homogeneamente definidas como ocorrendo pelo menos 2 semanas após o AVC (COCITO et al., 1982; GUPTA et al., 1988; BLADIN et al., 2000).

De acordo com as diretrizes desenvolvidas pela ILAE, a epilepsia pós-AVC é definida como duas ou mais crises epiléticas não provocadas ocorrendo pelo menos uma semana após o AVC (COMISSION, 1993).

2.3.2. Epidemiologia

A epilepsia e o AVC são as duas doenças neurológicas mais comuns (BLUME, 2003) na população em geral e o AVC é a causa mais comum de crises epiléticas em idosos (LÜHDORF et al., 1986).

As crises epiléticas no início do AVC são relativamente frequentes em crianças em comparação com adultos, provavelmente devido à maior susceptibilidade do cérebro em desenvolvimento, onde a combinação de maior excitação e menor inibição aumenta o risco de crises (HOLMES, 1997).

A incidência de crises precoces em pacientes adultos que sofreram um evento vascular cerebral varia de 2% a 6,3% (SHINTON et al., 1988; LO et al., 1994; SO et al., 1996; BURN

et al., 1997; LABOVITZ et al., 2001; LAMY et al., 2003; SZAFLARSKI et al., 2008; BEGHI et al., 2011), dependendo do tempo utilizado como definição, e a taxa de epilepsia pós-AVC isquêmico em adultos é de aproximadamente 2% a 4% (CAMILO, GOLDSTEIN, 2004), mas esta taxa parece ser bem maior em crianças.

No *Oxfordshire Community Stroke Project*, onde foram incluídos pacientes de todas as idades (média de 72,2 anos), foi encontrado um risco cumulativo de apresentar crises após o AVC de 5,7% no primeiro ano e de 11,5% dentro de 5 anos (BURN et al., 1997). Outro estudo de base populacional que também incluiu adultos e crianças mostrou um risco cumulativo de 7% de apresentar crises tardias até o quarto ano (SO et al., 1996).

Há poucos estudos sobre as manifestações epiléticas após AVC em crianças. Nos poucos estudos que avaliaram especificamente as manifestações epiléticas das doenças cerebrovasculares na infância, foi encontrada uma taxa de 22 a 58% de crises epiléticas precoces, variação decorrente da idade de inclusão no estudo (com ou sem período neonatal), tipo de AVC e intervalo de tempo considerado na classificação de precoce (YANG et al., 1995; MONTENEGRO et al., 1999; RANZAN, ROTTA, 2004; CHADEHUMBE et al., 2009; LEE et al., 2009; ABEND et al., 2011; SINGH et al., 2012).

Dois estudos de base populacional, que avaliaram separadamente adultos e crianças da mesma cidade (*Greater Cincinnati/Northern Kentucky*), encontraram uma incidência de crises epiléticas nas primeiras 24 horas do AVC de 3,1% em adultos (incidência de 2,4% no AVCi e 8,4% no AVCh), enquanto essa taxa foi de 58% nas crianças de 0-18 anos, sem diferenças significativas entre os tipos de AVC. Comparado a adultos, o risco relativo para crise epilética na fase aguda do AVC em crianças foi de 18 (SZAFLARSKI et al., 2008; CHADEHUMBE et al., 2009).

Yang et al. (1995), em um estudo retrospectivo de 73 crianças menores de 17 anos com hemiplegia aguda secundária ao AVC, avaliaram a incidência de crises epiléticas e seu risco de recorrência após o AVC. Foram excluídas crianças com AVC neonatal, e aqueles secundários a trauma, infecção ou doença oncológica. O tempo de acompanhamento variou de 12 a 156 meses (média de 43,5 meses). Trinta e seis pacientes (49,3%) tiveram pelo menos uma crise epilética e 21 pacientes (28,8%) apresentaram crises recorrentes.

A taxa de crises precoces e de epilepsia é ainda maior quando a faixa etária limita-se ao período neonatal. Golomb et al. (2007), em um estudo retrospectivo de 64 crianças com AVC perinatal, encontraram que 75% das crianças apresentaram crises convulsivas e 67% desenvolveram epilepsia após os 6 meses de idade. Wanigasinghe et al. (2010), em um estudo de base populacional realizado no estado de Victoria, Austrália, avaliaram crianças e adolescentes de 4 a 20 anos com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplégica unilateral ou bilateral com insulto isquêmico ocorrido no período neonatal. Dos 73 indivíduos incluídos no estudo, 54% desenvolveram epilepsia durante os anos de acompanhamento. Quatorze crianças (41%) desenvolveram epilepsia no primeiro ano de vida, 12 entre 1 e 5 anos, e 8 entre 8 e 13 anos. A incidência cumulativa de epilepsia foi de 55% aos 10 anos de idade e aumentou discretamente nos 10 anos seguintes.

2.3.3. Fisiopatologia

As lesões cerebrais são geralmente seguidas por um período de latência de duração variável antes do aparecimento de crises recorrentes, ou seja, de epilepsia. Esse período de latência é caracterizado por várias alterações bioquímicas e morfológicas no cérebro, incluindo necrose neuronal, apoptose, sinaptogênese, alterações na expressão gênica, e crescimento axonal (HERMAN et al., 2002).

As crises precoces são resultado de uma disfunção bioquímica celular gerando um tecido eletricamente irritável. A isquemia aguda leva a um aumento da concentração de glutamato extracelular, um neurotransmissor excitatório que dará lugar a um dano neuronal secundário, aumentando a lesão isquêmica do ictus. Assim, podem ocorrer descargas epileptiformes recorrentes em neurônios sobreviventes expostos ao glutamato (SUN et al., 2001).

Por outro lado, as crises tardias são causadas devido à gliose e formação de tecido cicatricial meningocerebral. Alterações nas propriedades da membrana, deafferentação, perda neuronal seletiva e circulação colateral podem resultar em hiperexcitabilidade e sincronia neuronal suficientes para causar crises (CAMILO, GOLDSTEIN, 2004).

2.3.4. Fatores de risco

Pacientes que tiveram AVCh apresentam maior risco de crises pós-AVC que pacientes com infarto cerebral (BURN et al., 1997; BLADIN et al., 2000). Mas há trabalhos que não encontraram diferenças significativas entre os tipos de AVC (SHINTON et al., 1988).

A localização cortical é o fator de risco mais bem caracterizado para crises precoces após AVC, apoiado por estudos de diversos delineamentos (SO et al., 1996; BURN et al., 1997; ARBOIX et al., 1997; BLADIN et al., 2000; LAMY et al., 2003). A associação da localização cortical com crises tardias também foi encontrada em alguns estudos (BLADIN et al., 2000; LAMY et al., 2003).

Vários estudos apontam as crises tardias como preditores de recorrência, ou seja, de epilepsia pós-AVC (YANG et al., 1995; BERGES et al., 2000; BLADIN et al., 2000). Bladin et al. (2000), em um estudo prospectivo multicêntrico, descreveram a ocorrência de crises tardias como fator de risco independente para epilepsia após AVCi (*hazard ratio* [HR] 12,37;

95% IC, 4,74-32,32; $p < 0,001$), não encontrando a mesma associação em pacientes com AVCh.

So et al. (1996), em um estudo de base populacional, após realização de uma análise multivariada, mostraram que a ocorrência de crises precoces e a recorrência de AVC foram os únicos fatores que aumentaram, significativamente, o risco de desenvolver crises tardias e epilepsia. Quando comparados a pacientes sem crises precoces, os indivíduos com crise precoce tiveram risco oito vezes maior de apresentar crises tardias e dezesseis vezes maior de desenvolver epilepsia.

Um estudo de base populacional (REITH et al., 1997) e um estudo prospectivo multicêntrico (BLADIN et al., 2000) relataram que a gravidade do AVC estava associada com o aparecimento de crises epiléticas após AVCi. Mas uma análise multivariável em um estudo subsequente, após ajustar para localização e subtipo de AVC, não encontrou associação entre gravidade do AVC e crises precoces (LABOVITZ et al., 2001).

Poucos estudos foram realizados na população pediátrica com o objetivo de avaliar preditores de epilepsia pós-AVC na infância e todos eles são estudos retrospectivos. Yang et al. (1995) encontraram que as crises recorrentes desenvolveram-se mais frequentemente entre as crianças com início tardio das crises ($p < 0,05$) e com envolvimento cortical ($p < 0,01$). Dos 56 pacientes que sofreram infarto cerebral, 51,6% com envolvimento cortical e 4% sem envolvimento cortical desenvolveram crises recorrentes. As crises de início tardio também foram apontadas como fator de risco para o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC ($p = 0,007$) por Lee et al. (2009). Ao contrário do achado descrito por Lee et al. (2009), um estudo publicado recentemente por Singh et al. (2012) sugere que o desenvolvimento de epilepsia é mais provável de ocorrer em crianças que experienciaram crise nas primeiras 24 horas do AVC, mas o período de acompanhamento restringiu-se a 6 meses nesse trabalho.

2.3.5. Prognóstico

A gravidade do AVC é o principal determinante de prognóstico em pacientes com doenças cerebrovasculares, mas se as crises epiléticas em si pioram o prognóstico desses pacientes ainda é incerto (CAMILO, GOLDSTEIN, 2004). É possível que crises precoces na área de penumbra sejam prejudiciais devido ao estresse metabólico adicional que elas podem causar a um tecido vulnerável (REITH et al., 1997).

Vários estudos relacionaram uma maior taxa de mortalidade em pacientes com AVC que apresentaram crises precoces em relação aos que não as tiveram, em diferentes pontos no tempo, variando de 48 horas a um ano após o AVC (SHINTON et al., 1988; BLADIN et al., 2000; VERNINO et al., 2003). Porém, esses estudos apresentaram falhas metodológicas, como, por exemplo, os efeitos da localização e gravidade do AVC não foram controlados. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar o prognóstico destes pacientes.

2.3.6. Tratamento

Apesar de haver recomendações bem estabelecidas para o tratamento e manejo do AVC em adultos e crianças, faltam diretrizes para a eficácia e utilidade de DAEs profiláticas. A administração de DAEs no AVCh é frequentemente recomendada, mas essa conduta é extrapolada da literatura sobre trauma em adultos (ADAMS et al., 2007).

Os dilemas reais dos clínicos são quanto ao início do tratamento após uma crise isolada e que DAE usar após uma crise única ou crises recorrentes. A decisão de iniciar o tratamento com DAE após a primeira ou segunda crise epilética deve ser individualizada, baseada no impacto funcional da primeira crise e preferência do paciente ou familiar. Vários achados sugerem que a maioria das DAE de primeira geração, especialmente a fenitoína, não é a melhor escolha para pacientes com AVC devido ao seu impacto potencialmente prejudicial na recuperação funcional e na saúde óssea, devido ao perfil farmacocinético ruim e

interação com anticoagulantes e salicilatos, e sua pouca tolerabilidade. Entre as DAEs da nova geração que não interagem com anticoagulantes ou agentes antiplaquetários, a lamotrigina e a gabapentina são as únicas drogas que provaram ser mais efetivas que a carbamazepina de liberação rápida em pacientes idosos, com nível A de evidência para essa indicação, e representam a terapia de primeira linha para crises e epilepsia pós-AVC em pacientes idosos e jovens em uso de anticoagulantes. Entretanto, a carbamazepina de liberação lenta em baixas doses é uma opção razoável e mais barata para pacientes com saúde óssea adequada (RYVLIN et al., 2006).

3. JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

O AVC, por tratar-se de doença rara na infância, e pouco estudada, tem muitas vezes etiologia e evolução obscuras. O aumento do número de casos de AVC na infância pode ser consequência do subdiagnóstico dessa doença no passado, devido à lacuna de pesquisas sobre o tema. O fato do cérebro em desenvolvimento ser mais susceptível a manifestações epilépticas e a escassez de trabalhos nesta área levam à necessidade de novos estudos para melhor compreensão do tema, definindo fatores de risco relacionados à epilepsia pós-AVC em crianças para fins prognósticos e terapêuticos.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

- Identificar os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC em crianças.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência da epilepsia após um AVC na população estudada;
- Correlacionar a ocorrência de crises epilépticas com a localização anatômica do AVC (cortical ou subcortical);
- Correlacionar o tempo de ocorrência das crises epilépticas, precoces ou tardias, com o desenvolvimento de epilepsia;
- Correlacionar a ocorrência de crises epilépticas com o hemisfério acometido;
- Correlacionar a idade de ocorrência da injúria vascular com o desenvolvimento de epilepsia.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo. Os fatores em estudo foram as características do acidente vascular cerebral e o desfecho clínico, a epilepsia pós-AVC.

5.2. POPULAÇÃO

A população em estudo foi composta por crianças de 0 a 18 anos que faziam acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da Infância do HCPA.

5.3. AMOSTRA

Tratando-se de um estudo de coorte retrospectivo, onde foram avaliados os dados de todos os pacientes em acompanhamento no Ambulatório de DCV, não foi feito cálculo de tamanho da amostra.

5.4. VARIÁVEIS

- Idade
- Idade no momento do evento vascular
- Sexo
- Tipo de AVC (isquêmico, hemorrágico ou trombose de seio venoso)
- Localização do AVC (cortical, subcortical, córtico-subcortical ou outros)

- Hemisfério acometido (direito, esquerdo ou bilateral)
- Tempo de início das crises epilépticas (precoce ou tardio): foi avaliado o tempo entre o AVC e a primeira crise, classificando-as em precoce (ocorridas até uma semana do AVC) ou tardia (após uma semana do AVC), conforme classificação da *Comission on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy*.
- Diagnóstico de epilepsia: definida conforme a *International League Against Epilepsy* (ILAE), ou seja, presença de duas ou mais crises epilépticas ocorrendo pelo menos uma semana após o AVC.

5.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com idade entre 0 e 18 anos com diagnóstico de AVC (isquêmico, hemorrágico ou trombose de seio venoso) confirmado através de exame de imagem (tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância nuclear magnética de encéfalo), que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do HCPA por, pelo menos, 6 meses.

5.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de epilepsia anterior ao AVC.

5.7. LOGÍSTICA

Em março de 2002, foi implantado um Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares no HCPA, coordenado pela Dra. Josiane Ranzan, inicialmente com fins de pesquisa e atualmente com fins assistenciais, onde são acompanhadas crianças com história de AVC.

Foi feita revisão dos prontuários de todas as crianças em acompanhamento neste ambulatório, pelo próprio pesquisador, durante o período de janeiro de 2010 a julho de 2010, que preencheram os critérios de inclusão, com um total de 65 crianças estudadas. As informações foram anotadas no protocolo de pesquisa (apêndice I). A localização do AVC e o hemisfério acometido foram avaliados através dos exames de imagem disponíveis (TC crânio e/ou RNM encéfalo), conforme laudo do radiologista. Foi considerada a definição da ILAE para epilepsia pós-AVC. Os dados foram tabulados no Programa Excel®.

Foi preenchido um Termo de Compromisso para Utilização de Dados, com o objetivo de preservar a privacidade dos pacientes cujos dados foram coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados no Programa Excel®. A análise dos resultados foi realizada sob a supervisão do GPPG do HCPA, que utilizou o Programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0, considerando estatisticamente significativa uma probabilidade de erro inferior a 5% ($p < 0,05$).

As variáveis categóricas, ou qualitativas, foram descritas através de frequência e percentual. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão, mediana, mínimo e máximo.

Foram utilizados dois tipos de análise: o teste Exato de Fisher para avaliar a associação entre os possíveis fatores de risco e o desfecho (epilepsia) e um modelo de regressão de Poisson com ajuste para variâncias robustas para estimar o risco, ajustando para possíveis fatores de confusão.

5.9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo pode ser classificado como de risco mínimo, já que foi realizado através da revisão de prontuários médicos. Conforme a Resolução Normativa 01/97 da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA, e de acordo as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, propostas pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), em 1993, os pesquisadores assinaram um Termo de Compromisso para Utilização de Dados, estando de acordo com a Diretriz 12: Salvaguardas à Confidencialidade, que prevê pesquisas limitadas a registros médicos.

Esta pesquisa foi submetida à avaliação da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do GPPG do HCPA e foi aprovada sob o número 09506.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abend NS, Beslow LA, Smith SE, Kessler SK, Vossough A, Mason S, et al. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood. *J Pediatr.* 2011;159:479-83.
2. Acharya JN. Recent advances in epileptogenesis. *Curr Sci.* 2002;82(6):679-88.
3. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association, Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007;38:1655-1711.
4. Agrawal N, Johnston C, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke.* 2009;40:3415-21.
5. Al Jarallah A, Al Rifai MT, Riela AR, et al. Nontraumatic brain hemorrhage in children: etiology and presentation. *J Child Neurol.* 2000;15:284-9.
6. Amlie-Lefond C, Sébire G, Fullerton HJ. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2008;7:425-35.
7. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Montserrat O, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke.* 1997;28:1590-4.

8. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77:1785-93.
9. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965-72.
10. Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Rumbach L. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol*. 2000;43:3-8.
11. Beslow LA, Licht DJ, Smith SE, Storm PB, Heuer GG, Zimmerman RA, et al. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: a prospective consecutive cohort study. *Stroke*. 2010;41:313-8.
12. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57:1617-22.
13. Blom I, De Schryver ELLM, Kappelle LJ, Rinkel GJE, Jennekens-Schinkel A, Peters ACB. Prognosis of haemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:233-9.
14. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia*. 1978;19(4):343-50.
15. Blume WT. Diagnosis and management of epilepsy. *CMAJ*. 2003;168(4):441-8.
16. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ*. 1997;315:1582-7.

17. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Wirrel E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37:19-23.
18. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:1-7.
19. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol*. 2001;16:574-80.
20. Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, Alwell K, Szaflarski JP, Broderick JP, et al. Seizures are common in the acute set of childhood stroke – a population-based study. *J Child Neurol*. 2009;24(1):9-12.
21. Cocito L, Favale E, Reni L. Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease. *Stroke*. 1982;13:189–95.
22. Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DMG, Sander JWA, Shorvon SD. Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:570-6.
23. Commission on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592-6.
24. Cowan LD, Bodensteiner JB et al. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 1989;30(1):94-106.
25. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:171-81.

26. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001;345:417-23.
27. deVeber G, MacGregor D, Curtis R and Mayank S. Neurological outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol.* 2000;15:316-24.
28. deVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol.* 2002;15:133-8.
29. Dlamini N, Bilinghurst L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(3-5):511-27.
30. Fan HC, Hu CF, Juan CJ, Chen SJ. Current proceedings of childhood stroke. *Stroke Res Treat.* 2011;7:1-10.
31. Fernandes JG, Schmidt MI, Tozzi S et al. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia* 1992;33(Suppl 3):S132-3.
32. Fisher RS, Boas WvE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel JJ. Epileptic syndromes and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau on Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46(4):470-2.
33. Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, Smith WS, Johnston SC. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology.* 2002;59:34-9.
34. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology.* 2003;61:189-94.

35. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol.* 1996;40:216-26.
36. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time Lag to Diagnosis of Stroke in Children. *Pediatrics.* 2002;110:924-8.
37. 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.
38. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(11):1343-8.
39. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, deVeber G; for the International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the International Pediatric Stroke Study. *Stroke.* 2009;40:52-7.
40. Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, Johnson CS, Williams LS. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr.* 2007;151: 409-13.
41. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, deVeber GA. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcome. *Ann Neurol.* 2001;50:163-8.
42. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke.* 1988;19:1477-81.

43. Hauser WA, Annegers JF et al. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-68.
44. Hauser WA, Rich SS et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998;338:429-34.
45. Heller C, Heinecke A, Junker R. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003;108:1362-7.
46. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002; 59(9 Suppl 5): S21-6.
47. Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: Lessons from laboratory and clinics. *Epilepsia*. 1997;38(1):12-30.
48. Kirton A, deVeber G. Cerebrovascular disease in children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. *Pediatric Neurology: Principles & Practice*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1395-1436.
49. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57:200–6.
50. Lamy C, Domingo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, Mas JL. Early and late seizures after cryptogenic stroke in young adults. *Neurology*. 2003; 60: 400–4.
51. Lanni G, Catalucci A, Conti L, Di Sibio A, Paonessa A, Gallucci M. Pediatric stroke: Clinical and radiological approach. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:172168.
52. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA*. 2005; 293:723-9.

53. Lee JC, Lin KL, Wang HS, et al. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev.* 2009;31:294-9.
54. Lo WD, Lee J, Rusin J, Perkins E, Roach S. Intracranial hemorrhage in children: an evolving spectrum. *Arch Neurol.* 2008;65(12):1629-33.
55. Lo WD. Childhood hemorrhagic stroke: an important but understudied problem. *J Child Neurol.* 2011;26(9):1174-85.
56. Lo YK, Yiu CH, Hu HH, Su MS, Laeuchli SC. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand.* 1994;90:83-5.
57. Lühdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia* 1986;27(4):458-63.
58. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics.* 2002;109:116-23.
59. Miniño AM, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2008. *Nati Vital Stat Rep.* 2010;59(2):1-52.
60. Montenegro MA, Guerreiro MM, Scotoni AE, Tresoldi AT, Moura-Ribeiro MVL. Doença cerebrovascular na infância: I. Manifestações epilépticas. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(3a):587-93.
61. Panteliadis C, Jacobi G, Covanis A, Tzitiridou M, Kotzaeridou U, Arsos G, et al. Epilepsy in children with congenital hemiplegia: correlation between clinical, EEG and neuroimaging findings. *Epileptic Disord.* 2002;4:251-5.

62. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2009;40:1032-7.
63. Ranzan J, Rotta NT. Ischemic stroke in children: a study of associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3a):618-25.
64. Ranzan J. Seguimento de recém-nascidos, crianças e adolescentes com acidente vascular cerebral isquêmico. 217 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, 2008.
65. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1997;28:1585-9.
66. Ribaupierre S, Rilliet B, Cotting J, Regli L. A 10-year experience in paediatric spontaneous cerebral haemorrhage: which children with headache need more than a clinical examination? *Swiss Med Wkly*. 2008;138(5-6):59-69.
67. 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.
68. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology*. 2006; 67(12 Suppl 4):S3-9.
69. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128:477-89.

70. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN. Mimicks of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics*. 2006;118(2):704-9.
71. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98:216-25.
72. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990;85(6):1076-85.
73. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol*. 2000;48:140-7.
74. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol*. 2002;17:S4-17.
75. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:273-6.
76. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr*. 1993;82(1):60-5.
77. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998;338:1715-22.

78. Singh RK, Zecavati N, Singh J, Kaulas H, Nelson HB, Dean NP, et al. Seizures in acute childhood stroke. *J Pediatr*. 2012;160:291-6.
79. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46:350-5.
80. Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor S, deVeber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:1120-2.
81. Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay MT. Delayed recognition of initial stroke in children: Need for increased awareness. *Pediatrics*. 2009;124:e227-e234.
82. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. 1997;28(3):491-9.
83. Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke*. 2001;32:2344-50.
84. Swann JW, Pierson MG, Smith KL, Lee CL. Developmental neuroplasticity: roles in early life seizures and chronic epilepsy. *Adv neurol*. 1999;79:203-16.
85. Szarflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia*. 2008;49(6):975-81.
86. Vernino S, Brown RD, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population based study. *Stroke*. 2003;34:1828-32.

87. Wanigasinghe J, Reid SM, Mackay M, Reddihough DS, Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:1021-7.
88. Winckler MIB, Rotta NT. Clinical and electroencephalographic follow-up after a first unprovoked seizure. *Pediatr Neurol* 2004;30:201-6.
89. Yacubian EMT. Proposta de classificação das crises e síndromes epiléticas. Correlação videoeletroencefalográfica. *Rev. Neurociências*. 2002;10(2):49-65.
90. Yang JS, Park YD, Hartlage PL. Seizures associated with stroke in childhood. *Pediatr Neurol*. 1995;12:136-8.

7. ARTIGO EM PORTUGUÊS

7. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Preditores de epilepsia em crianças com doenças cerebrovasculares

Norma Martins de Menezes Morais¹

Josiane Ranzan²

Rudimar dos Santos Riesgo³

1. Médica Neuropediatra, aluna da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
2. Médica Neuropediatra, preceptora da Residência Médica de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Chefe do Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da Infância do HCPA
3. Médico Neuropediatra, Professor Adjunto de Pediatria (UFRGS), chefe da Neuropediatria do HCPA

Departamento de Pediatria, Unidade de Neurologia Infantil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rudimar dos Santos Riesgo

Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-903

Porto Alegre, RS, Brasil

Fone: 55 (51) 9987-5545

E-mail: rriesgo@hcpa.ufrgs.br

Resumo

As doenças cerebrovasculares têm sido cada vez mais reconhecidas na infância e as crises epiléticas têm-se mostrado uma complicação comum dessa condição na população pediátrica, apesar de pouco estudadas. Sessenta e cinco crianças de 0 a 18 anos foram estudadas em um hospital terciário de Porto Alegre, Brasil, através de uma coleta retrospectiva de dados, com o objetivo de descrever o risco de crises epiléticas em crianças que sofreram um acidente vascular cerebral (AVC), detectar a prevalência de epilepsia nesta população e os fatores de risco associados com o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC. Quarenta e dois pacientes (64,6%) apresentaram crises epiléticas em algum momento do acompanhamento (35 na fase precoce e 7 na tardia), tendo a maioria (78,5%) ocorrido nas primeiras 24 horas. Dezenove crianças (29,2%) desenvolveram epilepsia pós-AVC. A epilepsia desenvolveu-se mais frequentemente em pacientes com início tardio das crises ($p=0,034$). Observou-se também associação significativa entre o envolvimento cortical e a presença de epilepsia ($p = 0,01$). Após ajuste pela regressão de Poisson, o risco de apresentar epilepsia foi de 2,4 em crianças com história de crises tardias (95% IC: 1,4-3,9; $p=0,001$) e de 3,7 em crianças com acometimento cortical (95% IC: 1,4-9,7; $p=0,009$).

Palavras-chave: epilepsia, infância, AVC, doenças cerebrovasculares, crises epiléticas

Introdução

As doenças cerebrovasculares na infância, com o avanço da tecnologia e melhoria dos exames de imagem, têm sido cada vez mais diagnosticadas e estudadas, com uma incidência anual de 2 a 13 por 100.000 crianças¹⁻³.

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma causa importante de epilepsia, principalmente em pacientes idosos⁴⁻⁶. Enquanto várias pesquisas têm sido realizadas em adultos e idosos sobre crises epilépticas associadas às doenças cerebrovasculares⁴⁻¹⁴, relativamente poucos trabalhos são identificados na população pediátrica.

A incidência de crises epilépticas pós-AVC tem-se mostrado alta em crianças. Em um estudo de base populacional, mais da metade das crianças que sofreram AVC apresentaram crise epiléptica como manifestação inicial¹⁵. Nos poucos estudos que avaliaram as manifestações epilépticas das doenças cerebrovasculares na infância, foi encontrada uma taxa de 22 a 58% de crises epilépticas precoces¹⁶⁻²¹, com crises podendo ocorrer com uma frequência 18 vezes maior que em adultos¹⁶, nas primeiras 24 horas do AVC.

Raros são os artigos publicados que avaliaram os fatores de risco envolvidos com o desenvolvimento de epilepsia nas doenças cerebrovasculares na infância^{19,22}. A proposta deste estudo é determinar a frequência de crises epilépticas e a prevalência de epilepsia pós-AVC na infância, assim como detectar os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC na faixa etária pediátrica.

Pacientes e Métodos

População e logística:

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes de 0 a 18 anos com diagnóstico de acidente vascular cerebral (AVC), confirmado através de exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética), que estavam em acompanhamento há pelo menos seis meses no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da Infância (DCV) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de epilepsia prévio ao AVC.

Foi feita revisão dos prontuários de todas as crianças em acompanhamento no ambulatório de DCV durante o período de janeiro de 2010 a julho de 2010, que preencheram os critérios de inclusão, totalizando 65 indivíduos.

Variáveis estudadas:

Foram avaliados dados epidemiológicos, como sexo e idade; idade no AVC; tempo de acompanhamento; variáveis relacionadas ao AVC, como tipo (isquêmico, hemorrágico ou trombose de seio venoso), localização (cortical, subcortical, córtico-subcortical ou outros) e hemisfério acometido (direito, esquerdo ou bilateral). Quanto às crises epiléticas, foi avaliado o tempo entre o AVC e a primeira crise, classificando-as em precoce (ocorridas até uma semana do AVC) ou tardia (após uma semana do AVC); e a presença de epilepsia, definida conforme a *International League Against Epilepsy* (ILAE), ou seja, presença de duas ou mais crises epiléticas ocorrendo pelo menos uma semana após o AVC²³.

Análise estatística:

Os cálculos estatísticos foram feitos através do Programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0 para Windows, considerando estatisticamente significativa uma probabilidade de erro inferior a 5% ($p < 0,05$). As variáveis categóricas, ou qualitativas, foram descritas através de frequência e percentual. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Foram realizados

dois tipos de análise: o teste Exato de Fisher para avaliar a associação entre os possíveis fatores de risco e o desfecho (epilepsia) e um modelo de regressão de Poisson com ajuste para variâncias robustas para estimar o risco, ajustando para possíveis fatores de confusão.

Considerações éticas

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número GPPG 09506.

Resultados

Sessenta e cinco pacientes preencheram os critérios de inclusão. A idade média dos pacientes no momento do AVC foi de $32,5 \pm 45,02$ meses, com mediana de 5 meses. Na maioria dos casos, o AVC ocorreu no primeiro ano de vida, chegando a 55,4% dos casos (n=36), sendo 27 (41,5%) no período perinatal. Em relação ao sexo, 38,4% eram meninos. A média do tempo de acompanhamento foi de 54,8 meses (6-144 meses). Dos 65 pacientes, 73,8% estavam em acompanhamento há mais de 2 anos.

Em relação ao tipo de AVC, 47 sofreram um AVC isquêmico (72,3%), 11 hemorrágico (16,9%) e 7 pacientes tiveram trombose de seio venoso (10,8%). A relação entre o tipo de AVC e as crises epiléticas encontra-se na tabela 1. Quanto à localização, 23 tinham acometimento exclusivamente subcortical (35,4%), 36 apresentavam envolvimento cortical (55,4%) e 6 deles (9,2%) eram de outras localizações, como fossa posterior. Em 21 pacientes (32,3%), o hemisfério acometido foi o direito, em 26 (40%) o esquerdo e em 18 (27,7%) o acometimento foi bilateral.

Quarenta e dois pacientes (64,6%) apresentaram crises em algum momento da doença, durante o acompanhamento. Destes, 35 (83,3%) tiveram crise epilética precoce, ou seja, na

primeira semana após o AVC, sendo a maioria (n=33) nas primeiras 24 horas. Dezenove crianças (29,2%) desenvolveram epilepsia pós-AVC. Das 35 crianças que apresentaram crise epiléptica precoce, 13 (37%) desenvolveram epilepsia; enquanto dos 7 pacientes com crise de início tardio, 6 (85,7%) desenvolveram epilepsia. Foi encontrada associação significativa entre o início tardio de crises e o desenvolvimento de epilepsia ($p=0,034$) (tabela 2). Nenhuma criança com menos de um ano de acompanhamento tinha diagnóstico de epilepsia; entre um e dois anos de acompanhamento, duas tinham diagnóstico; e após 2 anos, 17 crianças apresentavam epilepsia.

Dos 36 pacientes com envolvimento cortical, 19 apresentaram crise precoce, 5 crise tardia e 16 (44,4%) desenvolveram epilepsia. Por outro lado, dos 23 pacientes com acometimento exclusivamente subcortical, 12 apresentaram crise precoce, 2 crise tardia, mas somente 3 (13%) desenvolveram epilepsia. Observou-se associação significativa entre o envolvimento cortical e a presença de epilepsia ($p = 0,01$) (tabela 3). Dos 19 pacientes com diagnóstico de epilepsia, 16 (84,2%) tinham envolvimento cortical e somente 3 (15,8%) tinham acometimento exclusivamente subcortical. Em crianças com crises epilépticas pós-AVC, o risco relativo (RR) de desenvolver epilepsia após crise de início tardio é de 2,8 (95% IC: 1,8-4,3; $p<0,001$); e o RR de epilepsia devido ao acometimento cortical é de 4,6 (95% IC: 1,5-14; $p=0,008$). Após ajuste pela regressão múltipla de Poisson, o risco de apresentar epilepsia é de 2,4 em crianças com história de crises tardias (95% IC: 1,4-3,9; $p=0,001$) e de 3,7 em crianças com acometimento cortical (95% IC: 1,4-9,7; $p=0,009$).

Não houve associação entre a idade de ocorrência do AVC, quando separado o AVC perinatal do AVC na infância ($p=1,0$), o tipo de AVC ($p=0,45$) e o hemisfério acometido ($p=0,2$) com o desenvolvimento de epilepsia.

Discussão

A incidência de crises precoces em pacientes adultos que sofreram um evento vascular cerebral varia de 2% a 6,3%^{4-6,8-11}, dependendo do tempo utilizado como definição; e a taxa de epilepsia pós-AVC isquêmico em adultos é de aproximadamente 2% a 4%²⁴. Pacientes adultos que sofreram AVC têm uma incidência de 3,1% de crises agudas nas primeiras 24 horas após o AVC e um risco cumulativo de 11,5% de apresentar crises únicas ou recorrentes dentro de 5 anos após o AVC⁴.

Tais índices são bem maiores em crianças. Dois estudos de base populacional, que avaliaram separadamente adultos e crianças da mesma cidade (Greater Cincinnati/Northern Kentucky), encontraram uma incidência de crises epiléticas nas primeiras 24 horas do AVC de 3,1% em adultos, enquanto essa taxa foi de 58% nas crianças de 0-18 anos. Comparado a adultos, o risco relativo para crise epilética na fase aguda do AVC em crianças foi de 18^{6,16}.

Nos poucos estudos que avaliaram as manifestações epiléticas das doenças cerebrovasculares na infância, foi encontrada uma taxa de 22 a 58% de crises epiléticas precoces, variação decorrente da idade de inclusão no estudo (com ou sem período neonatal), tipo de AVC e intervalo de tempo considerado na classificação de precoce¹⁶⁻²¹. A taxa de crises precoces e de epilepsia é ainda maior quando a faixa etária limita-se ao período neonatal, mas nosso estudo não encontrou diferenças nessas taxas quando comparados os grupos (AVC perinatal vs AVC na infância). Golomb et al. (2007), em um estudo retrospectivo de 64 crianças com AVC perinatal, encontraram que 75% das crianças apresentaram crises convulsivas e 67% desenvolveram epilepsia após os 6 meses de idade²⁵. Wanigasinghe et al. (2010), em um estudo de base populacional realizado no estado de Victoria, Austrália, avaliaram crianças e adolescentes de 4 a 20 anos com diagnóstico de paralisia cerebral hemiplégica unilateral ou bilateral com insulto isquêmico ocorrido no

período neonatal. Dos 73 indivíduos incluídos no estudo, 54% desenvolveram epilepsia durante os anos de acompanhamento²².

No nosso estudo, 42 crianças (64,6%) apresentaram crises epiléticas durante o período de acompanhamento, entre precoces e tardias. Trinta e cinco (53,8%) das 65 crianças incluídas apresentaram crise precoce, ou seja, nos primeiros 7 dias após o AVC, mas na grande maioria (33 crianças) a crise ocorreu nas primeiras 24 horas. Dezenove crianças (29,2%) desenvolveram epilepsia pós-AVC, ou seja, apresentaram 2 ou mais crises não provocadas pelo menos uma semana após o AVC. Esses achados são semelhantes a um estudo retrospectivo com crianças menores de 17 anos, que encontrou uma taxa de 28,8% de recorrência de crises após AVC¹⁹.

A localização cortical é o fator de risco mais bem caracterizado para crises precoces após AVC, apoiado por estudos de diversos delineamentos^{4,7,9,11,12}. A associação da localização cortical com crises tardias também foi encontrada em alguns estudos¹¹. Poucas pesquisas foram realizadas na população pediátrica com o objetivo de avaliar preditores de epilepsia pós-AVC na infância e todos eles são estudos retrospectivos. Yang et al. (1995) encontraram que as crises recorrentes se desenvolveram mais frequentemente entre as crianças com envolvimento cortical que sofreram infarto cerebral ($p < 0,01$) e naquelas com início tardio das crises ($p < 0,05$)¹⁹. No nosso trabalho, dos 19 pacientes com diagnóstico de epilepsia, 16 (84,2%) tinham envolvimento cortical e somente 3 (15,8%) tinham acometimento exclusivamente subcortical. Observou-se associação significativa entre o envolvimento cortical nos vários subtipos de AVC e a presença de epilepsia ($p = 0,01$). Das 35 crianças que apresentaram crise epilética precoce, 13 (37%) desenvolveram epilepsia; enquanto dos 7 pacientes com crise de início tardio, 6 (85,7%) desenvolveram epilepsia. Também foi encontrada associação significativa entre o início tardio de crises e o desenvolvimento de

epilepsia ($p=0,034$). Lee et al. (2008) estudaram a associação de crises epiléticas e AVC isquêmico em um grupo de crianças de Taiwan e encontraram associação entre crises de início tardio ($p=0,007$) com o desenvolvimento de epilepsia e o acometimento cortical focal no eletroencefalograma (EEG) ($p=0,029$) com crises epiléticas tardias pós-AVC. Nesse estudo, 41,5% das crianças apresentaram crises pós-AVC, número inferior ao do nosso estudo, provavelmente por não ter incluído crianças com AVC perinatal¹⁷.

A raridade do AVC na infância torna difícil grandes amostras em um único centro de atendimento e há uma limitação inerente na coleta retrospectiva de dados, sendo os principais pontos fracos deste estudo. A amostra pode ter sido pequena para detectar outros preditores de epilepsia. O tempo de acompanhamento variou de 6 a 144 meses, e a maioria das crianças (89,5%) com diagnóstico de epilepsia tinha mais de 2 anos de acompanhamento, ou seja, a taxa de epilepsia pode ter sido subestimada devido ao pouco tempo de acompanhamento de alguns pacientes. Além disso, pacientes com melhor desfecho neurológico tendem a ser levados menos frequentemente para consultas de acompanhamento, ou seja, a taxa de epilepsia pode ser maior nessa coorte já que crianças com epilepsia tenderiam a frequentar mais assiduamente as consultas de acompanhamento. Como os pacientes deste estudo são provenientes de um único centro de atendimento, os achados podem não ser completamente representativos da população geral.

Apesar das limitações deste estudo, nossos achados corroboram o que já havia sido descrito na literatura. Em resumo, as crises epiléticas precoces foram um achado comum neste grupo de crianças com AVC de todos os subtipos e ocorreram mais frequentemente nas primeiras 24 horas da doença aguda. Nosso estudo também sugere que o aparecimento tardio de crises epiléticas e a presença de envolvimento cortical são fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC na infância. Contudo, mais estudos são necessários na

população pediátrica, prospectivos, multicêntricos, com maior amostra e tempo de acompanhamento mais prolongado, separando faixa etária e tipos de AVC. A compreensão da epidemiologia e dos fatores de risco da epilepsia pós-AVC na infância pode ajudar a definir os grupos de risco e a manejar precocemente a epileptogênese.

Agradecimentos

Agradecemos à Vânia Naomi Hirakata pela consultoria estatística.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse

Financiamento

Os autores não receberam apoio financeiro para realização desta pesquisa

Referências

1. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1343-1348.
2. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109:116-123.

3. Steinlin M, Pfister I, Pavlovic J, Everts R, Boltshauser E, Caponi Mori A, et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): A population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics* 2005;36:90-97.
4. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997;315:1582-1587.
5. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011;77:1785-1793.
6. Szarflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia* 2008;49(6):975-981.
7. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997;28:1590-1594.
8. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:273-276.
9. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46:350–355.
10. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57:200–206.

11. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, Mas JL. Early and late seizures after cryptogenic stroke in young adults. *Neurology*. 2003; 60:400–404.
12. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57:1617–1622.
13. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1997;28(8):1585-1589.
14. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke*. 1988;19:1477–1481.
15. Chong B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics* 2004;114:e206-212.
16. Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, Alwell K, Szaflarski JP, Broderick JP, et al. Seizures are common in the acute set of childhood stroke – A population-based study. *J Child Neurol* 2009;24(1):9-12.
17. Lee JC, Lin KL, Wang HS, Chou ML, Hung PC, Hsieh MY, et al. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev* 2009;31:294-299.
18. Abend NS, Beslow LA, Smith SE, Kessler SK, Vossough A, Mason S, et al. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood. *J Pediatr* 2011;159(3):479-483.
19. Yang JS, Park YD, Hartlage PL. Seizures associated with stroke in childhood. *Pediatr Neurol* 1995;12:136-138.

20. Singh RK, Zecavati N, Singh J, Kaulas H, Nelson HB, Dean NP, et al. Seizures in acute childhood stroke. *J Pediatr* 2012;160:291-296.
21. Montenegro MA, Guerreiro MM, Scotoni AE, Tresoldi AT, Moura-Ribeiro MVL. Doença cerebrovascular na infância: I. Manifestações epilépticas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(3-A):587-593.
22. Wanigasinghe J, Reid SM, Mackay M, Reddihough DS, Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1021-1027.
23. International League Against Epilepsy (Commission on Epidemiology and Prognosis). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592-596.
24. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:1-7.
25. Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, Johnson CS, Williams LS. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr* 2007; 151: 409-413.

Tabelas

Tabela 1. Relação entre crises epilépticas e o tipo de AVC

Tipo de AVC	Número de pacientes	Pacientes (%) com crises precoces	Pacientes (%) com crises tardias	Pacientes (%) com epilepsia
Isquêmico	47	25 (53,2%)	6 (12,7%)	16 (34%)
Hemorrágico	11	5 (45,5%)	1 (9%)	2 (18,2%)
TSV	7	5 (71,4%)	0	1 (14,3%)

Abreviaturas:

AVC = Acidente Vascular Cerebral

TSV = Trombose de Seio Venoso

Tabela 2. Relação entre crises de início precoce e tardio e epilepsia

Tipo de crise quanto ao tempo	Número de pacientes	Pacientes (%) com epilepsia
Crises precoces (≤ 7 dias)	35	13 (37,1%)
Crises tardias (> 7 dias)	7	6 (85,7%)

Teste exato de Fisher: $p=0,034$

Tabela 3. Relação entre localização do AVC e epilepsia

Localização do AVC	Número de pacientes	Pacientes (%) com epilepsia
Cortical (com ou sem envolvimento subcortical)	36	16 (44,4%)
Subcortical (exclusivamente)	23	3 (13%)
Outros	6	0

Teste exato de Fisher: $p=0,01$

8. ARTIGO EM INGLÊS

8. ARTIGO EM INGLÊS

Predictors of epilepsy in children with cerebrovascular disease

Norma Martins de Menezes Morais¹

Josiane Ranzan²

Rudimar dos Santos Riesgo³

1. Pediatric neurologist. Post-Graduate Program in Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil. E-mail: norma_menezes@hotmail.com
2. Pediatric neurologist. Instructor, Child Neurology Residency Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil. Head of the HCPA Pediatric Cerebrovascular Disease Clinic. E-mail: jranzan@hcpa.ufrgs.br
3. Pediatric neurologist. Associate Professor of Pediatrics, UFRGS. Head of Pediatric Neurology, HCPA, Porto Alegre, Brazil. E-mail: rriesgo@hcpa.ufrgs.br

Department of Pediatrics, Child Neurology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author:

Rudimar dos Santos Riesgo

Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90035-903 – Porto Alegre, RS, Brasil

Phone: +55 (51) 9987-5545

E-mail: rriesgo@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Cerebrovascular disease has been increasingly recognized in childhood, and epileptic seizures are a common but understudied complication of these conditions in the pediatric population. In this retrospective cohort study, the medical records of 65 children aged 0 to 18 years treated at a tertiary referral hospital in Porto Alegre, Brazil, were analyzed to assess the risk of post-stroke seizures, detect the prevalence of post-stroke epilepsy, and ascertain which risk factors are associated with this condition in children. Forty-two patients (64.6%) had epileptic seizures at some point following stroke (35 early, 7 late-onset), with most (78.5%) occurring in the first 24 hours. Nineteen children (29.2%) developed post-stroke epilepsy, which was significantly more common among patients with late-onset seizures ($P = 0.034$). There was also a significant association between cortical involvement and development of epilepsy ($P = 0.01$). After Poisson regression, the relative risk of epilepsy was calculated as 2.4 in children with late-onset post-stroke seizures (95%CI, 1.4–3.9; $P = 0.001$) and 3.7 in children with cortical involvement (95%CI, 1.4–9.7; $P = 0.009$).

Keywords: epilepsy, childhood, stroke, cerebrovascular disease, seizure.

Introduction

With advancements in technology and medical imaging, cerebrovascular disease in children has been increasingly diagnosed and studied. The annual incidence of these conditions is estimated at 2 to 13 per 100,000 children.¹⁻³

Stroke is a major cause of epilepsy, particularly in older adults.⁴⁻⁶ Although many studies have focused on cerebrovascular disease-associated epileptic seizures in adult and elderly patients,⁴⁻¹⁴ relatively few studies have investigated this topic in the pediatric population.

The incidence of post-stroke seizures in children is known to be high. In a population-based study, over half of children with stroke had epileptic seizures as the presenting symptom.¹⁵ The few studies that have assessed the epileptic manifestations of cerebrovascular disease in children reported a 22 to 58% rate of early post-stroke epileptic seizures,¹⁶⁻²¹ with seizures occurring up to 18 times more frequently than in adults¹⁶ within 24 hours of stroke onset.

There is a dearth of published articles on the risk factors for development of epilepsy in children with cerebrovascular disease.^{19,22} The aim of this study was to determine the frequency of post-stroke [epileptic] seizures and the prevalence of post-stroke epilepsy in children and ascertain which risk factors are associated with the development of post-stroke epilepsy in this population.

Patients and methods

Study population and logistics

This was a retrospective [cohort] study of patients younger than 18 years of age who had a history of ischemic or hemorrhagic stroke, confirmed by neuroradiologic evidence (computed tomography [CT] or magnetic resonance imaging [MRI]), and had been

undergoing follow-up for at least 6 months at the Pediatric Cerebrovascular Disease Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral hospital in Southern Brazil. Patients who had a diagnosis of epilepsy prior to stroke onset were excluded from the sample.

We conducted a chart review of all children who received follow-up at the Pediatric Cerebrovascular Disease Clinic between January and July 2010 and met the aforementioned inclusion criteria. The final sample comprised 65 patients.

Study variables

The study variables included epidemiological data, such as gender and age; age at stroke onset; length of follow-up; and stroke-related variables, such as type (ischemic, hemorrhagic, or cerebral sinovenous thrombosis), location (cortical, subcortical, cortico-subcortical, or other), and affected hemisphere (right, left, or bilateral). The seizure-related variables were time between stroke and first seizure, classified as early (within 1 week of stroke) or late-onset (>1 week after stroke), and presence of epilepsy according to the International League Against Epilepsy definition—that is, two or more epileptic seizures occurring at least 1 week after the stroke.²³

Statistical analysis

All statistical calculations were performed in the SPSS 18.0 for Windows environment. The significance level was set at 5% ($P < 0.05$). Categorical or qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies, and quantitative variables, as means and standard deviations or medians and ranges as appropriate. Fisher's exact test was used to measure the association between potential risk factors and the outcome of interest (epilepsy), and a Poisson regression model using robust variance was constructed to estimate risk while adjusting for potential confounders.

Ethical aspects

This study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee with judgment number GPPG 09506.

Results

Sixty-five patients met the inclusion criteria. Mean age at stroke onset was 32.5 ± 45.02 months (median, 5 months). In most cases (55.4%, $n = 36$), stroke occurred in the first year of life; 27 patients (41.5%) had perinatal strokes. Boys made up 38.4% of the sample. Mean length of follow-up was 54.8 months (range, 6–144 months). Of the 65 patients whose records were reviewed, 73.8% had received over 2 years of follow-up.

Regarding stroke type, 47 patients had had ischemic strokes (72.3%), 11 had hemorrhagic strokes (16.9%), and 7 had sinovenous thrombosis (10.8%). The association between stroke type and occurrence of epileptic seizures is shown in Table 1. Regarding stroke location, 23 patients had exclusively subcortical lesions (35.4%), 36 had cortical involvement (55.4%), and 6 (9.2%) had experienced strokes involving other locations, such as the posterior fossa. The right hemisphere was affected in 21 patients (32.3%) and the left in 26 (40%); 18 patients (27.7%) had bilateral strokes.

Forty-two patients (64.6%) had epileptic seizures at some point during the follow-up period. Of these, 35 (83.3%) had early seizures, that is, seizures occurring within one week of stroke onset; most ($n = 33$) occurred in the first 24 hours. 19 children (29.2%) developed post-stroke epilepsy. Of the 35 children who had early-onset seizures, 13 (37%) developed epilepsy, whereas 6 of the 7 children with late-onset seizures (85.7%) developed epilepsy. There was a significant association between late-onset seizures and development of post-stroke epilepsy ($P = 0.034$) (Table 2). No children with less than 1 year of follow-up had been

diagnosed with epilepsy, as compared to two children who had received more than 1 year but less than 2 years of follow-up and 17 children who had been monitored for over 2 years.

Of the 36 patients with cortical involvement, 19 had early seizures, 5 had late-onset seizures, and 16 (44.4%) developed post-stroke epilepsy. On the other hand, of the 23 patients with purely subcortical lesions, 12 had early seizures, 2 had late-onset seizures, and only 3 (13%) developed post-stroke epilepsy. There was a significant association between cortical involvement and presence of epilepsy ($P = 0.01$) (Table 3). Of the 19 patients with a diagnosis of post-stroke epilepsy, 16 (84.2%) had a history of cortical lesions and only 3 (15.8%) had exclusively subcortical involvement. In children with late-onset post-stroke seizures, the relative risk (RR) of developing post-stroke epilepsy was 2.8 (95%CI, 1.8–4.3; $P < 0.001$), and the RR of post-stroke epilepsy in children with cortical involvement was 4.6 (95%CI, 1.5–14; $P = 0.008$). After Poisson regression, the relative risk of developing post-stroke epilepsy was calculated as 2.4 in children with late-onset post-stroke seizures (95%CI, 1.4–3.9; $P = 0.001$) and 3.7 in children with cortical involvement (95%CI, 1.4–9.7; $P = 0.009$).

There was no association between age at onset of stroke (when perinatal stroke and childhood stroke were considered separately) ($P = 1.0$), type of stroke ($P = 0.45$), or hemispheric involvement ($P = 0.2$) and later development of post-stroke epilepsy.

Discussion

The incidence of early post-stroke seizures in adult stroke patients ranges from 2% to 6.3%,^{4,6,8-11} depending on the time window used to define early seizures, and the rate of post-stroke epilepsy in adults with a history of ischemic stroke is approximately 2% to 4%.²⁴ Adult stroke patients have an overall incidence of acute seizures of 3.1% within 24 hours of stroke onset, and an 11.5% cumulative risk of single or recurrent seizures within 5 years of stroke.⁴

These rates are much higher in children. Two population-based studies that conducted separate analyses of adult and pediatric stroke patients in the Greater Cincinnati area/Northern Kentucky found a 3.1% incidence of epileptic seizures within 24 hours of stroke in adults, versus 58% in children (aged 0–18 years). As compared to adults, children had a relative risk of 18 for acute post-stroke seizures.^{6,16}

The few published studies that assessed the epileptic manifestations of cerebrovascular disease in children reported a 22% to 58% rate of early post-stroke seizures, with variation explained by age of study participants (including or not including the neonatal period), type of stroke, and time window used to define early seizures.¹⁶⁻²¹ The rate of early post-stroke seizures and post-stroke epilepsy is even higher when the studied age range is limited to the neonatal period, but our study found no difference in these rates on comparison of perinatal versus childhood stroke. In a retrospective study of 64 children with a history of perinatal stroke, Golomb et al. found that 75% of children developed seizures and 67% developed epilepsy after the age of 6 months.²⁵ In a population-based study conducted in the state of Victoria, Australia, Wanigasinghe et al., assessed a sample of children and adolescents aged 4 to 20 years with a diagnosis of unilateral or bilateral hemiplegic cerebral palsy and perinatal ischemic stroke. Of the 73 study participants, 54% developed epilepsy during the follow-up period.²²

In our sample, 42 children (64.6%) had epileptic seizures, whether early or late-onset, during the follow-up period. Thirty-five (53.8%) of the 65 children included in the sample had early seizures, that is, seizures occurring within 1 week of stroke, although the vast majority of children (n = 33) had seizures within 24 hours of stroke onset. Nineteen children (29.2%) developed post-stroke epilepsy, that is, two or more unprovoked seizures occurring at least 1 week after stroke onset. These findings are consistent with those of a retrospective study of children under the age of 17, which reported a 28.8% rate of seizure recurrence after stroke.¹⁹

Cortical involvement is the most well-established risk factor for early post-stroke seizures, as demonstrated in several studies using a variety of designs.^{4,7,9,11,12} Some studies have also reported an association between late-onset seizures and cortical involvement.¹¹ There has been little research on predictors of post-stroke epilepsy in children, and all studies with this purpose published so far have been retrospective. Yang et al. found that recurring seizures were more frequent in children with cerebral infarction and cortical involvement ($P < 0.01$) and in those with late-onset seizures ($P < 0.05$).¹⁹ In our sample, of the 19 patients with a diagnosis of epilepsy, 16 (84.2%) had cortical lesions and only 3 (15.8%) had exclusively subcortical involvement. There was a significant association between cortical involvement, regardless of stroke subtype, and presence of epilepsy ($P = 0.01$). Of the 35 children with early post-stroke seizures, 13 (37%) developed epilepsy, whereas 6 of the 7 children with late-onset seizures 6 (85.7%) did. The association between late-onset seizures and development of epilepsy was also significant ($P = 0.034$). Lee et al. studied the association between epileptic seizures and stroke in a sample of Taiwanese and found significant associations between late-onset seizures ($P = 0.007$) and development of epilepsy and between focal cortical involvement as determined by electroencephalography and late-onset post-stroke seizures ($P = 0.029$). In this study, 41.5% of children had post-stroke seizures, a rate lower than that detected in our sample, probably because it did not include children with perinatal stroke.¹⁷

The infrequency of childhood stroke makes it very difficult for single-center studies to achieve large sample sizes. This, alongside the inherent limitations of retrospective research, was one of the main limitations of this study. Our sample may not have been large enough to detect other predictors of post-stroke epilepsy. Length of follow-up ranged from 6 to 144 months, and most children with a diagnosis of epilepsy (89.5%) had been followed for over 2 years, which means the overall rate of epilepsy may have been underestimated. Furthermore, patients with better neurological outcomes tend to miss more follow-up visits; therefore, the

rate of epilepsy may have been higher in this cohort, as children with epilepsy may attend follow-up appointments more diligently.

Despite the limitations of this study, our findings corroborate those previously described in the literature. In summary, early post-stroke seizures were a common finding in this group of children with a history of stroke, regardless of stroke type, and occurred most frequently within 24 hours of stroke onset. Our findings also suggest that late-onset post-stroke seizures and cortical involvement are independent risk factors for development of post-stroke epilepsy in children. However, further studies of this population are required, preferably using prospective, multicenter designs, larger sample sizes, longer follow-up, and stratification by age group and stroke subtype. A better understanding of the epidemiology and risk factors for post-stroke epilepsy in children may help define groups at risk and improve early management of epileptogenesis.

Acknowledgements

The authors thank Vânia Naomi Hirakata for performing statistical analysis.

Author Contributions

NMMM: acquisition of data, drafting the manuscript. RSR and JR: critically reviewed the manuscript.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declare no potential conflicts of interests with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Financial Disclosure/Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Ethical approval

Ethics approval has been obtained by the Institutional Ethical Committee of Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

References

1. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(11):1343-1348.
2. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002;109(1):116-123.
3. Steinlin M, Pfister I, Pavlovic J, et al.; Swiss Societies of Paediatric Neurology and Neonatology. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): A population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics.* 2005;36(2):90-97.
4. Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ.* 1997;315(7122):1582-1587.
5. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology.* 2011;77(20):1785-1793.
6. Szarflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia.* 2008;49(6):975-981.
7. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke.* 1997;28(8):1590-1594.
8. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, et al. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(2):273-276.
9. So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology.* 1996;46(2):350-355.

10. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57(2):200-206.
11. Lamy C, Domigo V, Semah F, et al.; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Early and late seizures after cryptogenic stroke in young adults. *Neurology*. 2003;60(3):400-404.
12. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57(11):1617-1622.
13. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1997;28(8):1585-9.
14. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke*. 1988;19(12):1477-1481.
15. Chong B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics*. 2004;114(2):e206-212.
16. Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, et al. Seizures are common in the acute set of childhood stroke: a population-based study. *J Child Neurol*. 2009;24(1):9-12.
17. Lee JC, Lin KL, Wang HS, et al. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev*. 2009;31(4):294-299.
18. Abend NS, Beslow LA, Smith SE, et al. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood. *J Pediatr*. 2011;159(3):479-483.
19. Yang JS, Park YD, Hartlage PL. Seizures associated with stroke in childhood. *Pediatr Neurol*. 1995;12(2):136-138.
20. Singh RK, Zecavati N, Singh J, et al. Seizures in acute childhood stroke. *J Pediatr*. 2012;160:291-296.
21. Montenegro MA, Guerreiro MM, Scotoni AE, et al. Doença cerebrovascular na infância: I. Manifestações epilépticas. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(3-A):587-593.

22. Wanigasinghe J, Reid SM, Mackay M, et al. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(11):1021-1027.
23. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(4):592-596.
24. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(7):1769-1775.
25. Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, et al. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr.* 2007; 151(4):409-413.

Table 1. Association between epileptic seizures and type of stroke.

Stroke type	N	Frequency of early seizures (n=35)	Frequency of late-onset seizures (n=7)	Frequency of epilepsy (n=19)
Ischemic	47	25 (53.2%)	6 (12.7%)	16 (34%)
Hemorrhagic	11	5 (45.5%)	1 (9%)	2 (18.2%)
CSVT	7	5 (71.4%)	0 (0%)	1 (14.3%)

CSVT, cerebral sinovenous thrombosis.

Table 2. Association between seizure timing (early vs. late-onset) and epilepsy.

Seizure timing	N	Frequency of epilepsy
Early (within 7 days of stroke)	35	13 (37.1%)
Late-onset (>7 days of stroke)	7	6 (85.7%)

$P = 0.034$ (Fisher's exact test).

Table 3. Association between stroke location and epilepsy.

Stroke location	N	Frequency of epilepsy
Cortical (with or without subcortical involvement)	36	16 (44.4%)
Subcortical only	23	3 (13%)
Other	6	0 (0%)

$P = 0.01$ (Fisher's exact test).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

9. Considerações finais

As crises epiléticas precoces foram um achado comum neste grupo de crianças com AVC de todos os subtipos e ocorreram mais frequentemente nas primeiras 24 horas da doença aguda. A prevalência de epilepsia nessa população foi de 29,2%.

Não houve associação entre a idade de ocorrência do AVC, o tipo de AVC e o hemisfério acometido com o desenvolvimento de epilepsia.

Nosso estudo sugere que o aparecimento tardio de crises epiléticas e a presença de envolvimento cortical são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de epilepsia pós-AVC na infância. Contudo, mais estudos são necessários na população pediátrica, prospectivos, multicêntricos, com maior amostra, tempo de acompanhamento mais prolongado, separando faixa etária e tipos de AVC.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE

APÊNDICE I – Ficha de coleta de dados

1. **Nome:** _____

2. **Nº da ficha:** _____

Fone:

3. **Data de nascimento:** ___/___/___

4. **Prontuário:**

5. **Sexo:** () 1. M () 2. F

6. **Idade no AVC:** ___ __ meses (data: ___/___/___)

7. **Tempo de acompanhamento:** ___ __ meses

8. **Tempo decorrido entre o AVC e a primeira crise, em dias:** _____

9. **Preenche critério para epilepsia pós-AVC?** 1. () Sim 2. () Não

(duas ou mais crises epiléticas não provocadas ocorrendo pelo menos uma semana após o AVC)

10. **Tipo de AVC:**

1. () Isquêmico

2. () Hemorrágico

3. () Trombose de seio venoso

11. **Localização:**

1. () Cortical

2. () Subcortical

3. () Córtico-subcortical

3. () Outras. Qual? _____

12. **Hemisfério acometido:**

1. () Direito

2. () Esquerdo

3. () Bilateral

Observações:

ANEXO

ANEXO I - Lista de pacientes

Nome	Idade(a)	Sexo	Idade AVC ms	T acomp ms	deltaT (dias)	Epilepsia	Local	Hemisferio	Tipo AVC
ABS	6	2	0,03	67	99999	2	3	2	1
AEI	5	2	37	27	99999	2	2	2	2
AFM	7,4	1	81	8	1	2	4	3	2
AGAM	2	2	0,8	29	3	2	3	3	1
AMPF	1,5	2	5	14	240	1	3	1	2
ANO	15,25	2	24	115	99999	2	3	2	1
ASF	8,5	2	0,03	102	1	1	3	1	1
BNM	8,5	2	40	60	1	2	4	1	2
BSM	16,5	2	124	75	1	2	2	1	1
CEKW	9	1	0,1	112	99999	2	3	2	1
CFN	10	2	0,07	120	1	2	2	2	1
CMSS	12	1	109	120	99999	2	2	1	1
CS	14	1	108	60	1	1	3	3	1
CSR	2	1	0,1	23	1	2	2	3	3
DCSF	12	2	0,1	33	730	2	3	1	1
DMR	10	1	12	106	1	1	3	3	1
DPC	14,5	2	6	69	1	2	3	2	1
DPM	17,25	2	17	144	1	1	3	3	1
EJSF	7,08	1	57	30	1	2	3	3	1
ELT	2,66	1	0,1	32	1	1	3	1	1
ENSW	3,5	2	9	33	1	1	3	3	1
ERR	0,5	2	0,1	7	1	2	3	1	2
GHWC	1,75	1	14	6	1	2	3	2	1
HKS	7	2	4	70	1	2	2	1	1
JCV	7	1	72	11	99999	2	3	3	2
JES	8,4	2	46	55	912,5	1	3	2	1
JHMR	3,5	1	5	40	99999	2	2	1	1
JMR	11,16	2	0,1	113	1	2	2	1	1
JMS	1,4	1	0,03	21	1	2	2	2	1
JMS	11,5	2	83	56	1	2	3	1	1
JRC	18,25	2	132	92	2190	1	2	2	1
JSM	17,5	2	0,1	119	99999	2	3	2	1
JSN	11,5	1	108	27	99999	2	3	3	3
JSS	5,75	2	11	58	1	1	3	3	1
JSS	14	2	36	50	1460	1	3	3	1
KCGM	11,8	2	0,03	142	1	1	3	2	1
KMDQ	2,25	1	0,3	26	1	2	2	2	3

LELO	8,3	2	5	94	1	2	2	2	1
LFCD	13	2	146	11	7	2	2	2	1
LLG	8	2	65	34	99999	2	3	3	1
LOR	8	2	0,03	8	1	2	2	1	3
LVA	10	1	14	102	1	1	3	1	1
MB	12,4	1	30	106	99999	2	3	3	1
MF	17,25	2	78	104	99999	2	4	1	1
MGS	5,2	2	0,6	60	1	2	4	3	2
MMSS	8,5	2	70	36	99999	2	3	1	2
MSS	15	2	146	31	1	1	3	2	1
MTLG	16,5	2	0,03	35	99999	2	3	2	1
PHBR	1,9	1	0,03	23	99999	2	2	1	1
PKS	6	2	5	47	1	2	2	1	1
PRS	15,3	2	0,03	120	2190	1	2	2	1
RBG	1,75	2	0,03	15	99999	2	4	3	3
RBM	11,5	2	149	6	99999	2	3	1	2
RMK	10	2	1	60	99999	2	2	2	1
RRN	1,4	1	0,03	20	99999	2	3	2	1
RYR	6,25	2	0,03	74	1	1	3	2	1
SDD	2	2	0,03	22	1	1	2	3	3
SMB	5,5	1	39	25	1	2	3	2	1
TDR	10	1	106	13	99999	2	2	1	2
THO	8,25	2	0,03	99	1277,5	1	3	2	1
UBM	4,5	1	50	7	99999	2	2	2	1
VFS	5	1	0,03	26	99999	2	2	2	1
VGL	7,3	1	0,03	72	99999	2	2	2	1
VV	0,75	1	0,4	9	1	2	4	1	3
WSP	8	1	64	36	1	1	3	3	2