

Stroke in children

Acidentes vasculares encefálicos em pediatria

Eduardo Mekitarian Filho¹, Werther Brunow de Carvalho²

Resumo

Objetivos: Listar 1) as definições e características epidemiológicas de acidentes vasculares encefálicos (AVE) em crianças; 2) os principais fatores de risco para a ocorrência de AVE em pediatria e neonatologia; 3) as principais características fisiopatológicas para a ocorrência de lesão cerebral no AVE; 4) as manifestações clínicas e o diagnóstico por imagem; e 5) as recomendações atualizadas para as medidas de suporte, tratamento e profilaxia dos AVE em pediatria.

Fontes dos dados: Realizou-se revisão da literatura nas bases de dados PubMed, EMBASE e SciELO utilizando-se como palavras-chave *stroke*, *pediatrics* e *neonatology*, além da utilização de referências bibliográficas importantes dos textos escolhidos.

Síntese dos dados: A ocorrência de AVE em pediatria é incomum, com a incidência variando entre duas e oito por 100.000 crianças abaixo de 14 anos, tendo a maioria como denominador comum a ocorrência de doenças de base como cardiopatias congênitas, anemia falciforme e malformações vasculares. Não há padronização nas recomendações de tratamento para o AVE em crianças, embora as medidas fundamentais incluam monitoração, tratamento de suporte e anticoagulação em casos selecionados. O prognóstico depende da extensão de área cerebral acometida e da doença de base, mas as taxas de recorrência são altas na maioria dos casos.

Conclusões: O diagnóstico precoce dos AVE em pediatria é fundamental, e é importante que os pediatras estejam atentos à falta de especificidade dos sintomas para evitar sequelas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):469-479: Acidente vascular encefálico, pediatria, neonatologia, terapia intensiva, anticoagulantes.

Introdução

Acidentes vasculares encefálicos (AVE) em crianças são eventos raros, mas estão se tornando condições cada vez mais importantes devido à gravidade de suas complicações e dos diversos diferenciais diagnósticos. Seu diagnóstico exige um alto grau de suspeita clínica, já que os sinais e sintomas manifestados inicialmente podem ter pouca especificidade,

Abstract

Objectives: To summarize 1) the definitions and epidemiological features of stroke in children; 2) the main risk factors that can lead to stroke in pediatrics and neonatology; 3) the main pathophysiological features involved in the genesis of brain injury in stroke; 4) the clinical manifestations and imaging diagnosis; and 5) the latest recommendations concerning the support measures, treatment, and prophylaxis of stroke in children.

Sources: A review of the literature published in PubMed, EMBASE, and SciELO databases using the search terms *stroke*, *pediatrics*, and *neonatology* was performed, including relevant references from the chosen texts.

Summary of the findings: Stroke in children are rare conditions, with incidence rates among two and eight per 100,000 children up to 14 years, and most cases show an underlying disease such as heart diseases, prothrombotic conditions, sickle-cell disease, and vascular malformations. There are no specific guidelines currently in place for the treatment of stroke in children, although central elements include support treatment, monitoring, and anticoagulation as secondary prevention in certain cases. Prognosis depends on the extent of brain damage and the underlying disease but recurrence rates are high in most cases.

Conclusions: Early diagnosis of stroke in children is very important and pediatricians should be aware of the lack of specificity of the symptoms to avoid late sequelae and improve life quality.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):469-479: Stroke, pediatrics, neonatology, intensive care, anticoagulants.

com apresentações clínicas de outras doenças neurológicas ou condições relacionadas ao sistema nervoso periférico. Estudos têm demonstrado a existência de uma defasagem temporal entre o início das manifestações clínicas e o estabelecimento do diagnóstico com duração de 35 a 72 horas¹. Uma análise retrospectiva publicada por McGlennan et al.² investigou 50

1. Mestrando, Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP. Médico pediatra. Especialista, Pediatria e Terapia Intensiva Pediátrica, Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Médico intensivista, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP. Médico intensivista, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Pronto-Socorro Infantil Sabará, São Paulo, SP.
2. Professor titular, área Neonatologia e Cuidados Intensivos, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Professor livre-docente, Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP. Chefe, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP. Chefe, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Pronto-Socorro Infantil Sabará, São Paulo, SP.

Este estudo foi realizado na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Mekitarian Filho E, de Carvalho WB. Stroke in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):469-479.

Artigo submetido em 27.05.09, aceito em 22.06.09.

doi:10.2223/JPED.1944

crianças com AVE agudo ou ataque isquêmico transitório. Após 24 horas do início dos sintomas, 64% dos pacientes não tinham passado por consulta com um neurologista pediátrico e 39% deles não tinham realizado um estudo neurológico por imagem inicial durante o mesmo período. O diagnóstico foi estabelecido após mais de 24 horas na maioria das crianças nesse estudo. O AVE em adultos tem diferentes fatores de risco, manifestações clínicas e desfechos em comparação com o AVE em crianças³. As razões para a realização deste artigo de atualização são avaliar os principais mecanismos fisiopatológicos que levam ao AVE em crianças e revisar as recomendações mais recentes sobre o seu manejo.

Definições

Um AVE é caracterizado por manifestações clínicas e neurológicas de derrame, combinadas com evidências radiológicas de isquemia ou infarto em um determinado território arterial (acidente vascular cerebral isquêmico agudo) ou hemorragia (acidente vascular cerebral hemorrágico)⁴. Os sintomas do AVE que duram mais de 24 horas são chamados de ataques isquêmicos transitórios⁵. Os AVE podem ser divididos em AVE neonatais, que incluem os períodos pré-natal, perinatal (entre a 28ª semana de gestação e os 7 dias de vida) e neonatal (primeiro mês de vida), e em AVE não-neonatal ou infantil (após 1 mês de idade). A diferenciação entre as condições pré-natal e perinatal pode ser difícil de ser estabelecida; portanto, alguns autores agrupam esses dois períodos em uma única categoria.

Características epidemiológicas

A incidência de AVE em crianças varia de dois a oito casos em cada 100.000 crianças de até 14 anos por ano, incluindo proporções similares de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo e AVC hemorrágico⁶. Excluindo-se o primeiro ano, essa taxa cai em 50%. Dados estadunidenses mostram que 3.000 crianças são afetadas por ano. Os AVE peri- e neonatais têm uma incidência de 10 a 18 casos para cada 100.000 nascidos vivos, enquanto que outros estudos demonstraram taxas de até 63/100.000⁷. Considerando suas diversas manifestações clínicas, suas diferentes causas e o baixo grau de suspeição para AVE em pediatria, esses dados podem subestimar a verdadeira incidência de AVE nesse grupo. A recorrência de AVE em crianças pode alcançar uma taxa de 20%, e, na presença de múltiplos fatores de risco, pode chegar a 42%⁸.

Uma pesquisa demográfica realizada entre 1979 e 1998 mostrou uma diminuição significativa (58%) no número de mortes causadas por AVE em crianças. Essa pesquisa revelou um risco mais alto de mortalidade nas crianças negras (após exclusão dos casos de anemia falciforme), com um risco relativo de 1,75, e em meninos (risco relativo de 1,21 com exclusão dos casos de AVC isquêmico agudo)⁹.

Um dos primeiros achados epidemiológicos do International Pediatric Stroke Study foi a verificação de predominância masculina nos AVC isquêmicos agudos na infância em todos os grupos estudados¹⁰. Durante o período de 4 anos, 1.187

crianças com AVC isquêmico agudo ou trombose venosa cerebral foram estudadas em 30 centros localizados em 10 países, incluindo todos os continentes. No período neonatal, 61% dos pacientes com AVC isquêmico agudo eram meninos ($p = 0,011$); durante a infância, 59% eram meninos ($p = 0,002$); e em todas as idades, 60% eram meninos ($p < 0,0001$), confirmando uma predominância masculina descrita também em estudos anteriores.

Etiologia e fatores de risco

Os fatores de risco para AVE pediátrico são múltiplos e diferem daqueles do AVE adulto (que inclui hipertensão, aterosclerose, tabagismo e obesidade). A maioria dos AVC isquêmicos agudos tem uma doença de base como anemia falciforme e cardiopatias congênitas ou adquiridas, enquanto que as causas de AVC hemorrágico incluem malformações vasculares e trauma. Quase 30% dos AVE pediátricos e a maioria dos AVE em recém-nascidos não apresentam fatores de risco evidentes¹¹. A principal causa de AVE em crianças são as seguintes:

- Cardiopatia – congênita (estenose da aorta, defeito no septo atrial ou ventricular, constrição da aorta, persistência do canal arterial) ou adquirida (arritmias, endocardite, miocardite, doença reumática, mixoma atrial);
- Doença hematológica – anemia falciforme, leucemia ou linfomas, policitemia, trombocitose;
- Coagulopatias – deficiências de proteína S ou C, vitamina K, antitrombina III, fatores V, VII ou XIII Leiden, anticoagulante lúpico, anticoncepcionais, gravidez;
- Vasculite – pós-infecciosa (meningite, varicela, HIV, micoplasma), autoimune (púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico), pós-irradiação ou quimioterapia, reações adversas a medicações;
- Anomalias vasculares – aneurismas, malformações arteriovenosas, doença de Moyamoya, dissecação arterial;
- Infartos venosos – trombose venosa cerebral, choque;
- Doenças metabólicas – encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes ao AVC (síndrome de MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*), homocistinúria e mutação do gene da enzima metiltetrahidrofolato-redutase (MTHFR), doenças mitocondriais, anomalias lipídicas;
- Vasoespasmo – enxaqueca, uso de drogas (cocaína, cola);
- Trauma e outras causas – hematoma subdural e epidural, hemorragia subaracnoide, dissecação espontânea ou traumática, desidratação, tumor cerebral.

Ganesan et al.¹² publicaram um estudo mostrando os fatores de risco para a recorrência de AVC isquêmico agudo em crianças. Seu estudo detectou uma taxa de recorrência de 37% entre 1 a 11,5 anos após o primeiro AVE. Doença de Moyamoya e baixo peso de nascimento foram fatores de risco independentes para a recorrência nesse grupo. Os estados protrombóticos também foram fatores de risco. Outros fatores associados com recorrência radiológica incluíram ataque

isquêmico transitório prévio, infarto bilateral, doenças de base e leucocitose.

AVC isquêmico perinatal

Definido com um grupo de condições heterogêneas com interrupção focal de fluxo sanguíneo cerebral causado por trombose venosa cerebral ou arterial ou embolização, entre a 20ª semana de gestação e o 28º dia pós-natal, e confirmado por estudo neurológico por imagem ou exames neuropatológicos¹³. As manifestações clínicas nesse grupo são ainda menos específicas¹⁴ e as mais comuns são convulsões, apneia e redução do nível de consciência. Na população pediátrica, 25% dos AVC isquêmicos agudos e 43% dos eventos de trombose venosa ocorrem durante a idade perinatal¹⁵.

Os principais fatores de risco para o AVC perinatal incluem aspectos maternos, hematológicos, cardíacos e relacionados à placenta. Primiparidade, infertilidade, pré-eclampsia e ruptura prolongada de membranas fazem parte dos fatores de risco. Precocemente na idade neonatal, as manifestações de estados pró-trombóticos podem surgir em 20 a 68% dos neonatos com AVC isquêmico agudo. Os embolismos podem ser encontrados em neonatos com cardiopatias.

Nos recém-nascidos prematuros, a hemorragia intracraniana, especialmente nos prematuros extremos (menos de 28 semanas de gestação), é o evento mais comum observado. Como o fluxo sanguíneo cerebral no recém-nascido está diretamente correlacionado à pressão arterial sistêmica, a hipotensão pode causar uma redução do fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, uma lesão da matriz germinativa. Essa lesão pode estar relacionada a outras situações, como rápida infusão de solução salina, pneumotórax ou enfisema intersticial. A hemorragia intracraniana pode ocorrer em aproximadamente 25% dos recém-nascidos com peso ao nascer entre 501 e 750 g e em aproximadamente 12% daqueles com peso ao nascer entre 751 e 1.000 g¹⁶.

A gestação em si já traz riscos de eventos trombóticos, principalmente devido aos baixos níveis de proteína S e C ativadas¹⁷. As hemorragias intracranianas em neonatos podem não apresentar sintomas, mesmo em hemorragias moderadas a graves por causa da falta de especificidade dos sintomas nessa idade¹⁸.

Apesar de ser uma medida amplamente aceita para recém-nascidos, a falta de administração da vitamina K pode causar doença hemorrágica tardia em crianças pequenas entre 2 e 12 semanas, com grave comprometimento neurológico. Trata-se de um alerta, e os pediatras deveriam estar cientes da profilaxia recomendada para a doença hemorrágica do recém-nascido com 1 mg de vitamina K intramuscular¹⁹.

Os AVE são responsáveis por aproximadamente 10% das convulsões durante a idade neonatal, e a maioria delas geralmente se manifestam como crises motoras focais envolvendo uma extremidade. Esses eventos estão fortemente associados com sequelas cognitivas e/ou motoras durante a infância, com algum grau de comprometimento encontrado em 28 a 58% dos casos de AVE. Uma análise retrospectiva realizada por Golomb et al., e que avaliou o acompanhamento de crianças diagnosticadas com AVE perinatal, revelou que aproximadamente 60% desses casos tinham desenvolvido

epilepsia na idade de 6 meses. Um terço dessas crianças melhorou sem a necessidade de terapia anticonvulsiva²⁰. Ohlweiler et al. encontraram um significativo comprometimento do desenvolvimento neurológico dos recém-nascidos com a idade corrigida de 6 meses com AVC hemorrágico através da análise de tônus muscular, reflexos, força e controle da cabeça²¹.

Em recém-nascidos com AVC hemorrágico, deve-se manter as plaquetas em níveis normais ao mesmo tempo em que se repõe os fatores de coagulação e a vitamina K em casos específicos, quando necessário. A hidrocefalia é comum após eventos hemorrágicos e deve ser manejada com o uso de drenagem ventricular se o evento for persistente ou em grande volume. Nessa faixa etária, não há recomendações para o uso de anticoagulantes ou trombólise nos eventos isquêmicos devido à falta de estudos controlados.

AVE e cardiopatias

Estudos têm demonstrado uma prevalência duas ou três vezes maior de anomalias cardíacas anatômicas em casos de AVE em comparação ao número desses eventos na população geral²². Em geral, as cardiopatias podem representar até 1/3 de todos AVC isquêmicos agudos em crianças. Entre as doenças congênitas, as cianogênicas com *shunts* direita-esquerda têm as taxas mais altas de complicação, incluindo hipoxemia, policitemia ou cianose, e podem evoluir para isquemia cerebral em até 4% dos casos.

Durante o período pré-operatório, as crianças com doenças congênitas agudas, hemodinamicamente estáveis ou não, têm maior risco de pressão arterial comprometida e hipoperfusão cerebral²³ devido à reduzida perfusão cerebral causada pelo baixo índice cardíaco, por arritmias ou por persistência do canal arterial.

Contudo, o risco mais alto ocorre durante o período perioperatório, especialmente com oxigenação por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO). Algum grau de disfunção neurológica é observado em 25 a 45% das crianças submetidas a ECMO²⁴ como resultado de três fatores principais: síndrome de resposta inflamatória sistêmica, micro- e macroembolia e fluxo sanguíneo cerebral insuficiente para suprimir as necessidades metabólicas como, por exemplo, durante episódios de hipertensão ou parada cardiorespiratória²⁵. A incidência de AVC isquêmico agudo confirmado nessa situação varia de 1 a 15%. As principais condições que causam lesão cerebral são inflamação sistêmica, microvasculopatia resultando em fluxo sanguíneo cerebral reduzido, agregação plaquetária através de ativação de neutrófilo e lesão direta por radicais livres de oxigênio através de ativação do endotélio.

Chow et al.²⁶ avaliaram os fatores de risco associados à ocorrência de AVC isquêmico agudo pós-ECMO e descobriram correlações estatisticamente significativas entre idade do paciente na época da cirurgia, tempo total sob ECMO e menos tempo pré-operatório de tromboloplastina parcial ativada.

Outros fatores de risco incluem hipotermia marcante durante a ECMO que, apesar de seu efeito neuroprotetor e da menor taxa metabólica cerebral, apresenta uma série

de efeitos deletérios; capacidade limitada de autorregular o fluxo sanguíneo cerebral durante o procedimento cirúrgico, devido ao índice cardíaco fixo, e, finalmente, constantes mudanças no pH do sangue durante a hipotermia, o que leva a alcalemia, com menor disponibilidade de oxigênio para os tecidos.

De acordo com Miller et al.²⁷, retardos leves de desenvolvimento neuropsicomotor até lesão cerebral grave são observados em 23 a 60% das crianças.

Outro fator para AVC isquêmico agudo na cardiopatia é a endocardite bacteriana com embolias sépticas. A incidência não é conhecida em crianças, mas relatos sobre adultos têm demonstrado uma incidência de 40% de eventos neurológicos associados. Estudos têm descrito bons prognósticos nesse grupo de alto risco, com uma menor probabilidade de seqüela motora após o tratamento para endocardite²⁸.

AVE e anemia falciforme

A anemia falciforme é um dos mais importantes fatores de risco para AVC isquêmico agudo, com a taxa de incidência variando de acordo com a idade. A incidência é de 0,13% em bebês menores de 2 anos, aumentando para 1% de casos entre 2-5 anos e para 0,79% entre 6 e 9 anos. A incidência de AVC isquêmico agudo em crianças com anemia falciforme pode ser até 280 vezes mais alta do que na população pediátrica²⁹. Considerando os achados de isquemia cerebral em estudos de ressonância magnética nuclear (RMN), lesões são encontradas em até 22% dos bebês^{30,31}.

Os fatores de risco incluem eventos isquêmicos transitórios prévios, alto fluxo sanguíneo no Doppler transcraniano, hipertensão arterial, histórico de síndrome torácica aguda, baixos níveis de hemoglobina e alta contagem de leucócitos, com este último fator sendo relevante em casos de AVC hemorrágico em crianças com anemia falciforme.

Embora a vaso-oclusão da microcirculação represente uma importante causa de morbidade em casos de anemia falciforme, a doença cerebrovascular se manifesta como vasculopatia dos grandes vasos distais da artéria carótida interna e nas seções proximais das artérias cerebrais anterior e média. No início dos anos 1980, Gerald et al.³² demonstraram que as lesões descritas acima afetavam até 80% dos pacientes de alguma forma. Esses achados são corroborados por estudos de RM que mostram altas porcentagens de oclusão distal dos grandes vasos. A combinação de dilatação arterial e de suporte elástico fraco aumenta as chances de AVC hemorrágico^{33,34}.

Grandes infartos no território da artéria cerebral média resultantes de lesões da carótida também são um achado comum. As lesões menores também são encontradas relacionadas aos gânglios basais e à massa branca.

Durante um período de 4 anos, dois estudos^{35,36} encontraram altas taxas de recorrência de AVE de aproximadamente 30% em crianças com anemia falciforme.

As medidas terapêuticas iniciais para AVE pediátrico são similares àquelas adotadas em crianças com anemia falciforme, com especial atenção para a correção de desidrata-

ção, hipoxemia e hipotensão. As transfusões de sangue são indicadas em casos agudos de AVE para reduzir os níveis de hemoglobina S a menos de 30%, enquanto se mantém a hemoglobina entre 10 e 12,5 g/dL³⁷. Além disso, a criança deve seguir um programa regular de transfusão para reduzir o AVC isquêmico agudo secundário à anemia falciforme, com cuidado especial em relação à possibilidade de intoxicação por ferro. A realização de Doppler transcraniano anual também tem sido recomendada em crianças entre 2 e 16 anos (nos casos de exames normais), com mais frequência caso haja achados alterados de fluxo sanguíneo arterial maior que 200 cm/s. Uma taxa de prevenção de 90% na ocorrência de AVE tem sido descrita em crianças assintomáticas com alto fluxo sanguíneo em exames Doppler e submetidas a programas regulares de transfusão sanguínea³⁸. O manejo sem evidências significativas de apoio pode ser empregado em casos refratários e/ou recorrentes, incluindo uso de hidroxiureia (particularmente em crianças não elegíveis para transfusões múltiplas), transplante de medula óssea e cirurgia de revascularização, principalmente em pacientes com lesões múltiplas.

AVE e doença de Moyamoya

A doença de Moyamoya (uma palavra japonesa para "nuvem de fumaça" que se refere à aparência dos ramos colaterais das artérias na angiografia) é caracterizada por estenose progressiva e crônica da porção distal intracraniana da artéria carótida interna e, menos comumente, pela estenose das porções proximais das artérias cerebrais anterior, média, basilar ou posterior. A doença é responsável por até 60% dos AVE nos países ocidentais, mas tem uma incidência maior em crianças orientais, afetando três em cada 100.000 crianças por ano, com uma razão feminino/masculino de aproximadamente 1:8. Dois picos de idade no início dos sintomas são sugeridos – o primeiro aos 5 anos de idade e o pico mais baixo por volta dos 40 anos³⁹.

O diagnóstico exige estenose envolvendo a porção distal da bifurcação da artéria carótida interna e as porções proximais das artérias cerebrais anterior e média, achado de ramos colaterais arteriais e característica de alterações bilaterais. Essa definição permanece controversa, e, em 2002, Sebire et al.⁴⁰ sugeriram que um achado de estenose unilateral associada com ramos colaterais típicos também deveria definir a doença. O nome de doença de Moyamoya também é dado ao achado dessas características radiológicas sem a presença de fatores de risco, enquanto que a síndrome de Moyamoya representa a associação das características descritas em conjunto com fatores como anemia falciforme, neurofibromatose ou infecções. Com relação à síndrome de Moyamoya, Dobson et al.⁴¹ realizaram uma análise retrospectiva de 44 crianças com anemia falciforme, e as chances de AVC isquêmico agudo recorrente com a síndrome de Moyamoya a longo prazo foi quase duas vezes mais alta no grupo sem essas características radiológicas. De um ponto de vista histológico, a proliferação de camada íntima das artérias, a fibrose e a perda de elasticidade levam à obstrução progressiva da luz da artéria⁴².

Junqueira et al.⁴³ realizaram uma meta-análise de pacientes com síndrome de Down e com doença de Moyamoya. Foi possível concluir que a idade média de início dos sintomas era de 2 a 7 anos, com a hemiparesia sendo o sintoma mais frequente em quase 78% dos pacientes, sendo que a maioria apresentava AVC isquêmico agudo (aproximadamente 76%).

Pouco se sabe sobre a patogênese da doença, mas há evidências, baseadas no fato de que 7 a 12% dos parentes em primeiro grau de orientais têm a doença, que fatores genéticos desempenham um papel importante.

As crianças com a doença de Moyamoya podem se beneficiar de revascularização cirúrgica, particularmente aquelas com sintomas neurológicos progressivos ou evidência de fluxo sanguíneo inadequado e/ou circulação colateral e nas quais a cirurgia não é contraindicada. O uso de anticoagulantes não é recomendado como rotina devido ao risco de eventos hemorrágicos.

Aproximadamente 2/3 dos pacientes com a doença, quando não tratados, apresentam AVC isquêmico agudo recorrente. As crianças podem mostrar alguns sintomas atípicos, como síncope, paraparesia ou movimentos involuntários, caracteristicamente induzidos por hiperventilação. Aproximadamente 25% das crianças com a doença reclamam de dor de cabeça, mesmo 1 ano após a cirurgia de revascularização. O sangramento é um sintoma mais comum em adultos devido à ruptura dos vasos dilatados ou aneurismas, e pode estar presente em cerca de metade dos pacientes adultos. O prognóstico dessa doença está relacionado à velocidade e à extensão da oclusão vascular, aos padrões de circulação colateral, à idade de início dos sintomas, ao grau de déficit neurológico e ao tamanho da área cerebral isquêmica em estudos por imagem. Os pacientes pediátricos raramente desenvolvem AVC isquêmico agudo após a cirurgia.

Arteriopatia

Estima-se que aproximadamente 60% de crianças previamente saudáveis têm graus de estenose em algumas artérias cerebrais quando diagnosticadas com AVC isquêmico agudo. Excluindo algumas causas conhecidas de arteriopatia, tais como dissecação arterial ou doença de Moyamoya, muitas têm estenose focal sem causas conhecidas. Essas crianças são diagnosticadas com arteriopatia cerebral focal (ACF) infantil, de acordo com a definição do International Pediatric Stroke Study. Amlie-Lefond et al.⁴⁴ descobriram que 25% das crianças com AVC isquêmico agudo tinham ACF, com os preditores para essa doença sendo idade entre 5 a 9 anos, infecções respiratórias recentes ou anemia falciforme.

AVE e condições pró-trombóticas

A doença pró-trombótica pode estar presente em até 50% dos AVC isquêmicos agudos. As principais condições associadas são deficiências de proteína C ou S, antitrombina III e plasminogênio, assim como mutações do fator V Leiden, polimorfismos da enzima metilenotetrahidrofolato desidrogenase

(causa principal da homocistinúria), homocisteinemia e altos níveis de lipoproteína A. As crianças que são heterozigóticas para mutação do fator V Leiden têm risco sete vezes mais alto de desenvolver eventos isquêmicos^{45,46}.

Uma revisão sistemática⁴⁷ publicada em 2002 mostrou que essas alterações laboratoriais estão presentes em um número maior de crianças com AVE do que naquelas sem a doença; assim justificando a triagem para trombofilia em todas as crianças com o primeiro AVC isquêmico agudo.

AVC hemorrágico

Inclui tanto hemorragia intraparenquimatosa espontânea quanto hemorragia subaracnoide não traumática⁴⁸. Análises retrospectivas identificaram as principais causas como sendo presença de malformação arteriovenosa, doenças hematológicas (evoluindo com trombocitopenia; hemofilia e outras coagulopatias), tumores cerebrais, hemangiomas cavernosos, vasculopatia e infecções cerebrais e sistêmicas. Com relação à hemorragia intraparenquimatosa, as malformações arteriovenosas podem representar até a metade dos casos observados. A incidência de AVC hemorrágico em crianças é de aproximadamente 1,1 por 100.000 crianças, sendo quase 80% são de hemorragia cerebral e 20% de hemorragia subaracnoide. Jordan et al.⁴⁹ estudaram uma coorte de 2,3 milhões de crianças durante tempo médio de 3,5 anos e encontraram 116 casos de AVC hemorrágico espontâneo. Treze por cento dessas crianças tinham aneurismas cerebrais e, considerando-se somente a hemorragia subaracnoide, quase 57% das crianças afetadas tinham aneurismas cerebrais, o que leva à conclusão de que as malformações podem representar um grande número em pacientes pediátricos com AVC hemorrágico agudo. Nas disfunções hematológicas, os pacientes com púrpura trombocitopênica imune têm um risco de 0,1 a 1% de desenvolver um evento hemorrágico, com esse risco sendo diretamente proporcional à contagem de plaquetas, como demonstrado por Butros et al.⁵⁰ em 2003. Aproximadamente, 71% das crianças descritas nessa análise retrospectiva tinham contagens de plaquetas menores de 10.000/mm³.

Em 2003, Meyer-Heim et al.⁵¹ relataram os fatores de risco para AVC hemorrágico incluindo idade (menos de 3 anos), pontuação menor que sete na escala de coma de Glasgow, hemorragia na região infratentorial e doença hemorrágica de base.

Em casos de AVC hemorrágico, uma consulta com um neurocirurgião combinada com exames por imagem utilizando angiografia de ressonância magnética ou angiografia convencional são indispensáveis para se alcançar manejo cirúrgico. Distúrbios relacionados a coagulação e plaquetas deveriam ser prontamente tratados. Nenhuma ação terapêutica isolada é eficiente no tratamento desse grupo de pacientes. O uso de corticosteróides não é recomendado com base nos ensaios clínicos com pacientes adultos com hemorragia intraparenquimatosa; além disso, a hiperglicemia pode ocorrer como um efeito colateral comum e é um marcador de mau prognóstico para o desfecho do paciente.

Os avanços nas técnicas neurocirúrgicas e o diagnóstico precoce utilizando-se estudos por imagem reduziram substancialmente a morbimortalidade associada a AVC hemorrágico pediátrico. Estudos têm demonstrado que a mortalidade é alta e variável, alcançando taxas de até 54%, enquanto que sequelas neurológicas significativas são encontradas em aproximadamente 42% dos sobreviventes infantis.

Outras causas de AVE em crianças

A vasculite em crianças surge principalmente em sequência de eventos infecciosos e é difícil de diagnosticar devido à pouca especificidade dos métodos diagnósticos disponíveis. Esse diagnóstico deveria ser suscitado em eventos recorrentes ou naqueles associados a febre, eventos multifocais, lesões de pele associadas, glomerulopatias ou altos volumes de testes inflamatórios. As infecções, como meningite tuberculosa, encefalopatia pós-varicela, aspergilose, infecções por fungos ou outros vírus, tais como HIV e vírus de Coxsackie, também podem estar envolvidas. A vasculite autoimune, como visto em crianças com lúpus eritematoso sistêmico, pode causar lesões isquêmicas através de vários mecanismos, tais como liberação de êmbolos devido a endocardite, presença de anticorpos antifosfolípidos e vasculopatias que são comumente associadas com esses quadros.

Em crianças com varicela, o primeiro ano pós-infecção representa o período de risco mais alto para a ocorrência de AVE. A vasculopatia inflamatória, provavelmente seguida de migração do vírus através do nervo trigêmeo e da vasculatura cervical, é o mecanismo associado com a varicela⁵². Um grande estudo retrospectivo de coorte publicado por Donahue et al.⁵³ foi realizado para identificar a magnitude dos casos de AVE após a vacinação contra a varicela. Quase 1.250.000 crianças foram vacinadas e 203 novos diagnósticos de AVC isquêmico agudo foram realizados no primeiro ano após a vacinação. Nenhum desses casos ocorreu nos primeiros 30 dias após a vacinação, e a análise multivariada não mostrou associação entre a encefalite e a vacinação contra varicela. A maioria dos casos tinha fatores de risco bem conhecidos, tais como cardiopatias, condições vasculares e anemia falciforme.

Crianças criticamente doentes foram estudadas por Jordan et al.⁵⁴. Nessa análise retrospectiva, 93% dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva pediátrica tinham pelo menos um fator de risco para AVC isquêmico agudo. Além disso, as crianças criticamente doentes com AVE tinham 60 vezes mais chances de morrer do que as crianças não criticamente doentes.

Trombose venosa da dura-máter apresenta-se como uma manifestação frequente de AVE durante a idade neonatal, geralmente com convulsões e letargia. As disjunções e a sobreposição de suturas cranianas durante o nascimento podem afetar as estruturas dos seios cerebrais, aumentando assim o risco de AVE. A maioria das trombozes ocorre no seio sagital superior com ou sem associação com trombose do seio bilateral⁵⁵. O achado de asfixia perinatal também é comumente concomitante com a trombose venosa e pode representar um fator de risco para essa trombose. Problemas

de coagulação são encontrados em até 20% dos recém-nascidos com trombose venosa^{56,57}.

Os pacientes diagnosticados com enxaqueca com aura podem ter risco de AVC isquêmico agudo, particularmente no início da adolescência e em pacientes do sexo feminino em uso de anticoncepcionais. Outras situações, tais como hipertensão, dislipidemia e diabetes melito em crianças, não acarretam um maior risco comprovado de AVE⁵⁸.

Aspectos fisiopatológicos

Lesões cerebrais resultantes de lesão isquêmica ou hemorrágica são produto de mecanismos altamente complexos. Como o tecido cerebral tem uma necessidade metabólica alta de oxigênio e glicose, qualquer interrupção na circulação nas áreas afetadas pela oclusão vascular leva à depleção de substratos metabólicos em questão de minutos, uma situação exacerbada por subsequente acúmulo de metabólitos tóxicos, déficits de energia e dano às células afetadas.

Baseando-se em uma revisão realizada em 2004, Mergenthaler et al.⁵⁹ compilaram uma lista das principais características envolvidas na gênese da lesão cerebral. A mais importante é a zona de penumbra, a área que circunda a área infartada e é afetada por apoptose celular e citocinas pró-inflamatórias, representando 50% do volume cerebral envolvido no infarto. Outros aspectos incluem toxicidade celular devido a aminoácidos excitotóxicos e radicais livres de oxigênio, levando a lise osmótica dos neurônios, acidose tecidual secundária ao metabolismo anaeróbico, causando mau funcionamento neural, quebra da barreira hematoencefálica induzida por metaloproteinase e, finalmente, imunossupressão, causando redução dos linfócitos e síntese do interferon-gama devido à ativação do sistema nervoso autônomo simpático.

Achados clínicos

As manifestações clínicas de AVE pediátrico são múltiplas e geralmente inespecíficas. As crianças que apresentam pelo menos uma das seguintes características clínicas devem ser submetidas a triagem obrigatória para AVE: início agudo de déficit neurológico focal durante qualquer período; mudança inexplicável no nível de consciência, particularmente quando associada a dor de cabeça; convulsões durante o período neonatal e no período pós-operatório em crianças submetidas a cirurgia cardíaca⁶⁰.

As convulsões são o achado mais comum durante a idade neonatal e sua presença precoce no diagnóstico parece predispor a criança à posterior epilepsia em 8 a 12% dos casos⁶¹. De fato, as mudanças clínicas, como a hemiparesia, estão presentes em menos de 25% dos neonatos com AVE⁶².

O achado de fontanela afundada associada ou com pulsatilidade juntamente com dilatação venosa cervical ou cefálica deveria alertar para a possibilidade de trombose venosa. O surgimento tardio de hemiparesia é um indicador comum da ocorrência de AVE no período neonatal, geralmente ocorrendo entre 4 e 8 meses e vida⁶³.

À medida que a idade aumenta, a sintomatologia tende a se tornar mais similar àquela dos adultos. Os sintomas mais comumente descritos incluem hemiparesia, redução do nível de consciência, e lesões nervosas cranianas. Uma série de casos envolvendo crianças maiores de 1 mês mostrou uma taxa de hemiparesia variando de 85 a 100%^{64,65}. Outros sintomas incluem hemiplegia, monoparesia, disfagia, dor de cabeça, tontura e distúrbios visuais.

Uma revisão realizada em 2007 por Zimmer et al.⁶⁶ encontrou proporções similares de crianças com convulsões ou déficits focais (45% por grupo) em bebês menores de 1 ano de idade. Em crianças mais velhas, contudo, os déficits focais foram sete vezes mais frequentes do que as convulsões. Uma revisão recente realizada por Chadehumbe et al.⁶⁷ mostrou que 85% das crianças com AVE apresentaram convulsões 24 horas após o início dos sintomas, sem diferença na taxa de convulsões de acordo com o subtipo de AVE.

As doenças metabólicas, como a síndrome de MELAS, são caracterizadas por AVE com resolução completa dos sintomas neurológicos, e os eventos que persistem após alguns anos incluem sequelas, principalmente visuais⁶⁸.

Métodos de diagnóstico por imagem

O diagnóstico de AVE em crianças pode apresentar desafios técnicos para a determinação do grau e do local da lesão cerebral. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro é considerada pela maioria dos autores como o método de estudo por imagem mais adequado em virtude de sua rapidez, praticidade e disponibilidade, sendo capaz de revelar claramente os eventos hemorrágicos e diferenciá-los dos eventos isquêmicos. Além disso, a TC é menos dependente da estabilidade clínica do paciente, um fator que frequentemente contraindica o uso de RM nos estágios iniciais da doença.

A ultrassonografia craniana é útil no período neonatal para avaliar a hemorragia intraventricular ou da matriz germinativa. Esse exame também pode detectar anormalidades no fluxo sanguíneo cerebral em crianças com suspeita de apresentarem dissecação arterial extracraniana. Gauzzi et al.⁶⁹ estudaram o uso de fontanela posterior na ultrassonografia craniana em hemorragia intracraniana de recém-nascidos. Geralmente, a fontanela anterior é mais utilizada, mas pode não identificar AVE e lesões occipitais na zona occipital dos ventrículos laterais. No presente estudo, quase 30% das hemorragias leves somente foram diagnosticadas com ultrassonografia da fontanela posterior, e outros 30% de hemorragias suspeitas através de ultrassonografia da fontanela anterior foram confirmadas mais tarde com a fontanela posterior.

Em crianças com anemia falciforme, o uso de Doppler transcraniano oferece informações valiosas sobre a taxa máxima de fluxo sanguíneo nas porções terminais da artéria carótida interna ou nas porções proximais da artéria cerebral média, revelando risco mais alto nas taxas que ultrapassam 200 cm/s⁷⁰. Contudo, estudos têm demonstrado que taxas menores, de aproximadamente 128 cm/s, também apontam para maior risco e para a necessidade de realizar exames por imagem mais aprofundados em tais pacientes⁷¹.

Um estudo retrospectivo de Steen et al.⁷² encontrou altas taxas de alterações radiológicas em crianças com anemia falciforme. Evidências radiológicas de infarto cerebral foram encontradas em 35% das crianças estudadas, nenhuma das quais tinha sido previamente diagnosticada com AVE. Além disso, a ocorrência de lesões vasculares em crianças com padrões de hemoglobina SC é 35% mais baixa do que naquelas com hemoglobina SS.

A angiografia de ressonância magnética é considerada padrão-ouro para diagnosticar não somente as lesões cerebrais, mas também possível obstrução vascular e/ou lesões que funcionam como gatilho do evento isquêmico. Quando realizado precocemente, esse exame pode detectar o início de infartos cerebrais antes dos estudos tomográficos⁷³ e deveria ser sempre indicado se a confirmação de AVC isquêmico agudo tiver sido realizada previamente por outro método de estudo por imagem. A angiografia digital cerebral deveria ser sempre considerada quando achados negativos ou conflitantes são encontrados na RM ou quando nenhuma evidência radiológica ou laboratorial for encontrada para a causa do AVE. O exame também é indicado em crianças com a doença de Moyamoya que serão submetidas a cirurgia de vascularização⁷⁴. Como descrito por Matta et al.⁷⁵, em uma série de casos retrospectiva, quase 83% das crianças com AVC isquêmico agudo tinham obstrução da artéria cerebral média, confirmada por outros estudos como a artéria mais comumente envolvida em AVE infantil.

Os exames por imagem podem ajudar a revelar a etiologia do AVE com base no padrão de infarto cerebral. Achados de múltiplos infartos em diferentes áreas da distribuição arterial são sugestivos de eventos tromboembólicos, enquanto que infartos occipitais e parietais com áreas de intersecção entre os territórios venosos são comuns na síndrome de MELAS. Finalmente, a distribuição isquêmica entre os territórios de irrigação de diferentes artérias cerebrais (zonas de fronteira) é comum em eventos hipotensivos, enquanto que um padrão de lesões multifocais pequenas, principalmente na transição entre a massa branca e a cinzenta, sugere vasculite⁷⁶.

A angiografia convencional é superior a outras abordagens vasculares por imagem, tais como angiografia tomográfica ou ressonância angiográfica, para doenças como vasculite, dissecações arteriais intracerebrais e aneurismas. É importante estar ciente dos principais riscos inerentes à angiografia, que incluem uso de contraste iodado com riscos de nefrotoxicidade e hipersensibilidade, além da necessidade de punctura com riscos de lesão vascular, sangramento e tromboembolismo.

Outros exames complementares

Um ecocardiograma pode ser útil para diagnosticar forame oval patente; essa anormalidade pode ser até quatro vezes maior em crianças com AVE com etiologia indeterminada do que na população em geral⁷⁷.

Outros casos de déficit neurológico agudo são incluídos no diagnóstico diferencial do AVE, como convulsões, trauma, enxaqueca, obstrução ventricular em casos de hidrocefalia, abscesso cerebral, doenças metabólicas, reação a drogas, meningite, síncope e intoxicação medicamentosa.

Tratamento

Atualmente, não existe uma abordagem padrão que englobe as evidências baseadas em estudos cegos ou randomizados, ou indique recomendações específicas para o tratamento dos casos de AVE na população pediátrica⁷⁸.

A principal abordagem inicial tem o objetivo de estabilizar a criança desde a entrada na emergência até o tratamento na unidade de terapia intensiva. Ao contrário do que ocorre nos adultos, o AVE nas crianças raramente se manifestam como quadros graves e sistêmicos agudos, exigindo medidas imediatas de ressuscitação. Contudo, assegurar a permeabilidade das vias aéreas, fornecer oxigenação com ventilação suficiente para as crianças com hipoxemia e oferecer circulação adequada são passos iniciais fundamentais.

Os controles metabólico, hídrico e da temperatura corporal são extremamente importantes. Como descrito na Tabela 1, é importante obter prontamente amostras de sangue na emergência para contagem sanguínea, tempos de protrombina e trombina e eletrólitos – esses problemas podem ser corrigidos precocemente. Já que nenhum estudo pediátrico atesta a segurança e a eficácia da hipotermia como uma medida clínica para reduzir a taxa metabólica cerebral, seu uso rotineiro não pode ser indicado atualmente. O controle glicêmico em crianças criticamente doentes também não é baseado em protocolos ou estudos controlados. Contudo, um amplo corpus de evidências recentes aponta para o fato de que a hiperglicemia em crianças criticamente doentes aumenta significativamente a morbimortalidade em tais pacientes⁷⁹. A desidratação e a anemia são fatores de risco independentes para a ocorrência de eventos

isquêmicos, particularmente eventos trombóticos durante o período neonatal, e devem, portanto, ser manejados separadamente em todos os casos.

O controle da temperatura corporal tem uma enorme importância em pacientes com AVE. Existem algumas explicações para o impacto da febre na piora da lesão cerebral após o AVC isquêmico agudo: 1) níveis aumentados de aminoácidos excitatórios, radicais livres e lactato; 2) quebra da barreira hematoencefálica; e 3) comprometimento do funcionamento enzimático e estabilidade citoesquelética reduzida. Greer et al.⁸⁰ realizaram uma meta-análise para encontrar os efeitos da febre no AVC agudo. A febre contribuiu com um prognóstico ruim do AVC em quase todos os 39 estudos, com uma razão de chance de 1,5 para mortalidade, 1,3 para déficit neurológico grave, 2,8 para tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e 3,2 para internação mais longa.

Terapia anticoagulante e antiplaquetária

A eficácia e a segurança do uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou da heparina não-fractionada (HNF) ainda não foram comprovadas em pacientes pediátricos, exceto em alguns relatos de caso que demonstraram segurança na prevenção de eventos trombóticos após o AVC isquêmico⁸¹.

A terapia anticoagulante, tanto na fase aguda do AVE quanto no manejo crônico, é uma das principais questões descritas nas diretrizes de 2008 da revista *Chest* e da American Heart Association (AHA)⁷. Para o AVC isquêmico agudo, as diretrizes da *Chest* recomendam o uso de HNF ou HBPM ou aspirina (1 mg/kg/dia) até que os subtipos cardioembólico

Tabela 1 - Exames complementares para o diagnóstico de AVE em crianças

Exame	Comentários
Avaliação de cardiopatia: ECG, ecocardiograma e radiografia torácica	Avaliam a fonte de embolismo, arritmias e anormalidades estruturais; pouca especificidade na ausência de achados clínicos da cardiopatia
Contagem de leucócitos	Achados inespecíficos para anemia falciforme, anemia, trombocitopenia e doença infecciosa
Testes de coagulação	Avaliação de coagulação congênita ou adquirida (doença hepática, monitoramento de anticoagulação)
Fator anticoagulante	Triagem inicial para identificação de lúpus eritematoso sistêmico
Eletroforese de hemoglobina	Diagnóstico de anemia falciforme
Punctura lombar	Deteção de meningite e/ou encefalite em crianças sem sinais clínicos ou radiológicos de hipertensão intracraniana
Perfil lipídico	Avaliação de fatores de risco adicionais
Triagem de hipercoagulabilidade	Determina os níveis de proteína C e S, antitrombina III, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, homocisteína urinária
Lactato e piruvato arterial	Comumente altos na doença de MELAS
Teste de HIV	Conhecida causa de AVE
Triagem toxicológica	Em crianças de alto risco
Eletrólitos, função renal, gases sanguíneos arteriais e outros testes	Monitoramento clínico

ECG = eletrocardiograma; HIV = *human immunodeficiency virus*, vírus da imunodeficiência adquirida; MELAS = *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*.

ou de dissecação do AVC sejam excluídos. A recomendação da AHA sugere o uso de HNF ou HBPM por até 1 semana até que a causa seja determinada⁸³.

Quando se tratam de cardiopatias como causas de AVE, as diretrizes da Chest recomendam o uso de HBPM por mais de 6 semanas. A resolução cirúrgica da cardiopatia é o passo principal de acordo com a AHA.

Como uma prevenção secundária, o uso de aspirina (1-5 mg/kg/dia) por mais de 2 anos, após a exclusão de dissecação e cardioembolismo, é recomendado pelas diretrizes da Chest; a mesma recomendação é dada pela AHA.

Um estudo retrospectivo de coorte publicado em 2001 por Sträter et al.⁸⁴ não identificou diferença na recorrência de eventos isquêmicos a longo prazo entre crianças que usaram HBPM e aquelas que usaram ácido acetilsalicílico como profilaxia secundária.

Trombólise em AVC isquêmico agudo

As diretrizes existentes com relação ao manejo do AVC em adultos não podem ser aplicadas a crianças, já que há muitas diferenças relacionadas à idade nas rotas de coagulação, na fisiopatologia e no metabolismo dos medicamentos. Ganesan⁸⁵ identificou três fatores principais que impedem a extrapolação dos dados da trombólise em adultos para crianças: 1) o diagnóstico de AVC isquêmico em crianças é geralmente tardio, como mencionado anteriormente; 2) a fisiopatologia do AVE pediátrico não é dominada pelas consequências das doenças ateromatosas como em adultos; e 3) a completa oclusão arterial do AVE pediátrico é relativamente rara, opondo-se às principais indicações de trombólise. O primeiro ensaio pediátrico teve suas primeiras diretrizes publicadas recentemente⁸⁶ (Thrombolysis in Pediatric Stroke, TIPS) e incluirá 30 instituições terciárias de atendimento pediátrico internacionais. O TIPS é um estudo retrospectivo de coorte com duração de 5 anos e que irá testar a hipótese de que o ativador de plasminogênio tecidual (tPA) pode ser administrado de maneira segura em AVC infantil agudo. Esse estudo deve ter início neste ano.

Relatos de casos isolados que avaliam a segurança e a eficácia de se utilizar a trombólise em AVC isquêmico em crianças estão disponíveis na literatura. Arnold et al.⁸⁷ descreveram dois casos de AVC isquêmico tratados com uroquinase, ambos sem diagnóstico etiológico e com desfecho neurológico ruim. Há também relatos de hemorragia difusa em crianças devido ao uso de alteplase para trombólise extracerebral em até 11% dos casos^{88,89}.

Conclusões

Está claro que a ocorrência de AVE pediátrico depende de uma etiologia multifatorial e está associada à doença de base na maioria dos casos. O diagnóstico do AVE é desafiador, particularmente em faixas etárias pediátricas mais jovens porque os sintomas frequentemente são pouco específicos. Sequelas neurológicas e comprometimentos neuropsicomotores de longo prazo são comuns, estando intimamente ligados à doença de base e à extensão das lesões cerebrais^{90,91}.

As taxas de recorrência são altas, justificando diagnóstico precoce e medidas preventivas primárias ou secundárias para reduzir essas complicações. Esquemas de tratamento padrão ainda não foram propostos para o manejo de AVE em crianças, com a maioria dos dados tendo sido retirado de consensos preparados por especialistas e extrapolados de relatos da literatura sobre pacientes adultos. Um melhor treinamento dos pediatras sobre o reconhecimento precoce de sinais e sintomas pode contribuir para diagnósticos mais rápidos e menos sequelas.

Referências

- Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. [Time lag to diagnosis of stroke in children](#). *Pediatrics*. 2002;110:924-8.
- McGlennan C, Ganesan V. [Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children](#). *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:537-40.
- Goodman S, Pavlakis S. [Pediatric and newborn stroke](#). *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:431-9.
- Bernard TJ, Goldenberg NA. [Pediatric arterial ischemic stroke](#). *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:323-38.
- Molofsky WJ. [Managing stroke in children](#). *Pediatr Ann*. 2006;35:379-84.
- Jordan LC. [Assessment and treatment of stroke in children](#). *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:399-409.
- Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, et al. [Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young](#). *Stroke*. 2008;39:2644-91.
- Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. [Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome](#). *Neurology*. 2000;54:371-8.
- Fullerton HJ, Chetkovich MD, Wu YW, Smith WS, Johnston SC. [Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998](#). *Neurology*. 2002;59:34-9.
- Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, deVeber G. [Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the International Pediatric Stroke Study](#). *Stroke*. 2009;40:52-7.
- Pavlakis SG, Levinson K. [Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children](#). *Stroke*. 2009;40:S79-81.
- Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. [Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke](#). *Circulation*. 2006;114:2170-7.
- Kirton A, deVeber G. [Advances in perinatal ischemic stroke](#). *Pediatr Neurol*. 2009;40:205-14.
- Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, Metsvaht T, Lintrop M, Varendi H, et al. [Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study](#). *Stroke*. 2007;38:2234-40.
- deVeber G. [Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors](#). *Curr Opin Neurol*. 2002;15:133-8.
- Silveira RC, Procianny RS. [Lesões isquêmicas cerebrais no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S23-32.
- Nelson KB, Lynch JK. [Stroke in newborn infants](#). *Lancet Neurol*. 2004;3:150-8.
- Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. [Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes](#). *Pediatr Neurol*. 2009;40:1-12.
- Grillo E, Silva RJ, Filho JH. [Hemorragia intracraniana por deficiência de vitamina K em lactentes: relato de 2 casos](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:233-6.

20. 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.
21. Ohlweiler L, da Silva AR, Barros SV, Riesgo R, Rotta NT. Influence of intracranial hemorrhage and neonatal seizures on the neurological and psychomotor development of premature infants at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:902-5.
22. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty G et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med*. 2004;164:2502.
23. du Plessis AJ. Mechanisms of brain injury during cardiac infant surgery. *Semin Pediatr Neurol*. 1999;6:32-47.
24. Chan AK, deVeber G, Gruenwald C, Yager J, Massicotte MP. Cardiopulmonary bypass and arterial ischemic stroke in infants and children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2005;21:117-21.
25. Hayashida M, Kin T, Tomioka R, Orii H, Sekiyama H, Usui H et al. Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth*. 2004;92:662-9.
26. Chow G, Koirala B, Armstrong D, McCrindle B, Bohn D, Edgell D et al. Predictors of mortality and neurological morbidity in children undergoing extracorporeal life support for cardiac disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:38-43.
27. Miller SP, McQuillen PS, Vigneron D, Glidden DV, Barkovich J, Ferriero DM et al. Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1698-706.
28. Venkatesan C, Wainwright MS. Pediatric endocarditis and stroke: a single-center retrospective review of seven cases. *Pediatr Neurol*. 2008;38:243-7.
29. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;51:169-76.
30. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol*. 2001;58:565-8.
31. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle-Cell Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:965-72.
32. Gerald B, Sebes JI, Langston JW. Cerebral infarction secondary to sickle cell disease: arteriographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;134:1209-12.
33. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in the base of the brain. *Arch Neurol*. 1969;20:288-99.
34. Angelo IL. Acidente vascular cerebral e outras complicações do Sistema Nervoso Central nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29:262-7.
35. Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, Abboud M, Berman B, Miller ST et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle-cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr*. 1995;126:896-9.
36. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terrill C, Buchanan GR, Shurney W et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle-cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr*. 2002;140:348-54.
37. Platt OS. Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:54-7.
38. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Eng J Med*. 1988;239:5-11.
39. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2008;7:1056-66.
40. Sebire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:617-22.
41. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JK, Laver JH, Disco D, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood*. 2002;99:3144-50.
42. Carlin TM, Chanmugam A. Stroke in children. *Emerg Med Clin North Am*. 2002;20:671-85.
43. Junqueira PA, Moura-Ribeiro MV. Moyamoya and Down syndrome: study conducted by meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:274-80.
44. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sébire G, Friedman NR, Heyer GL, Lerner NB, et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation*. 2009;119:1417-23.
45. Grabowski EF, Buonanno FS, Krishnamoorthy K. Prothrombotic risk factors in the evaluation and management of perinatal stroke. *Semin Perinatol*. 2007;31:243-9.
46. Carvalho KS, Garg BP. Arterial strokes in children. *Neurol Clin*. 2002;20:1079-100.
47. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90:402-5.
48. Jordan LC, Hillis AE. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr Neurol*. 2007;36:73-80.
49. Jordan LC, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population based study. *Stroke*. 2009;40:400-5.
50. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:660-4.
51. Meyer-Heim AD, Boltshauser E. Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome. *Brain Dev*. 2003;25:416-21.
52. Jordan LC. Stroke in Childhood. *Neurologist*. 2006;12:94-102.
53. Donahue JG, Kieke BA, Yih WK, Berger NR, McCauley JS, Baggs J, et al. Varicella vaccination and ischemic stroke in children: is there an association? *Pediatrics*. 2009;123:e228-34.
54. Jordan LC, van Beek JG, Gottesman RF, Kossoff EH, Johnston MV. Ischemic stroke in children with critical illness: a poor prognostic sign. *Pediatr Neurol*. 2007;36:244-6.
55. 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.
56. deVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:133-8.
57. 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.
58. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol*. 2000;15:299-307.
59. Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis*. 2004;19:151-67.
60. Härtel C, Schilling S, Sperner J, Thyen U. The clinical outcomes of neonatal and childhood stroke: review of the literature and implications for future research. *Eur J Neurol*. 2004;11:431-8.
61. Kirton A, deVeber G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. *Clin Perinatol*. 2006;33:367-86.
62. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol*. 2001;50:163-8.
63. Shi KL, Wang JJ, Li JW, Jiang LQ, Mix E, Fang F, et al. Arterial ischemic stroke: experience in Chinese children. *Pediatr Neurol*. 2008;38:186-90.
64. Rotta NT, da Silva AR, da Silva FL, Ohlweiler L, Belarmino E Jr, Fonteles VR, et al. Cerebrovascular disease in pediatric patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:959-63.

65. Ranzan J, Rotta NT. Ischemic stroke in children: a study of associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:618-25.
66. Zimmer JA, Garg BP, Williams LS, Golomb MR. Age-related variation in presenting signs of childhood arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2007;37:171-5.
67. Chadehumbe MA, Khatri O, Khoury JC, Alwell K, Szaflarski JP, Broderick JP et al. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study. *J Child Neurol.* 2009;24:9-12.
68. Hirano M, Pavlakakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol.* 1994;9:4-13.
69. Gauzzi LD, Tavares EC, Xavier CC, Corrêa FF. Use of posterior fontanelle in the ultrasound diagnosis of intraventricular/periventricular hemorrhage. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:503-8.
70. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol.* 1997;42:699-704.
71. Deane CR, Goss D, O'Driscoll S, Mellor S, Pohl KR, Dick MC, et al. Transcranial Doppler scanning and the assessment of stroke risk in children with HbSC [corrected] disease. *Arch Dis Child.* 2008;93:138-41.
72. Steen RG, Emudianughe T, Hankins GM, Wynn LW, Wang WC, Xiong X, et al. Brain imaging findings in pediatric patients with sickle cell disease. *Radiology.* 2003;228:216-25.
73. Hutchison JS, Ichord R, Guerguerian AM, Deveber G. Cerebrovascular disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2004;11:139-46.
74. Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Arch Dis Child.* 1999;81:85-9.
75. Matta AP, Galvão KR, Oliveira BS. Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation, and neuroimaging findings in a case series study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:181-5.
76. Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, Bynevelt M, Johnson CL, Porter DA, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke. *J Child Neurol.* 2000;15:279-83.
77. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318:1148-52.
78. Deveber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol.* 2005;4:432-6.
79. Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Troster EJ. Hyperglycemia and morbimortality in critically ill children: critical analysis based on systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2009 (in press).
80. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke.* 2008;39:3029-35.
81. Burak CR, Bowen MD, Barron TF. The use of enoxaparin in children with acute, nonhemorrhagic ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2003;29:295-8.
82. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:887S-968S.
83. DeVeber G, Kirkham F. Guidelines for the treatment and prevention of stroke in children. *Lancet Neurol.* 2008;7:983-5.
84. Sträter R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowak-Göttl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study. *Stroke.* 2001;32:2554-8.
85. Ganesan V. Thrombolysis in paediatric arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:90-1.
86. Amlie-Lefond C, Chan AK, Kirton A, deVeber G, Hovinga CA, Ichord R, et al. Thrombolysis in acute childhood stroke: design and challenges of the thrombolysis in pediatric stroke clinical trial. *Neuroepidemiology.* 2009;32:279-86.
87. Arnold M, Steinlin M, Baumann A, Nedeltchev K, Remonda L, Moser SJ, et al. Thrombolysis in childhood stroke: report of 2 cases and review of the literature. *Stroke.* 2009;40:801-7.
88. Carlson MD, Leber S, Deveikis J, Silverstein FS. Successful use of rt-PA in pediatric stroke. *Neurology.* 2001;57:157-8.
89. Cannon BC, Kertesz NJ, Friedman RA, Fenrich AL. Use of tissue plasminogen activator in a stroke after radiofrequency ablation of a left-sized accessory pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:723-5.
90. Guimarães IE, Ciasca SM, Moura-Ribeiro MV. Cerebrovascular disease in childhood: neuropsychological investigation of 14 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:41-7.
91. Rodrigues SD, Ciasca SM, Moura-Ribeiro MV. Ischemic cerebrovascular disease in childhood: cognitive assessment of 15 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:802-7.

Correspondência:
Eduardo Mekitarian Filho
Avenida Paulista, 200 – 7º andar – UTI Pediátrica
CEP 01310-000 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 3016.4317
E-mail: emf2002@uol.com.br