

# Acidente Vascular Cerebral Isquémico Neonatal no Registo Nacional da Unidade de Vigilância Pediátrica: Como Estão Estas Crianças Seis Anos Depois?

Neonatal Ischemic Stroke in the National Registry of the Paediatric Surveillance Unit: How Are These Children Six Years Later?

Beatriz Fraga<sup>1</sup>, José Paulo Monteiro<sup>2</sup>

Acta Pediatr Port 2018;49:112-20  
DOI: 10.21069/APP.2018.11663

## Resumo

**Introdução:** Pretendeu-se avaliar uma coorte de recém-nascidos com acidente vascular cerebral isquémico neonatal sintomático, incluindo o seguimento até aos 5-7 anos.

**Métodos:** Estudo de coorte prospetivo e descritivo, baseado em dados retirados do registo nacional de acidente vascular cerebral neonatal, entre 2009-2011. Foram incluídos os casos de acidente vascular cerebral isquémico neonatal sintomático confirmados por ressonância magnética crânio-encefálica.

**Resultados:** Analisaram-se 21 recém-nascidos, 12 do sexo masculino, mediana da idade gestacional 39 semanas e do peso ao nascer 3389 g. Apresentaram antecedentes obstétricos ou perinatais significativos 18 recém-nascidos, salientando-se reanimação neonatal (n = 9), encefalopatia hipóxico-isquémica (n = 2), parto traumático (n = 1), sépsis precoce (n = 2), cardiopatia congénita (n = 4) e potenciais fatores de risco protrombóticos (n = 8). Todos apresentaram convulsões entre as 6-72 horas de vida (focais em 18), associando-se hipotonia (n = 11), apneia (n = 5) e dificuldade alimentar (n = 4). O diagnóstico foi confirmado por ressonância magnética crânio-encefálica, sendo realizada angiografia por ressonância magnética em três recém-nascidos. O hemisfério esquerdo foi o mais afetado (n = 13). Foi possível obter dados de seguimento aos 2-3 anos em 18 crianças: 10 tinham défice motor, quatro atraso global de desenvolvimento, duas epilepsia e oito sem sequelas. Dos 11 casos com seguimento mais longo (5-7 anos), sete apresentaram défice motor, três atraso global do desenvolvimento e perturbações da linguagem, uma epilepsia e quatro sem sequelas.

**Discussão:** O seguimento longitudinal das crianças com acidente vascular cerebral neonatal é fundamental, uma vez que as sequelas se tornam evidentes a médio / longo prazo. Apesar da existência de fatores de risco significativos nos recém-nascidos com acidente vascular cerebral, a determinação de fatores agudos preditivos da evolução é ainda difícil.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral/complicações; Acidente Vascular Cerebral/diagnóstico por imagem; Doenças do Recém-Nascido; Isquemia Cerebral; Recém-Nascido; Vigilância da População

## Abstract

**Introduction:** The study aims to analyse a cohort of newborns with symptomatic neonatal ischaemic stroke, including follow-up up to age 5-7 years.

**Methods:** All newborns with symptomatic neonatal ischaemic stroke confirmed by brain magnetic resonance imaging were included in a prospective and descriptive cohort study, based on data from the national registry of paediatric stroke, between 2009-2011.

**Results:** We analysed 21 newborns, 12 male, median gestational age 39 weeks and median birth weight 3389

g. Eighteen newborns had a significant obstetric or perinatal history: neonatal resuscitation (n=9), hypoxic ischaemic encephalopathy (n=2), traumatic delivery (n=1), early sepsis (n=2), congenital heart disease (n=1), and potential prothrombotic risk factors (n=8). All cases presented seizures between 6-72 hours of life (focal in 18), associated with hypotonia (n=11), apnoea (n=5) and feeding problems (n=4). The diagnosis was made by brain magnetic resonance, and magnetic resonance angiography was performed in three newborns. The left hemisphere was most often affected (n=13). Follow-up data at 2-3 years was obtained in 18 children: 10 had

1. Serviço de Pediatria, Departamento da Mulher e da Criança, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, São Miguel, Açores, Portugal

2. Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

### Correspondência

Beatriz Fraga

fragaana@hotmail.com

Rua Professor Manuel Valadares, nº 5, 1º E, 1750-232 Lisboa, Portugal

Recebido: 27/02/2017 | Aceite: 04/07/2017

motor impairment, four developmental delay, two epilepsy and eight had no sequelae. Of the 11 cases with longer follow-up (5-7 years), seven presented motor impairment, three developmental delay and language disorders, one epilepsy and four had no sequelae.

**Discussion:** Longitudinal follow-up of children with neonatal stroke is crucial, since the sequelae become evident in the medium to long term. Despite the existence of significant risk factors in newborns with stroke, determination of acute predictive factors of evolution is difficult.

**Keywords:** Brain Ischemia; Infant, Newborn; Infant, Newborn, Diseases; Population Surveillance; Stroke/complications; Stroke/diagnostic imaging

## Introdução

O acidente vascular cerebral isquémico neonatal (ACVIN) é o acidente vascular cerebral (AVC) mais prevalente em idade pediátrica. Constitui uma causa comum de lesão cerebral perinatal condicionante de incapacidade neurológica e cognitiva significativa a longo prazo.<sup>1,2</sup> É a principal causa de paralisia cerebral unilateral em crianças nascidas de termo<sup>3</sup> e uma causa importante de epilepsia na infância.<sup>4</sup> Dados atuais indicam que a incidência de ACVIN é elevada, similar à incidência de AVC no idoso, sendo estimada em um caso em cada 2300-5000 nascimentos.<sup>5-7</sup> Um estudo demonstrou que cerca de metade dos casos são sintomáticos no período neonatal.<sup>8</sup> O ACVIN surge na sequência de um insulto vascular num foco arterial entre as 20 semanas de idade gestacional e os 28 dias de vida,<sup>5,6,9</sup> sendo apontada uma etiopatogenia multifatorial para a isquemia e para o dano cerebral perinatal.<sup>6,10</sup> Os efeitos a longo prazo parecem estar relacionados com a resposta do sistema neurovascular e com a modulação inflamatória da barreira hematoencefálica do cérebro imaturo.<sup>10</sup> Contudo, são necessários mais estudos acerca da patogénese desta entidade clínica, que permitam a implementação de medidas terapêuticas e preventivas adequadas.<sup>6</sup> Os principais fatores de risco associados a ACVIN são as infeções perinatais, a existência de vasculopatia, patologia sistémica, cardiopatia ou alterações protrombóticas no recém-nascido (RN). Associam-se ainda fatores de risco maternos, peri-parto e relacionados com patologia placentar.<sup>5,6,11</sup> As manifestações clínicas surgem habitualmente entre as 12-72 horas de vida. As convulsões neonatais, tipicamente focais no lado contralateral à lesão, constituem o sinal clínico inaugural mais comum e associam-se, muitas vezes, a outras manifestações

inespecíficas como hipotonia, dificuldade respiratória, episódios de apneia ou dificuldade alimentar.<sup>5,12-14</sup>

A suspeita clínica de AVC neonatal deverá ser confirmada por exame de neuroimagem. A ecografia transfontanelar é o exame de primeira linha, pela facilidade de execução, embora com baixa sensibilidade. A ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) é o exame complementar de eleição pela sua sensibilidade diagnóstica e valor prognóstico. Já a angiografia por ressonância magnética (angio-RM) da cabeça e pescoço permite o rastreio de arteriopatias, nomeadamente disseção traumática carotídea por vezes associada.<sup>5,14,15</sup>

Apesar do AVC neonatal ser considerado um fenómeno comum, a evolução e a existência de sequelas a longo prazo são ainda pouco compreendidas, nomeadamente os seus fatores predisponentes.<sup>16</sup> Embora a taxa de mortalidade seja considerada baixa, os estudos acerca dos efeitos a longo prazo indicam que 60%-80% destas crianças apresentarão algum tipo de sequele futura.<sup>17,18</sup> Cerca de um terço destas crianças desenvolvem paralisia cerebral.<sup>1,11,14</sup> Outras sequelas incluem o défice cognitivo, alterações da linguagem, do comportamento ou epilepsia.<sup>1,5,16,19</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar os casos de ACVIN sintomático notificados na unidade de vigilância pediátrica (UVP) em Portugal entre 2009-2011 e o respetivo seguimento a longo prazo. Caracterizaram-se fatores de risco, apresentação clínica, exames complementares de diagnóstico e resultados em duas fases, aos 2-3 anos de idade e aos 5-7 anos de idade. Pretende-se alertar para a importância do acompanhamento longo prazo, tendo em conta a taxa significativa de sequelas que surgem ao longo do desenvolvimento destas crianças.

## Métodos

O estudo teve por base a análise prospetiva de uma coorte de recém-nascidos com AVC neonatal, notificados na UVP durante os anos de 2009, 2010 e 2011. No registo nacional da UVP foram notificados os casos de AVCNI, AVC neonatal hemorrágico e trombose do seio venoso utilizando-se as seguintes definições<sup>20</sup>:

- AVC isquémico: défice neurológico focal de início agudo acompanhado de imagem de ecografia transfontanelar e/ou tomografia computadorizada ou ressonância magnética cerebral demonstrando alterações compatíveis com enfarte isquémico em localização consistente com os sinais e sintomas neurológicos;
- AVC hemorrágico: défice neurológico focal de início agudo acompanhado de imagem de ecografia transfontanelar e/ou tomografia computadorizada ou ressonância

magnética cerebral demonstrando alterações compatíveis com hemorragia em localização consistente com os sinais e sintomas neurológicos;

- Trombose venosa cerebral: sinais e sintomas de disfunção neurológica acompanhados de trombose de veias ou seios venosos na tomografia computadorizada ou ressonância magnética cerebral e/ou angio-RM.

Foram também notificados os casos com diagnóstico de AVC ou de trombose venosa cerebral por exame de imagem.

No presente estudo incluíram-se os recém-nascidos com AVCIN sintomático com diagnóstico imagiológico realizado por RM-CE. Foram excluídos os RN com AVC hemorrágico, trombose do seio venoso, AVC isquémico decorrente de malformações cerebrais arteriovenosas, AVC no contexto de doença sistémica e de prematuridade, de forma a eliminar potenciais fatores confundidores decorrentes das comorbilidades associadas. Excluíram-se ainda recém-nascidos com AVC perinatal presumível, ou seja, com AVCNI não sintomático, diagnosticados mais tarde no contexto de défice motor ou epilepsia focal.

Para realização do estudo foram contactados por correio eletrónico e/ou telefone todos os médicos neuropediatras e neonatologistas notificadores dos casos de AVCIN na UVP e todos os médicos responsáveis pelo seguimento destas crianças, para fornecimento de dados clínicos, analíticos e imagiológicos dos casos notificados. Assim, foi solicitado o fornecimento de dados relativos aos antecedentes maternos, gravidez, parto, apresentação clínica, manifestações sistémicas neonatais, meios complementares de diagnóstico e tratamento do AVC, bem como de dados relativos ao seguimento destas crianças em dois períodos distintos, entre os 2-3 anos de idade e numa fase mais tardia entre os 5-7 anos de idade. Foram excluídos do estudo os casos para os quais não se obteve resposta à solicitação.

Os dados obtidos resultaram da combinação da informação fornecida com os dados do registo nacional da UVP. No que se refere à interpretação dos exames complementares de diagnóstico, utilizou-se a informação dos relatórios dos exames obtidos e dos registos de seguimento. Do mesmo modo, a avaliação do desenvolvimento psicomotor foi obtida através dos registos de seguimento nas consultas de neuropediatria / neurodesenvolvimento, não sendo utilizadas escalas de avaliação de forma padronizada.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS for Windows, versão 23. Procedeu-se à análise descritiva dos dados de forma a conhecer as características dos RN, possíveis fatores de risco associados, apresentação clínica, meios complementares de

diagnóstico utilizados e o seguimento a médio e longo prazo. Para a determinação das taxas de sequelas aos 2-3 anos e aos 5-7 anos foram usados diferentes denominadores de acordo com o número de crianças com seguimento ou informação disponível até ao referente período.

## Resultados

Entre 2009-2011, foram notificados no registo nacional de acidente vascular cerebral neonatal da UVP, 47 casos de AVC neonatal. De acordo com os critérios de inclusão estudaram-se 21 RN com diagnóstico de AVCIN sintomático, tendo sido excluídos 26 casos: 12 com AVC hemorrágico, um com trombose do seio venoso, um com aneurisma da veia de galeno, três com doença congénita (encefalopatia inespecífica, linfocitose familiar e síndrome de Leigh), quatro prematuros e cinco casos por insuficiência de dados.

### Caracterização da amostra e fatores de risco

Obeve-se um ligeiro predomínio do sexo masculino (57,1%). A mediana da idade gestacional foi de 39 semanas (mínimo 38 semanas, máximo 41 semanas), sendo a mediana do peso ao nascer de 3389 g (mínimo 2615 g, máximo 4315 g). Foram identificados possíveis fatores de risco gestacionais, obstétricos ou perinatais para AVC neonatal isquémico em 18 (82%) RN. A mediana da idade materna foi de 30 anos (mínimo 19 anos, máximo 39 anos), constatando-se uma idade materna superior a 35 anos em quatro casos (19%). Trinta e oito por cento das mães eram primíparas, tendo sido detetados fatores de risco maternos, como abortos prévios, corioamnionite, diabetes gestacional, hipertensão arterial ou oligoâmnios em 4,8% dos casos. A maioria dos partos foram distócicos (57,1%), com referência a um parto traumático. Ocorreu rotura prematura de membranas em 14,3%, presença de líquido meconial em 19% e febre materna em 9,5%. Em nove (42,9%) RN foi necessário algum tipo de reanimação neonatal - ventilação por pressão positiva contínua (CPAP), ventilação por pressão positiva intermitente, oxigénio ou ventilação invasiva. Em dois RN, confirmou-se encefalopatia hipóxico-isquémica. Em quatro (19%) RN foi diagnosticada cardiopatia congénita, um com coartação da aorta e três com comunicação intraventricular. Três (9,5%) casos apresentaram sépsis neonatal e detetou-se anomalia do cordão umbilical em um caso. A investigação protrombótica revelou predisposição em oito (38,1%) casos, três com mutação para o gene da protrombina em heterozigotia, um com mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (*MTHFR*)

Tabela 1. Caracterização da amostra e fatores de risco

Sexo masculino, n (%)	12 (57,1)
Idade gestacional (semanas), mediana (mínimo-máximo)	39 (38-41)
Peso à nascença (g), mediana (mínimo-máximo)	3389 (2615-4315)
Perímetro cefálico (cm), mediana (mínimo-máximo)	35 (33-37)
Idade da mãe (anos), mediana (mínimo-máximo)	30 (19-39)
Primíparas, n (%)	8 (38,1)
Abortos, n (%)	1 (4,8)
Corioamnionite, n (%)	1 (4,8)
Diabetes gestacional, n (%)	1 (4,8)
Hipertensão arterial, n (%)	1 (4,8)
Oligoâmnios, n (%)	1 (4,8)
Restrição do crescimento intra-uterino, n (%)	0 (0)
Trauma materno, n (%)	0 (0)
Parto	
Cesariana, n (%)	7 (33,3)
Eutócico, n (%)	2 (9,5)
Distócico (fórceps / ventosa / ambos), n (%)	12 (57,1)
Parto traumático, n (%)	1 (4,8)
Pré-eclampsia, n (%)	0 (0)
Rutura prematura de membranas, n (%)	3 (14,3)
Líquido amniótico meconial, n (%)	4 (19)
Febre materna, n (%)	2 (9,5)
Reanimação neonatal	9 (42,9%)
Encefalopatia hipóxico-isquémica, n (%)	2 (9,5)
Sépsis, n (%)	2 (9,5)
Anomalia do cordão umbilical, n (%)	1 (4,8)
Cardiopatía congénita, n (%)	4 (19)
Infeção <i>citomegalovirus</i> , n (%)	0 (0)
Cateter venoso central, n (%)	0 (0)
Desidratação, n (%)	0 (0)
Oxigenação por membrana extracorpórea, n (%)	0 (0)
Fatores de risco protrotóxicos, n (%)	8 (38,1)
RN com fatores de risco identificados, n (%)	18 (85,7)
RN sem factores de risco identificados, n (%)	3 (14,3)

RN - recém-nascido.

em heterozigotia, um com mutação em homozigotia para *MTHFR* e para o inibidor do ativador do plasminogénio (*PAI-1*), dois com síndrome antifosfolípido e um com alterações da antitrombina 3 e proteína C.

Os dados da história familiar foram incompletos neste estudo, contudo não se apuraram casos de AVC neonatal em familiares próximos.

A caracterização completa da amostra está incluída na Tabela 1.

### Apresentação clínica

As primeiras manifestações clínicas foram observadas entre as 6-72 horas de vida, com mediana de 27 horas de vida. As convulsões neonatais, na sua maioria clónicas e focais (85,7%), constituíram o principal sinal clínico, estando presentes em todos os RN. Além disso, constituíram a única manifestação clínica em oito (38%) RN. As convulsões neonatais associaram-se a outras manifestações inespecíficas, como hipotonia (52,4%), apneia (23,8%), dificuldade alimentar (19%) e hipoglicemia (4,8%) (Tabela 2).

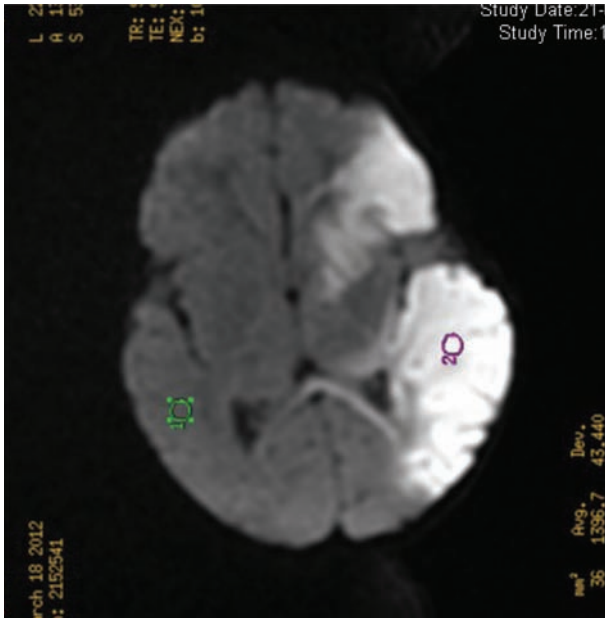
### Neuroimagem

A ecografia transfontanelar, exame de primeira linha na suspeita de AVC neonatal, foi realizada em todos os casos, com evidência de alterações em 17 (81%) RN, sendo de referir a normalidade deste exame em quatro casos (19%). A TC-CE revelou alterações nos cinco casos em que foi realizada. A RM-CE, obtida em todos os casos incluídos no estudo, permitiu a confirmação do diagnóstico e a caracterização da extensão da lesão (Fig. 1).

Em três casos, foi possível a realização de angio-RM, uma das quais descrita como normal, realizada cerca de três semanas após o episódio (Tabela 3). O território vascular da artéria cerebral média (ACM) foi afetado em todos os casos, sendo o hemisfério esquerdo o mais atingido (62%), seguido das lesões hemisféricas bilaterais (24%) e do hemisfério direito (14%). (Tabela 3)

Tabela 2. Apresentação clínica

Convulsões, n (%)	21 (100)
Clónicas focais, n (%)	18 (85,7)
Clónicas generalizadas, n (%)	1 (4,8)
Focais com generalização, n (%)	2 (9,5)
Hipotonia, n (%)	11 (52,4)
Apneia, n (%)	5 (23,8)
Dificuldade alimentar, n (%)	4 (19)
Hipoglicemia, n (%)	1 (4,8)
Horas de vida nas primeiras manifestações clínicas, mediana (mínimo-máximo)	27 (6-72)



**Figura 1.** Ressonância magnética crânio-encefálica em sequência de difusão com extensa lesão isquêmica recente no território da artéria cerebral média esquerda. Exame realizado no quarto dia de vida de recém-nascido de termo com convulsões focais direitas.

Tabela 3. Neuroimagem	
Ecografia transfontanelar, n (%)	21 (100)
Com alterações, n (%)	17 (81)
Normal, n (%)	4 (19)
TC-CE, n (%)	5 (24)
Com alterações, n (%)	5 (100)
Normal, n (%)	0
RM-CE, n (%)	21 (100)
Com alterações, n (%)	21 (100)
Normal, n (%)	0
Angio-RM, n (%)	3 (14)
Com alterações, n (%)	2 (67)
Normal, n (%)	1 (33)

Angio-RM - angiografia por ressonância magnética; RM-CE - ressonância magnética crânio-encefálica; TC-CE - tomografia computadorizada crânio-encefálica.

### Tratamento

Perante a presença de convulsões clínicas, a maioria dos RN (90%) foi tratada com anticonvulsivantes, não sendo estes utilizados em dois casos por provável resolução espontânea da crise convulsiva. O fenobarbital foi o fármaco de primeira linha em 18 (95%) RN, tendo sido eficaz isoladamente em 16 (89%) casos. Foi necessária a associação de outros anticonvulsivantes em dois (11%) casos, fenitoína ou clonazepam em associação. Em um (5%) caso foi utilizado midazolam como primeira linha, tendo sido eficaz.

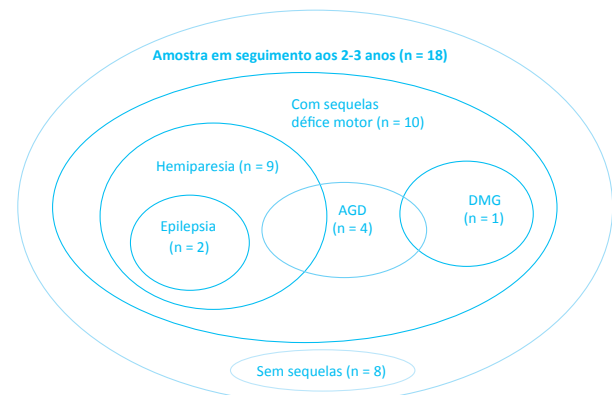
A utilização de medicamentos anti-agregantes plaque-

tários apenas foi necessária em um (5%) caso com diagnóstico de síndrome antifosfolípido. Não se encontraram RN medicados com anticoagulantes.

### Seguimento

Relativamente ao seguimento das crianças com AVCIN, não se verificaram óbitos em ambas as fases de seguimento. Foi possível obter informação acerca do seguimento até aos 2-3 anos de idade em 18 das 21 crianças (86%): em 10 (55%) crianças observaram-se sequelas, todas com algum tipo de défice motor, nove com hemiparesia e uma com défice motor global. Para além do défice motor, quatro das 10 crianças referidas apresentavam outras comorbilidades a nível do desenvolvimento psicomotor, incluindo défice cognitivo ou alterações do comportamento e interação social, sendo englobadas no grupo de crianças com atraso global do desenvolvimento. Por fim, duas das 10 crianças referidas tinham diagnóstico de epilepsia (Fig. 2) Não foi possível obter dados acerca das características das convulsões, idade de surgimento, gravidade das crises, medicação prescrita ou resposta aos anti-epiléticos.

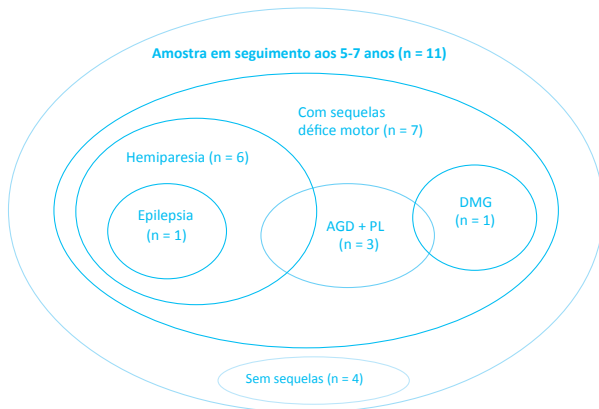
O seguimento aos 5-7 anos de idade foi obtido em 11



**Figura 2.** Seguimento 2-3 anos após acidente vascular cerebral neonatal isquémico. Aos 2-3 anos de idade, das 18 crianças estudadas, 10 (55%) apresentavam défice motor (nove com hemiparesia e uma com défice motor global), quatro (22%) atraso global do desenvolvimento e duas (11%) epilepsia.

(52%) crianças da amostra: sete (64%) apresentavam sequelas, todas com défice motor, seis com hemiparesia e uma com défice motor global. Verificou-se que três destas sete crianças (27% dos casos com seguimento a longo prazo) apresentavam atraso global do desenvolvimento associado a perturbações da linguagem. Constatou-se ainda um caso de epilepsia (9% dos casos com seguimento a longo prazo), correspondente a um dos casos já previamente diagnosticados na primeira fase de seguimento (Fig. 3)





**Figura 3.** Seguimento 5-7 anos após acidente vascular cerebral isquémico neonatal. Aos 5-7 anos de idade, das 11 crianças estudadas, sete (64%) apresentavam déficit motor (seis com hemiparesia e uma com déficit motor global), três atraso global do desenvolvimento e perturbações da linguagem e uma (9%) epilepsia.

## Discussão

O presente estudo aborda os casos de AVCIN com sintomatologia neonatal notificados na UVP entre 2009-2011 e avalia, nos casos possíveis, a evolução clínica e surgimento de sequelas até à idade correspondente ao momento da realização do estudo (5-7 anos de idade). De acordo com o Instituto Nacional de Estatística (INE) o número de nados vivos de 2009-2011 foi de 297 728.<sup>21</sup> Deste modo, a incidência de AVC neonatal no presente estudo foi de 1:6335, sendo ligeiramente inferior aos dados reportados noutros estudos.<sup>5,6,7,22</sup> A subnotificação dos casos de AVC neonatal poderá justificar este facto. Verificou-se um ligeiro predomínio no sexo masculino, tal como descrito na literatura.<sup>1,5,14,19</sup> Outras características da população, como mediana da idade gestacional e peso médio também se apresentam de acordo com o descrito em séries de casos com critérios de seleção semelhantes.<sup>1,19,23</sup>

Relativamente à identificação de fatores de risco possíveis para ocorrência de AVCIN, no presente estudo verificou-se, de um modo geral, uma concordância com o descrito na literatura.<sup>1,5,24</sup> Assim, a mediana da idade materna desta amostra foi similar a outros estudos,<sup>1</sup> incluindo a percentagem de mães com idade avançada (superior a 35 anos) que foi de apenas 19%.<sup>1,24</sup> Um estudo internacional multicêntrico de 2011 descreve uma maior percentagem de mulheres primíparas e com hipertensão arterial e uma menor percentagem de mulheres com aborto prévio, corioamnionite, diabetes gestacional e oligoâmnios.<sup>1</sup> Quanto ao tipo de parto, embora a percentagem de cesarianas seja concordante com o estudo multicêntrico,<sup>1</sup> verificou-se um número muito superior de partos distócicos relativamente aos eutócicos na presente amostra. A ocorrência de rutura

prematura de membranas, de líquido meconial e de febre peri-parto (fator com associação demonstrada a AVC neonatal)<sup>23</sup> foi semelhante a outros estudos,<sup>1,19,25</sup> assim como a necessidade de reanimação neonatal e a percentagem de casos com encefalopatia hipóxico-isquémica.<sup>1</sup> A prevalência de cardiopatia congénita esteve também de acordo outros estudos, com exceção do facto de se descreverem na literatura um maior número de cardiopatias congénitas complexas.<sup>1</sup> As alterações protrombóticas (mutações genéticas ou aumento dos valores de proteínas protrombóticas) constituem um dos principais fatores de risco, sendo detetados em 38% dos casos da presente amostra. Na literatura é referido que mais de metade dos casos de AVCIN são portadores de alterações protrombóticas, embora a incidência varie de acordo com o tipo de estudo e momento da colheita dos dados.<sup>5,14,19,24</sup> Outros fatores de risco descritos na literatura, como desidratação, necessidade de cateteres venosos centrais ou oxigenação por membrana extracorpórea não foram encontrados na presente amostra. Relativamente à apresentação clínica do AVCIN, o surgimento de convulsões entre as 12-72 horas de vida é concordante com o descrito na literatura,<sup>1,5,12,14,19</sup> sendo na sua maioria convulsões focais, no lado contralateral à lesão.<sup>5,12</sup> Torna-se importante referir que 10%-15% dos RN com convulsões neonatais sofreram um AVC<sup>12</sup> e que as convulsões neonatais podem constituir a única manifestação clínica do AVC neonatal,<sup>19</sup> como se verificou em 38% da presente amostra. As convulsões podem ser subtis e frequentemente subdiagnosticadas.<sup>14</sup> Outras manifestações clínicas mais inespecíficas, como hipotonia, sintomatologia respiratória com episódios de apneia, dificuldades alimentares ou hipoglicemia estão também descritas na literatura, em percentagens semelhantes às encontradas neste estudo.<sup>1,5,14,19</sup> Os autores referem ainda outra sintomatologia, como irritabilidade, alterações do nível de consciência e hemiparesia.<sup>1,5,19</sup> A ecografia transfontanelar é o exame de primeira linha utilizado em RN com suspeita de lesão cerebral, tendo sido realizada em todos os casos na presente amostra. Contudo, trata-se de um exame menos sensível no diagnóstico de lesão vascular,<sup>5</sup> uma vez que, para além de ser operador dependente, pode não evidenciar quaisquer alterações, em particular quando realizada precocemente (nos primeiros três dias após a lesão).<sup>14</sup> Este facto poderá explicar a normalidade deste exame em 19% dos casos no presente estudo, sendo indispensável a realização de outro exame de imagem cerebral no diagnóstico de AVC neonatal. A TC-CE, exame mais sensível do que a ecografia, foi realizado em 24% da presente amostra e em 48% dos casos num estudo multicêntrico.<sup>1</sup> Contudo, expõe o RN a radiação e trata-se

de um exame ainda pouco informativo, pelo que a literatura não advoga a sua realização.<sup>5</sup> A RM-CE, realizada em todos os casos da presente amostra, é o exame de eleição na suspeita de AVC neonatal, permitindo uma melhor resolução anatómica e maior sensibilidade no diagnóstico.<sup>1,5,14</sup> Para além disso, a RM-CE desempenha um importante papel no prognóstico motor, sendo que a presença de lesão hemisférica com envolvimento subcortical e extensão aos gânglios da base e braço posterior da cápsula interna são altamente preditivos do desenvolvimento contralateral de paralisia cerebral espástica unilateral.<sup>14,26</sup> A angio-RM, exame ainda pouco utilizado nestes casos, permite o estudo das artérias cerebrais e do pescoço e a deteção de assimetrias da árvore cérebro-vascular bem como da existência de disseção de artérias cervicais.<sup>3</sup> Na presente amostra foram encontradas alterações em dois dos três casos que realizaram angio-RM (66%), estando este resultado de acordo com um estudo recente, onde se procedeu à avaliação do RN através deste exame.<sup>27</sup> No mesmo estudo, um exame normal correspondeu a um valor preditivo negativo de 100% para existência de enfarte num ramo arterial principal e a existência de alterações relacionou-se com risco aumentado de paralisia cerebral.<sup>27</sup> A maioria dos casos de AVCIN é unilateral e ocorre predominantemente no hemisfério esquerdo, com attingimento da ACM esquerda (70%-80% dos casos),<sup>1,5,19</sup> tal como verificado em 62% da presente amostra. Este achado resulta de fatores hemodinâmicos da circulação fetal, em que na fisiopatologia podem estar envolvidos fenómenos embólicos com origem placentar, sendo atingido o território da ACM esquerda.<sup>28</sup> O attingimento de território vascular múltiplo em “áreas de fronteira” é descrito em 10%-30% dos casos, associado à necessidade de reanimação neonatal.<sup>1,19</sup> Os casos isolados de lesão na circulação posterior são raros.<sup>19</sup> A terapêutica com anticonvulsivantes é recomendada para todos os RN que apresentem convulsões,<sup>5,14</sup> sendo o fármaco de eleição o fenobarbital,<sup>14,29</sup> anticonvulsivante também utilizado na maioria dos casos do presente estudo. De referir que a literatura defende que este fármaco seja retirado precocemente durante os primeiros meses de vida, pelos efeitos secundários, nomeadamente cognitivos, que apresenta sobre um cérebro imaturo.<sup>4,29</sup> De acordo com as orientações da American Heart Association e CHEST, a utilização de anticoagulantes após o diagnóstico de AVC neonatal está apenas recomendada para RN com evento cardioembólico documentado ou com deficiência de proteína C em homozigotia.<sup>30,31</sup> Desde modo, nenhum dos casos da presente amostra foi medicado com anticoagulantes. Apenas um (4%) RN foi

medicado com anti-agregante plaquetário por diagnóstico de síndrome antifosfolípido, sendo descrita a utilização desta medicação em 13% dos casos na literatura.<sup>19</sup> Relativamente às repercussões a longo prazo nas crianças com AVC neonatal, estudos de seguimento indicam a existência de algum tipo de sequelas em 60%-80% dos casos,<sup>16-18</sup> sendo a coexistência de défices elevada.<sup>16</sup> Apesar da presente amostra de casos com dados do seguimento ser pequena, aos 2-3 anos de idade constatou-se uma prevalência semelhante, sendo a percentagem de sequelas aos 5-7 anos, com menor número de crianças estudadas, superior (73%). De acordo com a literatura, o impacto do AVC neonatal nas sequelas motoras está dependente das características do enfarte, incluindo a localização, tamanho e extensão das lesões para a região cortical ou subcortical, gânglios da base, córtex e braço posterior da cápsula interna, relacionando-se as lesões bilaterais com uma maior probabilidade de sequelas.<sup>3,19</sup> No presente estudo, a percentagem de casos com défice motor foi de 55% e de 63% nas duas fases de seguimento, respetivamente. Os estudos indicam uma percentagem inferior de casos com paralisia cerebral, que varia entre 32%-39%, sendo mais frequentes os casos de défice motor grau 1 no *gross motor function classification system* (GMFCS).<sup>3,16,19</sup> A maior percentagem de casos com défice motor na presente amostra poderá estar relacionada com a perda de seguimento a longo prazo de crianças sem sequelas aparentes. O diagnóstico de epilepsia realizado em 9% dos casos num estudo<sup>19</sup> com seguimento aos 24 meses (idade média) foi semelhante ao observado na presente amostra, sendo reportadas percentagens superiores em estudos com seguimento mais prolongado, até aos 7-8 anos, que indicam uma prevalência de 15%-27%.<sup>4,16,30</sup> Verifica-se ainda um aumento da incidência cumulativa de convulsões ao longo dos anos.<sup>4</sup> Este facto não foi observado no presente estudo pelo tamanho reduzido da amostra e, mais uma vez, pela existência de casos perdidos entre as duas fases do seguimento. Na literatura descreve-se uma idade média de início de crises convulsivas de 4 anos e 2 meses, havendo referência a um risco superior de epilepsia se houver envolvimento da ACM direita.<sup>29</sup> O défice cognitivo grave, não avaliado isoladamente no presente estudo, é descrito na literatura em 8%-10% dos casos,<sup>16,19</sup> tendo sido verificado atraso global de desenvolvimento (que inclui défice cognitivo) em 27% da presente amostra. Um estudo recente indica que, quando comparadas com controlos emparelhados, as crianças com antecedentes pessoais de AVC neonatal têm um quociente de inteligência diminuído, indicando uma provável diminuição do potencial cognitivo.<sup>7</sup> Estudos atuais apontam para uma maior prevalência das pertur-

bações da linguagem em comparação com estudos anteriores. Reportadas em 49% dos casos, as perturbações da linguagem parecem constituir uma sequela importante do AVC neonatal,<sup>16</sup> embora na presente amostra se tenha verificado uma percentagem inferior, por provável défice de seguimento / diagnóstico.

Por fim, uma referência à importância da reabilitação precoce nos casos de AVC neonatal, fator que não foi possível avaliar neste estudo. Estudos recentes, apontam vantagens na denominada *constrained therapy*, em que se imobiliza o membro saudável, estimulando o membro parético numa fase de maior plasticidade cerebral, podendo associar-se a estimulação elétrica transcraniana.<sup>32</sup> A realização de reabilitação precoce numa fase inicial, poderá assim, ter tido um papel importante nos casos da presente amostra, nomeadamente no surgimento de sequelas e na sua gravidade.

Apesar de se tratar de uma amostra pequena, a análise da caracterização clínica, fatores de risco, exames complementares de diagnóstico, tratamento e seguimento dos casos de AVCIN sintomático notificados durante três anos em Portugal, mostra, de uma forma geral, resultados semelhantes a outros estudos de maiores dimensões. O presente estudo permite, assim, abrir portas ao conhecimento da evolução a longo prazo destas crianças. De acordo com os resultados obtidos, que revelam a presença de sequelas nas duas fases de seguimento em 55% e 64% dos casos, respetivamente, torna-se evidente a importância do seguimento longitudinal destas crianças. O desenvolvimento de estudos prospetivos de larga escala no nosso país, que permitam a determinação de fatores preditores do prognóstico futuro, de

forma a facilitar a orientação clínica e planeamento do seguimento revela-se fundamental.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Este estudo revela a apresentação clínica, fatores de risco e abordagem de uma coorte de recém-nascidos diagnosticados com AVCIN sintomático em Portugal.
- Descreve a evolução a longo prazo das crianças com AVCIN, nomeadamente no que diz respeito ao aparecimento de sequelas motoras, atraso global do desenvolvimento psicomotor, epilepsia e perturbações da linguagem.
- Alerta para a importância do seguimento longitudinal das crianças com AVCIN, idealmente até à idade escolar, uma vez que as sequelas apenas se tornam evidentes a médio e longo prazo.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Referências

1. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: The international pediatric stroke study. *Pediatrics* 2011;128:e1402-10.
2. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:742-45.
3. Dinomais M, Hertz-Pannier L, Groeschel S, Chabrier S, Delion M, Husson B, et al. Long term motor function after neonatal stroke: Lesion localization above all. *Hum Brain Mapp* 2015;36:4793-807.
4. Fox CK, Glass HC, Sidney S, Smith SE, Fullerton HJ. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology* 2016;86: 2179-86.
5. Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: Presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol* 2014;51:760-8.
6. Fernández-López D, Natarajan N, Ashwal S, Vexler ZS. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:921-32.

7. Murias K, Brooks B, Kirton A, Iaria G. A review of cognitive outcomes in children following perinatal stroke. *Dev Neuropsychol* 2014;39:131-57.
8. 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.
9. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: Summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007;120:609-16.
10. Kratzer I, Chip S, Vexler ZS. Barrier mechanisms in neonatal stroke. *Front Neurosci* 2014;8:359.
11. Steinlin M, Pfister I, Pavlovic J, Everts R, Boltshauser E, Capone 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;36:90-7.
12. Govaert P, Smith L, Dudink J. Diagnostic management of



- neonatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:323-8.
13. Buerki S, Grandgirard D, Datta AN, Hackenberg A, Martin F, Schmitt-Mechelke T, et al. Inflammatory markers in pediatric stroke: An attempt to better understanding the pathophysiology. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:252-60.
  14. van der Aa NE, Benders MJ, Groenendaal F, Vries LS. Neonatal stroke: A review of the current evidence on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic options. *Acta Paediatr* 2014;103:356-64.
  15. Fluss J, Garcia-Tarodo S, Granier M, Villega F, Ferey S, Husson B, et al. Perinatal arterial ischemic stroke related to carotid artery occlusion. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20:639-48.
  16. Chabrier S, Peyric E, Drutel L, Deron J, Kossorotoff M, Dinomais M, et al. Multimodal outcome at 7 years of age after neonatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr* 2016;172:156-61.
  17. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006;63:405-9.
  18. Moharir MD, Shroff M, Pontigon AM, Askalan R, Yau I, Macgregor D, et al. A prospective outcome study of neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2011;26:1137-44.
  19. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, Boltshauser E, Mori AC, Datta AN, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2015;135:1220-8.
  20. Unidade de Vigilância Pediátrica, Sociedade Portuguesa de Pediatria. Acidente vascular cerebral (AVC) em idade pediátrica - vigilância nacional [consultado em 2 de dezembro de 2016] Disponível em: [http://spp.pt/UserFiles/File/UVP\\_SPP/Resumo\\_Protocolo\\_AVC\\_p\\_notificadores.pdf](http://spp.pt/UserFiles/File/UVP_SPP/Resumo_Protocolo_AVC_p_notificadores.pdf)
  21. Instituto Nacional de Estatística. Nados-vivos (nº) por sexo, anual, local de residência da mãe [consultado em 2 de dezembro de 2016] Disponível em: <https://www.ine.pt/bddXplorer/htdocs/printable.jsp?id=IQaiZEPZRJhCxU2Oep7jRf6>
  22. Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:499-505.
  23. Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PM, Benders MJ, Vries LS. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: A case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F411-6.
  24. Machado V, Pimentel S, Pinto F, Nona J. Acidente vascular cerebral isquémico perinatal: Estudo retrospectivo de 5 anos em maternidade nível III. *Einstein* 2015;13:65-71.
  25. Rodrigues A, Lucas M, Fonseca S, Carvalhosa G, Neto AS. Acidente vascular cerebral perinatal: 11 casos clínicos. *Acta Paediatr Port* 2015;46:24-7.
  26. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Pennock J, Counsell S, Papadimitriou M, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: A clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999;103:39-46.
  27. Husson B, Hertz-Pannier L, Adamsbaum C, Renaud C, Preslese E, Dinomais M, et al. MR angiography findings in infants with neonatal arterial ischemic stroke in the middle cerebral artery territory: A prospective study using circle of Willis MR angiography. *Eur J Radiol* 2016;85:1329-35.
  28. Chabrier S, Husson B, Dinomais M, Landrieu P, Nguyen The Tich S. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thromb Res* 2011;127:13-22.
  29. Suppiej A, Mastrangelo M, Mastella L, Accorsi P, Grazian L, Casara G, et al. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke. *Brain Dev* 2016;38:27-31.
  30. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:737S-801.
  31. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Devere 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.
  32. Kirton A, Andersen J, Herrero M, Nettel-Aguirre A, Carsolio L, Damji O, et al. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: The PLASTIC CHAMPS trial. *Neurology* 2016;86:1659-67.