



**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Medicina**

Ano letivo de 2015-2016

Trabalho de Final de Mestrado



**AVC isquémico em idade pediátrica  
e sua abordagem terapêutica**

A propósito de um caso clínico

Realizado por: Diana H. da Silva (aluna nº 12652)

Orientadora: Dra. Cristina Camilo

Clínica Universitária de Pediatria



“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.  
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”  
Antoine de Saint-Exupéry



## **AGRADECIMENTOS**

À Dra. Cristina Camilo pelo profissionalismo, atenção e apoio demonstrados desde o primeiro momento em que aceitou ser minha orientadora.

À minha família e amigos por todo o apoio, paciência e carinho ao longo destes anos.

Em especial à minha mãe por ser uma “força da natureza” e ao meu pai por me ensinar a importância de lutarmos pelos nossos sonhos durante toda a nossa vida e a não desistir só porque o caminho não é fácil.

À pequena Mariana, por ser um raio de sol em tempos tribulados.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico  
ACA – Artéria cerebral anterior  
ACM – Artéria cerebral média  
ACP – Auscultação cardiopulmonar  
ADP – Adenosina difosfato  
AIT – Acidente isquêmico transitório  
ALT – Alanina aminotransferase  
aPTT – Tempo de tromboplastina parcial ativada  
AST – Aspartato aminotransferase  
AV – Aurículo-ventricular  
AVC – Acidente vascular cerebral  
CIA - Comunicação interauricular  
CE – Craniencefálica  
CK – Creatinínacina  
ECG – Electrocardiograma  
EEG - Electroencefalograma  
EV – Endovenoso  
FC – Frequência cardíaca  
Hb – Hemoglobina  
HBPM - Heparina de baixo peso molecular  
HFF – Hospital Fernando Fonseca  
HNF – Heparina não fracionada  
HSM – Hospital de Santa Maria  
INR - Razão normalizada internacional  
LDH – Lactato desidrogenase  
MI – Membros inferiores  
NHD – Necessidades hídricas diárias  
NIHSS - *National Institute of Health Stroke Scale*  
PA – Pressão arterial  
PAM - Pressão arterial média  
PCR – Proteína C reativa  
PNV – Programa nacional de vacinação

PO - *per os*

p.ex – por exemplo

RHA – Ruídos hidroaéreos

RM – Ressonância magnética

RM com DWI - Ressonância magnética com imagem de difusão

SS – Sopro sistólico

SDR – Sinais de dificuldade respiratória

TC CE – Tomografia computadorizada craniencefálica

TT – Temperatura timpânica

TP - Tempo de protrombina

t-PA – Ativador do plasminogénio tecidual

UCIPed – Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital Santa Maria

## ÍNDICE

RESUMO.....	11
ABSTRACT .....	11
INTRODUÇÃO.....	13
METODOLOGIA.....	13
CASO CLÍNICO .....	15
REVISÃO TEÓRICA.....	21
Definição de AVC isquêmico.....	21
Prevalência.....	21
Causas e Fatores de Risco .....	21
Apresentação Clínica.....	22
A importância da imagiologia no AVC.....	23
Exames laboratoriais na abordagem do AVC.....	23
Tratamento de situações agudas: .....	25
Antiplaquetários, Anticoagulantes e Fibrinolíticos.....	25
Trombectomia mecânica endovascular.....	27
Medidas de suporte .....	27
Prevenção secundária: .....	29
COMENTÁRIOS FINAIS .....	31
BIBLIOGRAFIA .....	33
ANEXO .....	35

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

1 - RM CE com difusão de 18 de março de 2015.....	16
2 - Doppler triplex carotídeo da M.S. a 18 de março de 2015.....	17
3 - Doppler transcraniano: ACM esquerda e ACP esquerda a 18 de março de 2015.....	17
4 - Doppler transcraniano: ACM esquerda e ACA esquerda a 18 de março de 2015. ....	17
5 - RM CE de 15 de abril de 2015.....	19



## RESUMO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico é raro na população pediátrica, com uma incidência de 2 - 13 casos por cada 100.000 crianças com idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos. É também uma patologia que apresenta múltiplos fatores de risco e uma heterogeneidade de manifestações clínicas. O facto de muitas vezes ser impossível realizar, num curto espaço de tempo, exames imagiológicos que permitam excluir outras patologias que mimetizam o quadro clínico do AVC isquémico, dificulta o seu diagnóstico

Outra problemática desta patologia é a escassa quantidade de estudos existentes sobre a terapêutica a ser instituída e qual a melhor abordagem na prevenção de novos casos.

Este trabalho tem por base um caso clínico de uma criança de cinco anos, com um AVC isquémico. No seguimento do mesmo surgiu esta revisão, na qual se pretende abordar as recomendações atuais relativamente ao tratamento desta patologia e alertar para a falta de evidência de algumas medidas preventivas em idade pediátrica, apesar destas se encontrarem devidamente documentadas em adultos.

## ABSTRACT

Stroke is a rare disease in children, occurring only 2-13 cases per 100.000 children with ages between 1 month and 18 years old. It has multiple causes and risk factors, as well as a variety of clinical features. Often it is impossible to perform some neuroimaging exams that exclude other conditions that might mimic stroke, leading to a major difficulty to promptly diagnose this pathology.

Even though it is well documented in adults, in children there is some lack of data about the management of this disease, either in acute or later phases, and the secondary prevention of stroke.

This paper is based on a clinical case of a 5-year-old girl with a diagnosis of stroke and aims to provide a review of the main aspects of stroke, focusing on the latest recommendations about stroke management in paediatric patients.



## INTRODUÇÃO

À semelhança dos adultos, o AVC isquémico em idade pediátrica é uma patologia que pode provocar défices neurológicos marcados, podendo mesmo ser fatal. Esta doença tem manifestações diversas, como alterações motoras, atrasos cognitivo-comportamentais ou dificuldades de aprendizagem, sendo que a sua apresentação clínica depende da localização, tamanho da lesão e idade da criança.

Por ser uma patologia bastante rara nesta faixa etária, existe muitas vezes um baixo nível de suspeição clínica por parte dos profissionais de saúde. Por outro lado, as medidas terapêuticas imediatas no AVC agudo encontram-se ainda pouco difundidas entre os Pediatras gerais.

No seguimento de um caso clínico de AVC numa criança de cinco anos, em que a discussão sobre possíveis indicações e contraindicações para terapêutica fibrinolítica direta face à duração da evolução da sintomatologia não foi consensual, pretende-se fazer uma revisão bibliográfica da evidência científica atual na abordagem e tratamento do episódio agudo de AVC isquémico em idade pediátrica e sua prevenção secundária.

## METODOLOGIA

O caso clínico apresentado neste trabalho foi proposto pela Dra. Cristina Camilo em março de 2015, por ser um caso raro em idade pediátrica e dadas as dúvidas que decorreram relativamente ao tratamento a realizar nestas situações. O acompanhamento da doente decorreu durante o seu internamento no HSM e em ambulatório (por entrevista direta em consulta no HSM e no Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, por contacto telefónico com a mãe e através da consulta do processo clínico) e cessou em outubro desse ano, altura em que a doente regressou a Cabo Verde.

Para a execução da parte teórica do trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, B-On e UpToDate entre os meses de março e outubro de 2015, utilizando como palavras-chave "stroke", "ischemic", "arterial", "pediatric", "children", "childhood", "management", "treatment" e "trombolysis".

Foram excluídos todos os artigos que não estivessem escritos em português ou inglês, anteriores a 2010 e artigos baseados em "case report". Excluíram-se todos os artigos que mencionavam doentes com menos de 28 dias ou mais de 18 anos, artigos que se focavam exclusivamente em AVC num contexto de neoplasia, doença de Moyamoya e anemia falciforme e artigos que focavam o AVC hemorrágico. Como tal, foram assim selecionados 20 artigos de revisão bibliográfica, 2 estudos

prospetivos multicêntricos e 2 estudos retrospectivos não randomizados realizados com base em casos observados em unidades de saúde e em bases de dados de organizações.

Foi ainda consultado o livro de texto “CORREIA, Manuela; LEVY, António. *Protocolos de Urgência em Pediatria*. 4ª edição. Lisboa. ACSM Editora, 2014. pp 258-261”.

## CASO CLÍNICO

No dia 18 de março de 2015 deu entrada na Urgência Pediátrica do HSM uma criança de 5 anos de idade, sexo feminino, raça negra, cabo-verdiana, transferida do HFF por suspeita de AVC isquémico.

Como antecedentes pessoais relevantes apresentava trissomia 21 com cardiopatia congénita (defeito completo do septo AV e CIA tipo *ostium secundum*), corrigida em fevereiro de 2015, deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase e hipotireoidismo.

Encontrava-se medicada com levotiroxina 50mcg/dia, furosemida 10mg de 6/6h, espironolactona 6,25mg de 12/12h, omeprazol 10mg/dia em jejum e prednisolona 10mg de 8/8h.

A referir dois internamentos anteriores, o primeiro em Cabo Verde desde o nascimento até aos 2 meses de vida pela cardiopatia e quadro de infeção e o segundo, inicialmente de carácter eletivo, em fevereiro de 2015 no Hospital de Santa Marta em Lisboa, para cirurgia cardíaca (colocação de *patch* de pericárdio autólogo e plastia da válvula mitral), com duração de um mês por complicação pós-operatória (derrame pericárdico com necessidade de pericardiocentese e terapêutica com AAS, que suspendeu posteriormente por má resposta, tendo iniciado prednisolona). Tinha o PNV atualizado de Cabo Verde e, como vacinas extraprograma, fazia anualmente a vacina da gripe. Sem antecedentes familiares relevantes; os pais e os 3 irmãos (de 10, 16 e 19 anos) eram saudáveis.

Encontrava-se aparentemente bem até às 23 horas de dia 17 de março de 2015, altura em que a mãe refere ter verificado agitação durante o sono e que ao acordar e tentar levantar a criança, a mesma não se mantinha em ortostatismo, apresentando queda para o lado direito associada a gemido. A mãe negou febre, movimentos anómalos (como coreia, atetose ou mioclonias), queixas gastrointestinais ou de outro foro.

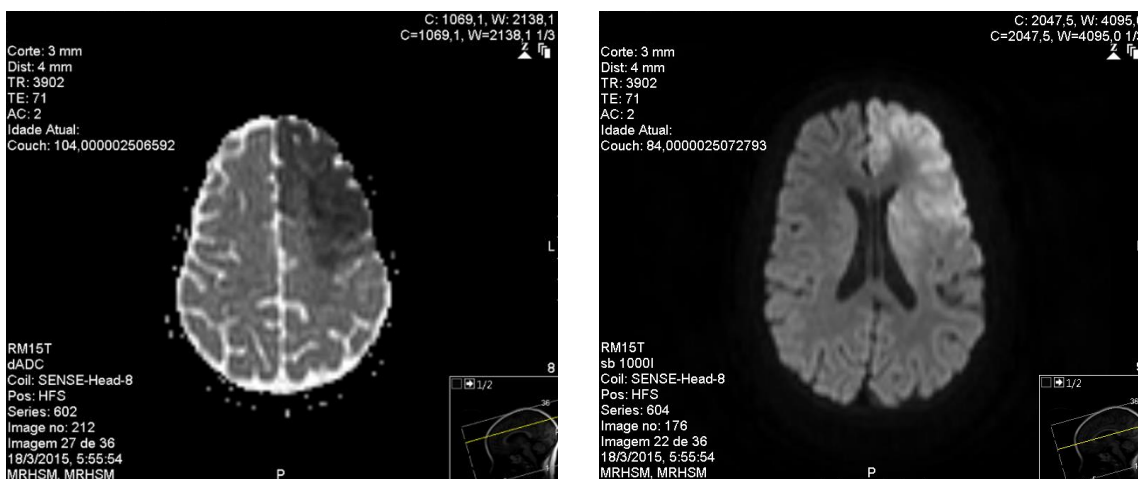
Recorreu inicialmente ao serviço de urgência do HFF constatando-se à observação uma alteração do estado de consciência, com sonolência e prostração, pupilas isocóricas e isorreativas, alteração da mímica facial com discreto desvio da comissura labial para a esquerda e hemiparésia direita, elevação da pressão arterial (146/59 mmHg – P>99), reflexos rotulianos vivos e reflexos cutâneo plantares em extensão bilateralmente.

Laboratorialmente apresentava Hb 13.8 g/dL, leucócitos  $16.1 \times 10^3/\mu\text{l}$  (55.3%N), TP 9.7 seg, aPTT 19.3 seg, INR 0.9, fibrinogénio 2.8 g/dL, d-dímeros 919, Na<sup>+</sup> 141 mEq/l, K<sup>+</sup> 4.20 mEq/l, AST/ALT 31/17, LDH 319 U/L, glicose 123 mg/dL, creatinina 0.77 mg/dL, ureia 52 mg/dL, PCR <0.29 mg/dL, CK total 48 U/L. Efetuou TC CE que não mostrou alterações, nomeadamente evidência de lesão endocraniana de natureza vascular isquémica recente ou hemorrágica, inflamatória/infeciosa ou expansiva.

Por suspeita clínica de AVC isquêmico, foi transferida por volta das 4 horas do dia 18 de março de 2015 para a urgência pediátrica do HSM para confirmação diagnóstica, abordagem terapêutica e investigação etiológica.

À admissão encontrava-se hemodinamicamente estável, com FC 140 bpm, sem SDR, corada, hidratada, reativa, com pupilas isocóricas e isorreativas, afasia de expressão e hemiparésia direita.

Realizou RM CE que revelou AVC do território das artérias cerebrais anterior e média esquerdas e oclusão da carótida interna esquerda desde a sua porção extracraniana.

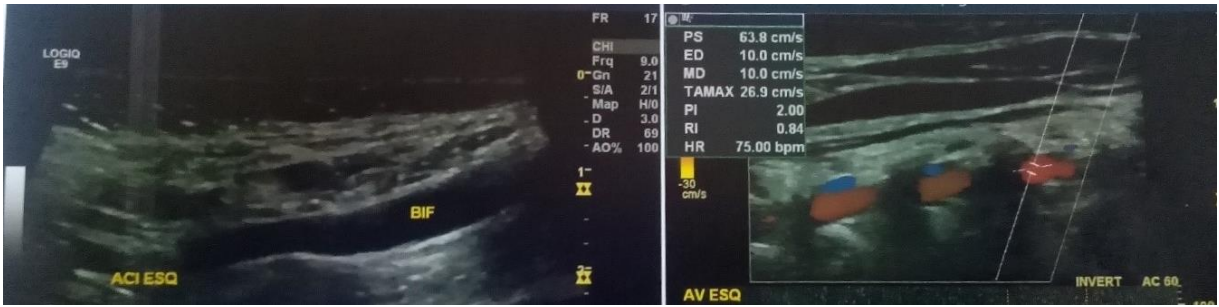


1 - RM CE com difusão de 18 de março de 2015

Após discussão do caso com a equipe de Neurorradiologia de Intervenção considerou-se que, dado o tempo de evolução do quadro, extensão das lesões e risco de agravamento do quadro clínico por lesões de isquemia/reperusão, a doente já não tinha indicação para realização de tromboectomia endovascular.

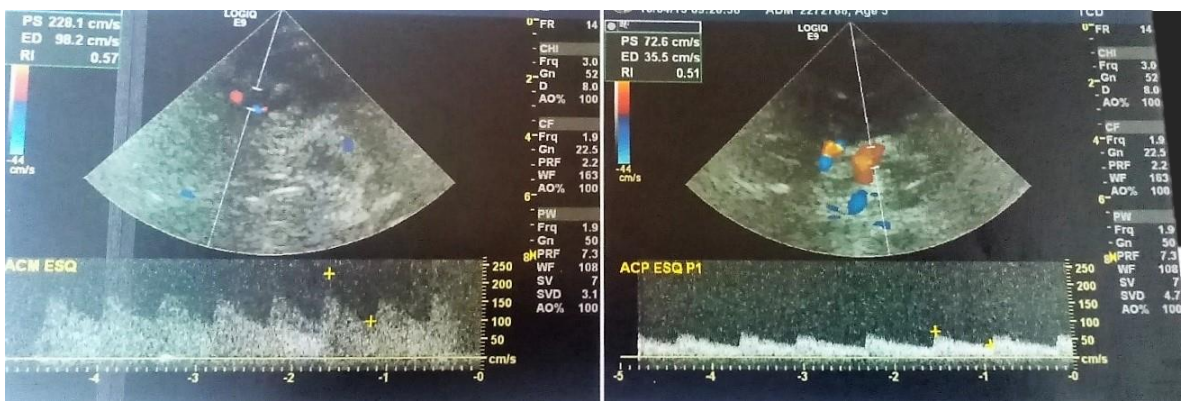
Efetou ainda os seguintes exames:

- Doppler triplex carotídeo: "Eixo carotídeo esquerdo - artéria carótida primitiva e artéria carótida externa permeáveis com velocidades de fluxo dentro dos valores normais, apresentando, no entanto, padrão velocimétrico de alta resistência. No segmento proximal da artéria carótida interna registra-se padrão velocimétrico de alta resistência, não se registrando fluxo no segmento distal. Aspectos sugestivos de oclusão alta da artéria carótida interna esquerda."



2- Doppler triplex carotídeo da M.S. a 18 de março de 2015

- Doppler transcraniano: "Oclusão da ACM e ACA esquerdas. Restantes segmentos estudados com velocidades de fluxo dentro da normalidade. Presença de 3-5 sinais microembólicos (MES) sem realização da manobra de Valsalva. Sendo estes achados sugestivos de pequeno *shunt* cardíaco direito-esquerdo."



3 - Doppler transcraniano: ACM esquerda e ACP esquerda a 18 de março de 2015.



4 - Doppler transcraniano: ACM esquerda e ACA esquerda a 18 de março de 2015.

- Ecocardiograma (18/03/2015): "Válvula mitral com regurgitação ligeira. Hipertrofia ventricular esquerda, ligeira a moderada. Sem *shunts* residuais. Sem estase venosa sistêmica. Não foram visualizados sinais sugestivos a trombos intracardíacos/vegetações."
- Avaliação analítica (18/03/2015): TP 0.87 seg, aPTT 21.2 seg, PCR 5.2 mg/dL, glicose 67 mg/dL, ureia 51 mg/dL, creatinina 0.40 mg/dL, Na<sup>+</sup> 141 mEq/l, K<sup>+</sup> 5.0 mEq/l, colesterol total 200 mg/dL, TGA 225 mg/dl, fT4: 2.62 ng/dl, TSH: 0.183mU/L, lipoproteína (a) 32 mg/dL, homocisteína 9.3 µmol/L, anticoagulante lúpico negativo, proteína S livre Ag 109%, anti-trombina III 122%, fator VIII: 322%, proteína C 179%, fator V de Leiden negativo e fator anti-Xa 1.24 UI/ml.

Iniciou enoxaparina 1 mg/kg/2xdia (de acordo com o protocolo de tratamento do AVC pediátrico do HSM), tendo-se realizado ajuste terapêutico de acordo com fator anti-Xa. Retomou também a terapêutica que se encontrava a fazer em ambulatório.

Em D2 de internamento foi transferida para a Unidade de Neuropediatria. Não se verificou agravamento neurológico, estando mais reactiva e com parâmetros vitais estáveis. Iniciou alimentação PO, tendo tolerado. Objetivamente apresentava-se vígil, bom estado geral, apirética, mucosas coradas e hidratadas. PA 100 (P<90) / 65 (P<90) mmHg e PAM 80 mmHg. FC de 83 bpm, FR de 15 cpm. À auscultação cardíaca apresentava S1 e S2 presentes, rítmicos e normofonéticos e SS de grau II/VI. Auscultação pulmonar sem alterações. Abdómen mole, depressível e sem dor à palpação. Ao exame neurológico sumário apresentava uma boa relação social, com bom contato visual e interação com o meio; afasia de expressão, força muscular de grau II no hemicorpo direito, e de grau V no hemicorpo esquerdo. Verificava-se também hiperreflexia osteotendinosa à direita, reflexos osteotendinosos mantidos à esquerda e reflexos cutâneo-plantares em extensão à direita, mas mantidos à esquerda. Não apresentava sinais meníngeos, como rigidez da nuca, sinal de Kernig ou de Brudzinski.

Analiticamente (19/03/2015): Hb 15.4 g/dL, leucócitos 14.59 x10<sup>3</sup>/µl (59%N), ureia 49 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dL, AST/ALT 39/41.5 U/L, Na<sup>+</sup> 141 mEq/l, K<sup>+</sup> 4.0 mEq/l.

Foi reavaliada pela Cardiologia Pediátrica, o ecocardiograma mostrava boa função global, veia cava inferior pouco preenchida, ausência de trombos intracardíacos ou derrame pericárdico.

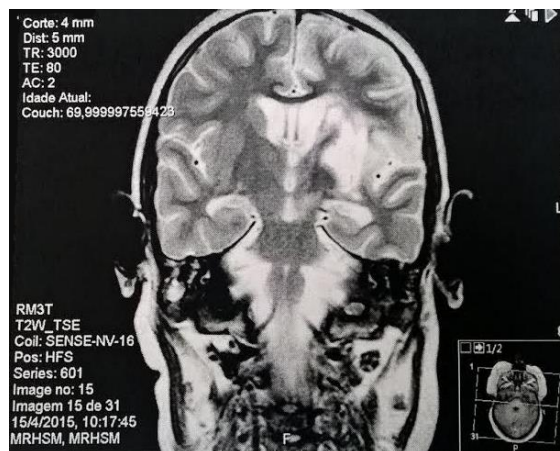
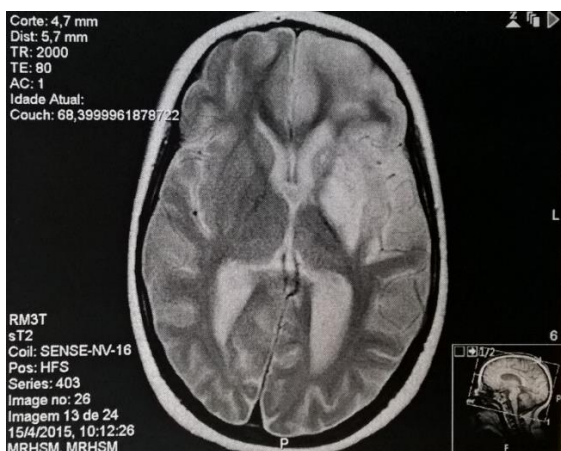
Decidiu-se suspensão da terapêutica diurética (furosemida e espironolactona) e início do desmame da corticoterapia.

Durante o internamento verificou-se uma melhoria clínica, ainda que sem resolução completa do quadro neurológico. Transferida em D25 de internamento para a Unidade de Medicina Física e

Reabilitação de Alcoitão. Manteve seguimento em consulta de Neuropediatria do HSM e de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta.

Do seguimento posterior em ambulatório destaca-se:

- RM CE (14/04/2015): evidência de algumas áreas circunscritas de restrição à difusão em topografia parietal, subcortical e periventricular e na cápsula interna esquerda, dispersas pela substância branca da coroa radiária e centro semioval à esquerda, de natureza vascular isquêmica, recentes e com perda de sinal. Coexistência de perda parcial do hipersinal do braço posterior da cápsula interna, na vertente mais inferior.



5 - RM CE de 15 de abril de 2015

- Eco-doppler carotídeo e das artérias cerebrais (04/06/2015): triplex carotídeo com morfologia e velocidades de fluxo normais; normalização dos parâmetros hemodinâmicos no eixo carotídeo esquerdo. Artérias vertebrais permeáveis com velocidade e sentido de fluxo normais e recanalização da ACM esquerda.
- Consulta de Neuropediatria (01/10/2015): melhoria clínica significativa nomeadamente a nível motor, já conseguindo andar com andorlho. Objetivamente apresentava hemiparésia direita com franca melhoria do componente espástico dos MI. Ficou medicada com: AAS 75mg/dia, esomeprazol 10mg/dia, captopril 4mg 12/12h, levotiroxina 50mcg/dia e Movicol® 6.9g/dia.



## REVISÃO TEÓRICA

### Definição de AVC isquêmico

O Acidente Vascular Cerebral isquêmico caracteriza-se pela interrupção do fornecimento de sangue às células cerebrais, normalmente causado pela rotura de um vaso sanguíneo ou pelo bloqueio de um vaso por presença de um trombo. Esta interrupção do fornecimento de oxigênio e nutrientes pode causar danos irreversíveis no tecido cerebral, sendo que os sintomas e sinais dependem do local da lesão e da gravidade da mesma, podendo, em alguns casos, levar à morte do doente. <sup>(1) (2) (3)</sup>

### Prevalência

É uma patologia bastante rara em idade pediátrica, ocorrendo apenas 2-13 casos em cada 100.000 doentes pediátricos. <sup>(3) (4) (5)</sup> Contudo, poderá ser bastante mais frequente do que se pensa dado que a sua raridade leva à fraca suspeição clínica e que alguns doentes apresentam pouca sintomatologia, sendo esta muitas vezes pouco específica. <sup>(3) (4) (6)</sup>

### Causas e Fatores de Risco

Os AVCs de causa embólica podem ter diversas etiologias e fatores de risco associados, sendo que até 25% dos doentes têm múltiplos fatores de risco. <sup>(3) (4) (7)</sup> Os mais frequentes são:

- Patologia cardíaca congénita ou adquirida (como cardiomiopatias, febre reumática, próteses valvulares, vegetações por endocardite); <sup>(3) (4) (8) (9)</sup>
- Vasculopatias congénitas (ex: doença de Moyamoya) ou adquiridas; <sup>(3) (4) (8) (9) (10)</sup>
- Estados de hipercoagulabilidade: anemia falciforme, deficiência do fator V de Leiden, de proteína C ou de proteína S <sup>(4) (8) (9) (11)</sup> e elevação da lipoproteína (a); <sup>(3) (4) (9)</sup>
- Doenças metabólicas (como homocistinúria); <sup>(8) (9) (10) (11)</sup>
- Traumatismos cervicais e craniocéfálicos. <sup>(5) (7) (11) (12)</sup>

Os três fatores mais frequentes são a patologia cardíaca (em cerca de um terço dos doentes), a anemia falciforme e outros estados de hipercoagulabilidade. <sup>(4)</sup>

Cerca de 25 a 30% dos doentes com AVC e patologia cardíaca prévia têm o seu episódio de AVC durante o período pós-operatório imediato, para correção da patologia cardíaca, ou no seguimento de outras intervenções cardíacas posteriores. <sup>(4) (13)</sup>

Os doentes do sexo masculino têm maior risco de AVC relativamente a doentes do sexo feminino, <sup>(4) (5) (14)</sup> e os doentes de raça negra têm maior risco de AVC e de maior mortalidade que doentes caucasianos. <sup>(4) (5) (14)</sup> A anemia falciforme é a causa mais importante de AVC isquêmico em

doentes de raça negra, contudo a incidência da doença por si só não explica a maior incidência de AVC nesta população. <sup>(4) (14)</sup>

Independentemente do tratamento que se encontrem a realizar, 10% a 20% das crianças com AVC têm uma forte probabilidade de ter novo episódio no espaço de 5 anos. <sup>(2) (14) (15)</sup> Em caso de doentes com patologia arterial cerebral prévia (como doença de Moyamoya) ou com anemia falciforme a probabilidade de recorrência no mesmo espaço de tempo aumenta para 60%. <sup>(2) (14)</sup>

## Apresentação Clínica

A apresentação clínica do AVC poder assumir diversas formas dependendo da idade da criança, sendo que os sintomas são tanto mais inespecíficos quanto menor for a idade. <sup>(4) (7) (10)</sup>

A manifestação mais comum é a hemiparesia, podendo ocorrer em mais de 80% das situações. Outras manifestações que poderão ocorrer são convulsões (em até 50% das situações), deterioração do estado geral, irritabilidade, aumento do choro, letargia, anorexia, náuseas, vômitos, afasia, disartria, defeitos visuais e cefaleias. <sup>(3) (4) (10)</sup>

Caso estes sintomas durem menos de 24 horas e deles não resulte nenhuma sequela para a criança, considera-se que esta sofreu um AIT e não um AVC. Estudos recentes indicam que cerca de 30% das crianças vítimas de AVC já tinham história de AIT que não havia sido diagnosticado previamente. <sup>(4)</sup>

A apresentação clínica também ajuda a localizar a lesão isquémica. Por exemplo em caso de hemiplegia com predominância nos membros superiores, hemianópsia ou disfagia, a lesão poderá ser no território de vascularização da artéria cerebral média, enquanto uma lesão ao nível da circulação cerebral posterior poderá ter como manifestações: vertigens, ataxia ou nistagmo. <sup>(4)</sup>

Devido à sua multiplicidade de apresentações e consequente dificuldade diagnóstica, muitos doentes só têm diagnóstico clínico correto algumas horas depois, sendo que em alguns casos o diagnóstico só é feito semanas a meses após o evento isquémico. <sup>(4) (7)</sup>

De forma a auxiliar o reconhecimento e quantificação dos deficits neurológicos dos doentes com AVC criou-se uma escala adaptada da NIHSS para doentes pediátricos - a PedNIHSS (em anexo). Esta escala tem vindo a ter uma importância cada vez maior não só na prática clínica como também no planeamento e na execução de ensaios clínicos. <sup>(16)</sup>

## A importância da imagiologia no AVC

A imagiologia torna-se especialmente importante no diagnóstico diferencial do AVC dada a possibilidade de outras patologias mimetizarem esta doença. <sup>(10) (15) (17)</sup>

A RM e, em particular, a RM com DWI e a Angio-RM cervical e craniana são os exames recomendados em crianças com suspeita de AVC agudo. <sup>(2) (3) (10) (15) (17)</sup> No entanto, muitos hospitais não têm capacidade para realização de RM, pelo que poderá ser realizada uma TC CE de forma a excluir a hipótese de AVC hemorrágico. Em caso de AVC isquémico, a TC CE poderá não detetar isquémia aguda e, como tal, por si só não é suficiente para excluir esta hipótese diagnóstica. <sup>(4) (3) (15) (17)</sup>

Em casos agudos também se poderão realizar outros exames que permitam confirmar o diagnóstico, e que poderão acrescentar informação sobre a etiologia do AVC. A Angio-TC é um exemplo disso mesmo, sendo considerada uma ferramenta bastante importante para caracterizar lesões arteriais, como dissecções, vasculites e doença de Moyamoya. <sup>(15)</sup> Outro exame que se poderá realizar é a angiografia, pois permite visualizar a anatomia vascular de forma detalhada (incluindo vasos de menor calibre dificilmente visualizados por Angio-TAC ou Angio-RM) e identificar sinais de vasculite ou dissecção. Porém, dado o seu carácter invasivo, não é considerado um exame de primeira linha, podendo ser usado em situações em que outros exames sejam inespecíficos ou negativos e se mantenha uma forte suspeita clínica. <sup>(3) (4) (11)</sup>

Outros exames cuja realização poderá ser útil para identificação etiológica e estratificação de risco são: *doppler* transcraniano, radiografia do tórax, ecocardiograma (transtorácico e transesofágico), ECG, Holter e EEG. <sup>(4) (15) (17)</sup>

## Exames laboratoriais na abordagem do AVC

Da avaliação analítica que frequentemente se realiza no doente com AVC consta: hemograma com contagem plaquetária, eletrólitos, ureia, creatinina, glicémia, INR, TP e aPTT. <sup>(3) (10) (17)</sup> Em alguns doentes também poderá ser útil para determinar a etiologia pedir complementarmente: eletroforese de hemoglobinas, enzimas cardíacas, troponinas, proteína C funcional, proteína S livre e total ou proteína S funcional, atividade da antitrombina III, lipoproteína (a), homocisteína, velocidade de sedimentação (VS), d-dímeros, PCR e pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA). <sup>(3) (7) (17)</sup>



## Tratamento de situações agudas:

### Antiplaquetários, Anticoagulantes e Fibrinolíticos

Para o tratamento de situações agudas de AVC isquêmico em idade pediátrica existem 3 tipos principais de fármacos: antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos.

O AAS é um **antiplaquetário** que provoca a acetilação da enzima ciclo-oxigenase (COX) e inibe a produção de tromboxano A2 levando, assim, à inibição da agregação plaquetária. <sup>(18)</sup>

Apesar dos estudos sobre a terapêutica do AVC ainda serem insuficientes, as *guidelines* americanas recomendam o uso de AAS assim que se suspeite deste diagnóstico e até que se excluam causas embólicas ou dissecação, numa dose de 3-5mg/kg/dia. (recomendação de grau 2C ou classe II). <sup>(9) (17)</sup>

Exceções a esta abordagem são as crianças com anemia falciforme e as crianças que previamente se encontravam a realizar profilaxia com AAS. <sup>(2) (17) (19)</sup>

Outros fármacos antiplaquetários, como os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, não se encontram recomendados na terapêutica aguda do AVC isquêmico em idade pediátrica. <sup>(9)</sup>

Os fármacos **anticoagulantes** cuja utilização se poderá ponderar para tratamento do AVC são: a HNF, a HBPM e a varfarina.

A heparina é uma glicosamina cujo efeito anticoagulante major é mediado pela sua ligação à antitrombina III, resultando na alteração da conformação desta. Esta alteração aumenta a taxa de inativação da trombina e promove também a inativação do fator Xa e do fator IXa. <sup>(20)</sup>

A HBPM resulta da despolimerização da HNF em fragmentos e tem demonstrado melhores resultados comparativamente a esta última, quer de biodisponibilidade, quer de maior estabilidade farmacocinética e, ainda, menor risco de conversão hemorrágica, menor risco de trombocitopenia induzida por heparina, <sup>(2) (18) (20)</sup> menor interação com outros fármacos e menor custo. <sup>(20)</sup>

No entanto, atualmente não existem fármacos que demonstrem conseguir reverter o seu efeito, enquanto que para reverter o efeito da HNF se poderá usar sulfato de protamina. <sup>(4)</sup>

Se administrada ev a HNF tem efeito imediato e deverá ser devidamente monitorizada através dos níveis de aPTT. Porém, é de realçar que apesar dos níveis de concentração de anti-Fator Xa serem semelhantes, os níveis de aPTT e PT podem diferir conforme a idade. <sup>(18) (20)</sup> Outro fator que poderá influenciar negativamente o uso de HNF é o facto de a trombocitopenia induzida pela mediação entre a imunoglobulina G e a heparina (HIT) ocorrer mais comumente com o uso de HNF do que com HBPM. <sup>(18)</sup>

As *guidelines* americanas recomendam o tratamento com anticoagulantes (em detrimento do uso de AAS) em crianças com AVC isquêmico com etiologia cardioembólica ou por estado de hipercoagulação. Em particular, recomenda-se a administração de HNF ev (até atingir valores de aPTT de 60-85) ou HBPM subcutânea (p.ex: enoxaparina) na dose de 1 mg/kg, 2x/dia durante 5-7 dias e, posteriormente HPBM ou varfarina (recomendação de grau 2C).<sup>(17)(18)(20)</sup>

Em caso de contraindicação para realização de anticoagulação poderá ser realizada terapêutica com AAS (na dose anteriormente recomendada: 3-5 mg/kg/dia PO ou ev).<sup>(17)</sup>

Outra opção terapêutica que poderá ser ponderada no tratamento do AVC é a **fibrinólise** que, como o nome indica, atua diretamente no fibrinogénio dos êmbolos.<sup>(18)</sup> Os fármacos fibrinolíticos são ativadores do plasminogénio e convertem o plasminogénio em plasmina ativada que, por sua vez, degrada a fibrina (sendo esta uma proteína estrutural dos êmbolos) em produtos de degradação da fibrina. Estes fármacos podem ser usados em situações agudas para provocar a lise intracerebral de trombos e restabelecer a fluxo sanguíneo para as células cerebrais, permitindo, assim, recuperar os tecidos que ainda tenham potencial de revascularização.<sup>(18)(12)</sup> Atualmente existe três gerações desta classe de fármacos:

A 1ª geração de fibrinolíticos são fármacos ativadores do plasminogénio a nível sistémico (p.ex: estreptoquinase e uroquinase) que levam a grande consumo e perda de plasminogénio, fibrinogénio e inibidores da plasmina existentes em circulação.<sup>(18)</sup>

A 2ª geração de fibrinolíticos (p.ex: t-PA) é mais específica, pois, apesar de atuar no plasminogénio, fá-lo apenas a nível dos coágulos sanguíneos e resulta numa formação de plasmina mais limitada.<sup>(18)</sup>

Por último, a 3ª geração de fármacos ativadores do plasminogénio (p.ex: desmoteplase e tenecteplase) têm melhores propriedades, como maior tempo de semivida, o que poderá permitir a sua administração antes da chegada da criança ao hospital. No caso particular da desmoteplase, o seu uso tem apresentado menor toxicidade relativamente a outros fibrinolíticos, mantendo uma especificidade para êmbolos semelhante à t-PA.<sup>(18)</sup>

Apesar do uso de fibrinolíticos em adultos estar bastante documentado, o uso em crianças tem sido alvo de reservas dado as diferenças físicas entre adultos e crianças, como a *clearance* hepática e a maturação fibrinolítica inata.<sup>(2)(12)(18)</sup> Por sua vez, em alguns dos estudos em que estes fármacos foram usados, as crianças tratadas com fibrinolíticos pareceram apresentar menor mortalidade, embora com maior morbidade.<sup>(5)(21)(22)</sup>

Em 2012 teve início um estudo prospetivo multicêntrico denominado “TIPS – *Trombolysis in Pediatric Stroke*” que pretendia estudar a eficácia e segurança da utilização de trombólise em AVC isquémico pediátrico, contudo foi suspenso após quase 2 anos devido a insuficiente número de doentes que cumprissem os critérios predefinidos. <sup>(23)</sup>

À luz dos conhecimentos atuais o uso de fármacos fibrinolíticos não se encontra recomendado, a não ser em doentes que se encontrem a realizar ensaios clínicos (recomendação de grau 2C). <sup>(2) (3) (9) (17)</sup> Contudo, a realização de ensaios clínicos tem sido difícil de promover dado a janela terapêutica ser bastante limitada (segundo a sua utilização em adultos, estima-se que seja de cerca de 4 horas e 30 minutos), <sup>(2)</sup> à demora dos doentes em recorrer ao hospital, ao atraso na realização do diagnóstico e ao facto de que, por vezes, a confirmação por exames de imagem não ser possível de forma imediata. <sup>(12)</sup>

O uso de estreptoquinase ev encontra-se mesmo contraindicado dado que provoca aumento da mortalidade e do risco de hemorragia secundária em doentes em idade pediátrica. <sup>(9)</sup>

#### Trombectomia mecânica endovascular

É um procedimento que consiste na extração de um trombo recorrendo para tal ao uso de um dispositivo mecânico. Atualmente esta técnica é realizada a nível da artéria carótida interna, a ACM e a artéria basilar, sendo que os doentes em idade pediátrica com AVC isquémico devido a grande oclusão arterial intracraniana poderão ser potenciais candidatos para realização da mesma. No entanto, apesar da sua eficácia em adultos, os estudos em crianças ainda são escassos, pelo que o seu uso não se encontra recomendado sem ser em ensaios clínicos. <sup>(11) (12) (17) (19) (20) (22)</sup>

#### Medidas de suporte

Na abordagem da criança com AVC, para além dos tratamentos anteriormente mencionados também se poderão realizar diversas medidas de suporte:

- Manutenção da via aérea. <sup>(17)</sup>
- Monitorização da saturação de oxigénio, <sup>(17)</sup> com possibilidade de oxigenoterapia apenas em caso de hipoxemia. A oxigenoterapia não está recomendada em caso de normoxemia. <sup>(4) (9) (20)</sup>
- Fluidoterapia de manutenção (1.800 ml/m<sup>2</sup>/dia). <sup>(3) (9) (20)</sup>
- Manutenção da normotermia. <sup>(3) (4) (9) (15) (20)</sup> A hipertermia pode verificar-se em 25% dos doentes com AVC e está associada a um pior prognóstico neurológico. <sup>(4) (9)</sup> Estudos em

animais indicam que a hipotermia induzida poderá reduzir a extensão da isquemia, porém ainda não existem dados suficientes sobre se a hipotermia poderá ter benefício em doentes pediátricos. <sup>(4) (9) (15) (20)</sup>

- Manutenção da normoglicemia. <sup>(3) (9) (20)</sup> A insulino-terapia em perfusão contínua não é recomendada. <sup>(9)</sup>
- Manutenção da normotensão, podendo permitir ligeira hipertensão. <sup>(3) (4) (9) (17) (20)</sup> Os doentes com AVC apresentam frequentemente PA elevada (hipertensão reativa), que poderá ser de origem multifatorial (*stress*, ansiedade, diminuição da pressão de perfusão cerebral e aumento da atividade simpática). Esta hipertensão reativa serve como mecanismo para reperfusão de zonas de penumbra (locais em isquemia com potencial de reperfusão e viabilização tecidual em redor das zonas que sofreram o enfarte). Porém, o valor da pressão arterial não deverá ser superior ao percentil 95 pois poderá aumentar o risco de conversão hemorrágica. <sup>(15)</sup> Em caso de hipertensão intracraniana deverá proceder-se às medidas necessárias para diminuir a pressão, entre elas: colocar a cabeça na linha média, a 30°; administrar agentes osmóticos e considerar intervenção neurocirúrgica. <sup>(24)</sup>
- Em casos de doentes com anemia falciforme, deverá realizar-se hidratação ev (Grau 2C) e transfusão de sangue simples ou parcial para atingir valores de hemoglobina SS inferiores a 30%. (recomendação de grau 1B). <sup>(3) (4) (15) (17)</sup>

Os doentes devem ser monitorizados e vigiados durante as primeiras 48-72 horas após AVC de forma a verificar possíveis alterações a nível do exame neurológico, agudização do AVC, conversão a AVC hemorrágico ou outras complicações que possam advir. <sup>(15) (17)</sup>

O tratamento da epilepsia clínica e subclínica encontra-se recomendado dado que os episódios convulsivos podem comprometer o tecido vulnerável das zonas de penumbra. <sup>(15) (20)</sup> No entanto, o tratamento profilático com antiepiléticos não se encontra recomendado, em caso de ausência de crises clínicas ou elétricas. <sup>(3) (4) (9)</sup>

A criança não deverá ser alimentada nem hidratada por via oral até que se garanta uma via aérea permeável e segura. <sup>(15)</sup> Poderá também ser benéfico, caso se use terapêutica com AAS, fazer terapêutica concomitante com inibidores da bomba de prótons para proteção gástrica. <sup>(2)</sup>

Poderá também considerar-se a utilização de meias de compressão elástica em doentes acamados ou com diminuição da consciência para profilaxia do tromboembolismo venoso. <sup>(17)</sup>

Até à data, as indicações sobre o tratamento do AVC em idade pediátrica (mesmo relativamente às medidas de suporte a realizar) ainda se baseiam maioritariamente em consensos e na opinião de peritos de diversos países, visto que os ensaios clínicos realizados são, ainda, bastante escassos.<sup>(9)(17)</sup>

### **Prevenção secundária:**

Existem diversos fármacos que podem ser usados para prevenção secundária de AVC conforme a situação clínica e características da criança. Nomeadamente, pode optar-se por fármacos anticoagulantes ou antiplaquetários.

Atualmente recomenda-se a utilização de fármacos anticoagulantes em crianças que tenham tido AVC de etiologia cardioembólica. Para tal é aconselhada a utilização de HBPM (numa dose de 1mg/kg/2xdia)<sup>(18)(20)</sup> ou de varfarina por ser um anticoagulante oral (recomendação de grau 2B).<sup>(18)(25)</sup>

A varfarina inibe a vitamina K (cofator essencial para a síntese dos fatores II, VII, IX e X), o seu efeito ocorre 36h-72h após a sua administração e utiliza-se o TP e o INR para a sua monitorização. Este fármaco apresenta uma janela terapêutica estreita, sendo o valor de INR terapêutico recomendado de 2-3, à exceção dos doentes com válvulas cardíacas mecânicas em que é de 2.5-3.5. A dose terapêutica de varfarina para alcançar este alvo depende da idade do doente, sendo que os mais novos requerem maiores doses que os mais velhos.<sup>(18)</sup>

Em geral a anticoagulação não se encontra indicada por mais de 3-6 meses em doentes com AVC, mas pode considerar-se o prolongamento da mesma em doentes com elevado risco de recorrência, como os doentes com patologia cardíaca congénita.<sup>(2)(18)</sup>

Outra opção que se poderá utilizar para a prevenção secundária são os fármacos antiplaquetários, em especial o AAS. As recomendações atuais não referem qual a duração da terapêutica com AAS que se deve fazer para prevenção secundária, devido à escassez de ensaios clínicos realizados sobre o efeito em crianças do seu uso a longo prazo.<sup>(9)(18)</sup> Ainda assim, as doses recomendadas são de 3-5mg/kg/dia, especialmente em casos de AVC por disseção arterial (recomendação de grau 2C).<sup>(9)(18)(20)(25)</sup>

Um dos efeitos adversos do uso do AAS é a Síndrome de Reye. Contudo, este é um efeito dose dependente e usualmente manifesta-se para doses superiores a 20mg/kg (4 vezes superior à dose máxima recomendada anteriormente).<sup>(18)</sup>

Também se poderá considerar o uso de outros antiplaquetários como o clopidogrel e o dipiridamol.

O clopidogrel é um derivado da tienopiridina que inibe seletivamente a ligação de ADP aos seus recetores nas plaquetas, levando à inibição da agregação plaquetária. <sup>(18)</sup> Poderá ser usado como terapêutica de 2ª linha na prevenção secundária, em casos em que o AAS não seja recomendado (como alergias ou crianças previamente medicadas com AAS e que tenham sofrido novo AVC isquémico). <sup>(2) (9) (18)</sup>

Por sua vez, o dipiridamol é um fármaco que inibe a atividade da adenosina desaminase e da fosfodiesterase, causando a acumulação de adenosina, nucleótidos de adenina e adenosina monofosfatase cíclica (cAMP) nas plaquetas e que leva à inibição da agregação plaquetária. Este fármaco estimula, ainda, a libertação de prostaciclina pelo endotélio, causando vasodilatação <sup>(18)</sup>, mas atualmente não se encontra recomendado para prevenção secundária de AVC em idade pediátrica. <sup>(2)</sup>

Outras medidas de prevenção que deverão ser ponderadas são: evitar desidratação, imobilização prolongada e terapêutica com fármacos que possam aumentar o risco de eventos trombóticos (p.ex. pílula anticoncetiva com estrogénios) e manter um estilo de vida saudável através da realização de exercício físico regular, dieta tradicional, evicção tabágica e controlo tensional. <sup>(2)</sup>

## COMENTÁRIOS FINAIS

Apesar do AVC isquêmico ter uma baixa incidência em idade pediátrica, é uma doença que provoca uma elevada morbidade, podendo mesmo ser fatal.

O diagnóstico é feito muitas vezes com algum atraso devido à multiplicidade de apresentações clínicas e existência de diversas patologias que mimetizam o quadro clínico de AVC. Para a confirmação diagnóstica é necessária a realização de exames imagiológicos complexos como RM CE, que por se encontrar indisponível em diversos centros hospitalares leva a que se recorra por vezes a outros exames menos sensíveis e menos específicos, como a TC CE, e que podem levar a atrasos na confirmação diagnóstica.

Por outro lado, também se verificam diversas incertezas relativamente às medidas e terapêutica a instituir em casos de AVC agudo e na prevenção desta mesma patologia. Estas incertezas devem-se à escassez de ensaios clínicos em idade pediátrica, motivo pelo qual as recomendações existentes até à data se baseiam apenas em consensos e opiniões de peritos clínicos. Como tal, são necessários estudos clínicos multicêntricos, randomizados e controlados, nomeadamente estudos que indiquem qual a terapêutica antiembólica mais benéfica no tratamento do AVC, se há benefício em realizar fibrinolíticos e em que casos, quais as medidas de suporte que se devem implementar e quais as que são de evitar e, ainda, quais as medidas preventivas que se deverão promover de forma a diminuir o risco de recorrência.

Neste momento, aguardam-se novos estudos que permitam fundamentar, de forma consistente, a atuação clínica. Aguarda-se, também, a pesquisa de novos fármacos que se encontrem mais adaptados ao perfil pediátrico e que levem à diminuição da morbidade e da mortalidade do AVC em crianças.



## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). [Online] [http://www.who.int/topics/cerebrovascular\\_accident/en/](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/).
2. RAGUNATHAN, Sharmini e MCSHANE, M.A. Arterial ischaemic stroke in childhood. *SYMPOSIUM: NEUROLOGY*. 2014, pp. 462-467.
3. JORDAN, L.C. e HILLIS, A. E. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke. *Nat Rev Neurol*. 7, Apr de 2011, Vol. 4, pp. 199-208.
4. TSZE, Daniel, S. e VALENTE, Jonathan H. Pediatric Stroke: A Review. *Emergency Medicine International*. 2011.
5. ALSHEKHLEE, Amer, et al. Thrombolysis for Children With Acute Ischemic Stroke: A Perspective From the Kids' Inpatient Database. *Pediatric Neurology*. 49, 2013, pp. 313-318.
6. LYLE, Courtney A., BERNARD, Timothy J. e GOLDENBERG, Neil A. Childhood Arterial Ischemic Stroke: a review of etiologies, antithrombotic treatments, prognostic factors and priorities for future research. *Semin Thromb Hemost*. 37, Oct de 2011, Vol. 7, pp. 786-793.
7. JEON, Goun, LIM, Byung Chan e CHAE, Jong-Hee. Pediatric Stroke. *J Korean Neurosurg Soc*. 57, 2015, Vol. 6, pp. 396-400.
8. MIGITA, Russell. Etiology and evaluation of the child with muscle weakness. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [Online] 14 de Out de 2013.
9. SIMMA, B., HÖLINER, I. e LUETSCHG, J. Therapy in pediatric stroke. *Eur J Pediatr*. 172, 2013, pp. 867–875.
10. STEINLIN, Maja. A Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke: Increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics*. 43, 2012, pp. 1-9.
11. GRUNWALD, Iris Quasar e KUHN, Anna Luisa. Current Pediatric Stroke Treatment. *World Neurosurg*. 76, 2011, Vol. 6, pp. 80-84.
12. GRUNWALD, Iris Quasar et al. Ischemic Stroke in Children: New Aspects of Treatment. *The Journal of Pediatrics*. 3, Set de 2011, Vol. 159.
13. SINCLAIR, Adriane J., et al. Stroke in Children With Cardiac Disease: Report From the International Pediatric Stroke Study Group Symposium. *Pediatric Neurology*. 52, 2015, pp. 5-15.
14. ROGER, Véronique L., et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update*. s.l. : Circulation, 2011. pp. e18–e209. February 1; 123(4).

15. ELBERS, Jorina, WAINWRIGHT, Mark S. e AMLIE-LEFOND, Catherine. The Pediatric Stroke Code: Early Management of the Child with Stroke. *The Journal of Pediatrics*. 1, Jul de 2015, Vols. 167, No. 1, pp. 19-24.
16. ICHORD, Rebecca N. e et al. Interrater Reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a Multicenter Study. *Stroke*. 42, 11 de Feb de 2011, pp. 613-617.
17. SMITH, Sabrina E. e FOX, Christine. Ischemic stroke in children: Evaluation, initial management, and prognosis. *www.uptodate.com*. [Online] Set de 2015. [Citação: 14 de Oct de 2015.]
18. AMLIE-LEFOND, Catherine e GILL, Joan Cox. Pharmacology in Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2010.
19. STEINLIN, Maja e MACKAY, Mark T. Emergency Management of Ischemic Stroke in Children. *Curr Treat Options Neurol*. 2015, Vol. 17.
20. TITOMANLIO, Luigi et al. Pediatric Ischemic Stroke: Acute Management and Areas of Research. *The Journal of Pediatrics*. 2, 2013, Vol. 162, pp. 227-234.
21. NASR, Deena M., BILLER, Jose e RABINSTEIN, Alejandro A. Use and In-Hospital Outcomes of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Pediatric Arterial Ischemic Stroke Patients. *Pediatric Neurology*. 2014, pp. 624-631.
22. ELLIS, Michael J., AMLIE-LEFOND, Catherine e ORBACH, Darren B. Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke. *Neurology*. 79, Sep de 2012, Vol. 1, pp. 158-164.
23. RIVKIN, Michael et al. Thrombolysis in Pediatric Stroke Study. *Stroke*. 46, 22 de Jan de 2015, pp. 880-885.
24. CORREIA, Manuela e LEVY, António. [autor do livro] Manuela CORREIA e António LEVY. *Protocolos de Urgência em Pediatria*. 4ª edição. Lisboa : ACSM Editora, 2014, pp. 19, 258-261.
25. SMITH, Sabrina E. e FOX, Christine. Ischemic stroke in children: Secondary prevention. *UpToDate*. [Online] 21 de Jul de 2015. *www.uptodate.com*.

## ANEXO

### PedNIHSS – aplicável dos 2 aos 18 anos

Escala adaptada à idade pediátrica desenvolvida pelo *National Institute of Health* que pretende identificar e avaliar os défices neurológicos em doentes com AVC, quantificando os défices neurológicos e a sua gravidade nestes doentes.

Item# and Instructions	Scale Definition and Scoring Guide
<p><b>1a. Level of Consciousness:</b> the investigator must choose a response, even if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive.</p> <p>1 = Not alert, but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond.</p> <p>2 = Not alert, requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped).</p> <p>3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, areflexic.</p>
<p><b>1b. LOC Questions:</b> The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues. <i>Modified for children, age 2 years and up. A familiar Family Member must be present for this item: Ask the child "how old are you?" Or "How many years old are you?" for question number one. Give credit if the child states the correct age, or shows the correct number of fingers for his/her age. For the second question, ask the child "where is XX?", XX referring to the name of the parent or other familiar family member present. Use the name for that person which the child typically uses, e.g. "mommy". Give credit if the child correctly points to or gazes purposefully in the direction of the family member.</i></p>	<p>0 = Answers both questions correctly.</p> <p>1 = Answers one question correctly.</p> <p>2 = Answers neither question correctly.</p>
<p><b>1c. LOC Commands:</b> The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. <i>For children one may substitute the command to grip the hand with the command "show me your nose" or "touch your nose".</i> Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to them (pantomime) and score the result (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly</p> <p>1 = Performs one task correctly</p> <p>2 = Performs neither task correctly</p>
<p><b>2. Best Gaze:</b> Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI) score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Partial gaze palsy. This score is given when gaze is abnormal in one or both eyes, but where forced deviation or total gaze paresis are not present.</p> <p>2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>
<p><b>3. Visual:</b> Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting (<i>for children &gt; 6 years</i>) or visual threat (<i>for children age 2 to 6 years</i>) as appropriate. Patient must be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia is found. If patient is blind from any cause score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction patient receives a 1 and the results are used to answer question 11.</p>	<p>0 = No visual loss</p> <p>1 = Partial hemianopia</p> <p>2 = Complete hemianopia</p> <p>3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness)</p>
<p><b>4. Facial Palsy:</b> Ask, or use pantomime to encourage the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barrier obscures the face, these should be removed to the extent possible.</p>	<p>0 = Normal symmetrical movement</p> <p>1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling)</p> <p>2 = Partial paralysis (total or near total paralysis of lower face)</p> <p>3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face)</p>

<p><b>5 &amp; 6. Motor Arm and Leg:</b> The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine) and the leg 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds or the leg before 5 seconds. <i>For children too immature to follow precise directions or uncooperative for any reason, power in each limb should be graded by observation of spontaneous or elicited movement according to the same grading scheme, excluding the time limits.</i> The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder or hip, <i>or immobilization by an IV board</i>, may the score be "9" and the examiner must clearly write the explanation for scoring as a "9". Score each limb separately.</p>	<p><b>5a. Left Arm</b> <b>5b. Right Arm</b></p> <p>0 = No drift, limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds.</p> <p>1 = Drift, Limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support.</p> <p>2 = Some effort against gravity, limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity, limb falls.</p> <p>4 = No movement</p> <p>9 = Amputation, joint fusion explain:</p> <hr/> <p><b>6a. Left Leg</b> <b>6b. Right Leg</b></p> <p>0 = No drift, leg holds 30 degrees position for full 5 seconds.</p> <p>1 = Drift, leg falls by the end of the 5 second period but does not hit bed.</p> <p>2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity, leg falls to bed immediately.</p> <p>4 = No movement</p> <p>9 = Amputation, joint fusion explain:</p>
<p><b>7. Limb Ataxia:</b> This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, insure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel-shin tests are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. <i>In children, substitute this task with reaching for a toy for the upper extremity, and kicking a toy or the examiner's hand, in children too young (&lt; 5 years) or otherwise uncooperative for the standard exam item.</i> Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion may the item be scored "9", and the examiner must clearly write the explanation for not scoring. In case of blindness test by touching nose from extended arm position.</p>	<p>0 = Absent</p> <p>1 = Present in one limb</p> <p>2 = Present in two limbs</p>
<p><b>8. Sensory:</b> Sensation or grimace to pin prick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. <i>For children too young or otherwise uncooperative for reporting gradations of sensory loss, observe for any behavioral response to pin prick, and score it according to the same scoring scheme as a "normal" response, "mildly diminished" or "severely diminished" response.</i> Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas [arms (not hands), legs, trunk, face] as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, "severe or total," should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and aphasic patients will therefore probably score 1 or 0.</p>	<p>0 = Normal; no sensory loss.</p> <p>1 = Mild to moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick but patient is aware he/she is being touched.</p> <p>2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.</p>
<p><b>9. Best Language:</b> A great deal of information about comprehension will be obtained during the preceding sections of the examination. <i>For children age 6 years and up with normal language development before onset of stroke: The patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the items on the attached naming sheet, to repeat words from the attached list, and to read from the attached list of sentences (Table S1; Fig S1, S2, S3).</i> Comprehension is judged from responses here as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes with the tests, ask the patient to identify objects placed in the hand, repeat, and produce speech. The intubated patient should be asked to write. The patient in coma (question 1a-3) will arbitrarily score 3 on this item. The examiner must choose a score in the patient with stupor or limited cooperation but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one step commands. <i>For children age 2 yrs to 6 yrs (or older children with premorbid language skills &lt; 6 yr level), score this item based on observations of language comprehension and speech during the examination.</i></p>	<p>0 = No aphasia, normal</p> <p>1 = Mild to moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided material difficult or impossible. For example in conversation about provided materials examiner can identify picture or naming card from patient's response.</p> <p>2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.</p> <p>3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory</p>

	comprehension.
<p><b>10. Dysarthria:</b> If patient is thought to be normal an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if the patient is intubated or has other physical barrier to producing speech, may the item be scored "9", and the examiner must clearly write an explanation for not scoring. Do not tell the patient why he/she is being tested.</p>	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Mild to moderate; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.</p> <p>2 = Severe; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.</p> <p>9 = Intubated or other physical barrier, explain:</p>
<p><b>11. Extinction and Inattention (formerly Neglect):</b> Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosagnosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality is scored only if present, the item is never untestable.</p>	<p>0 = No abnormality.</p> <p>1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.</p> <p>2 = Profound hemi-inattention or hemi-inattention to more than one modality. Does not recognize own hand or orients to only one side of space.</p>

Table S1. Language testing items for PedNIHSS:

Repetition	Each of 4 word-repetition tasks is presented: a. Stop b. Stop and go c. If it rains we play inside d. The President lives in Washington
Reading	Each of 3 items is presented for the child to read in Fig 1. Adjust expectations according to child's age/school level
Naming	Pictures are presented and of a clock, pencil, skateboard, shirt, baseball, bicycle (Fig 2).
Fluency and word finding	The picture (Fig 3) is presented and the child is asked to describe what he/she sees.

Stop

See the dog run

Little children like to play outdoors

Fig S1. Reading items for PedNIHSS

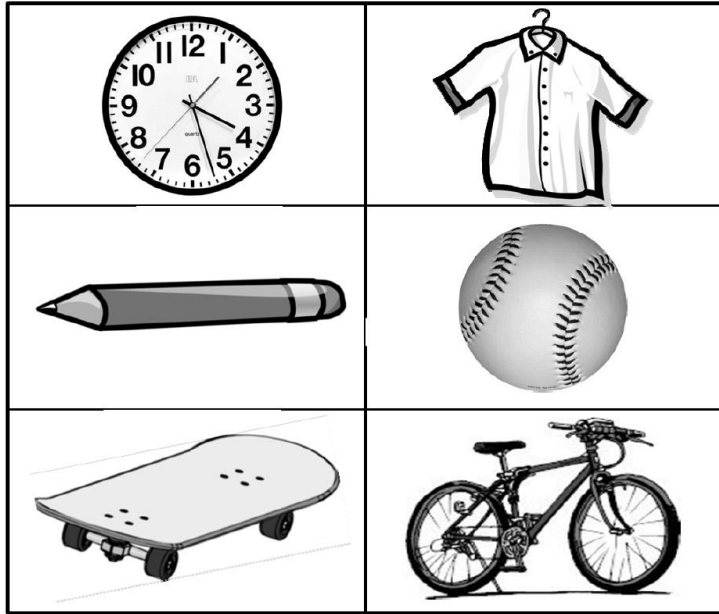


Fig. S2 Pictures to test naming for Item 9 Best Language of PedNIHSS

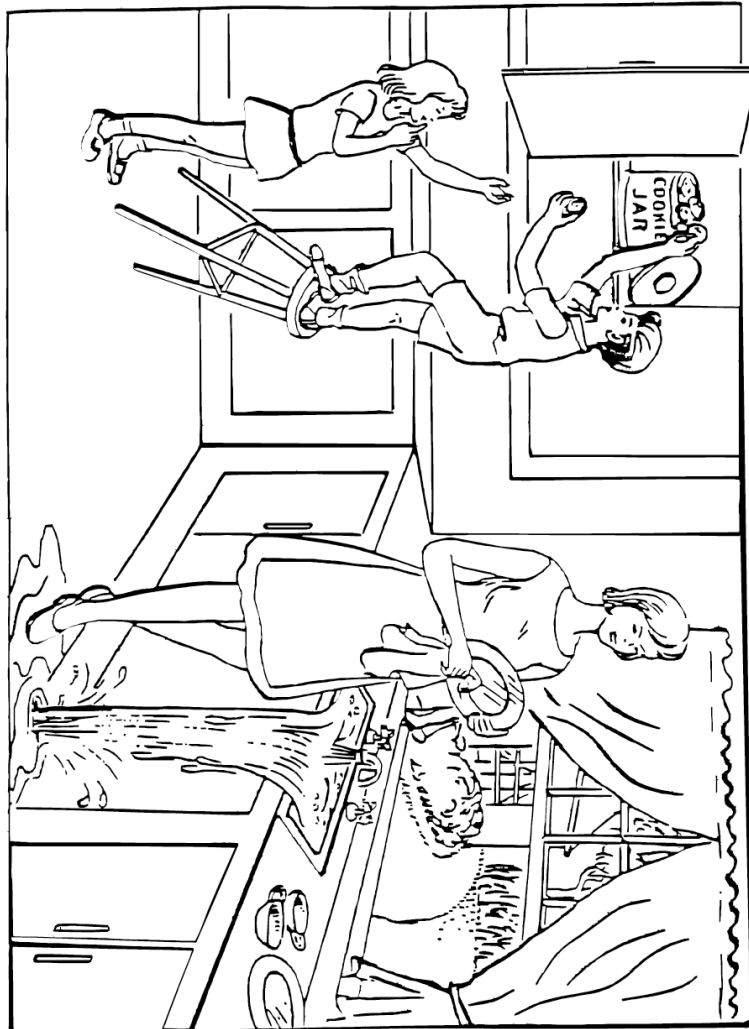


Fig. S3 Picture to test story-telling for Item 9 Best Language of PedNIHSS