



Data de Submissão: 11/09/2023

Data de Aprovação: 23/01/2024

RELATO DE CASO

Protocolo de investigação e manejo do AVC isquêmico neonatal

Neonatal Arterial Ischemic Stroke investigation and management protocol

Nicolas Ramos¹, Gustavo Barbosa David¹, Simone Cristina Stadnick^{2,3}, Stephanie Ribeiro Raitez^{3,4}

Palavras-chave:

Acidente vascular cerebral.
Convulsões.
Neonatologia

Resumo

Objetivo: Descrever os sinais e sintomas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Neonatal (AVCin), a condução do caso apresentado e propor um protocolo de investigação do AVCin. **Descrição do caso:** Masculino, 38 semanas de idade gestacional, nascido em um hospital terciário do estado de Santa Catarina - Brasil, via cesárea por feto pélvico, sem intercorrências gestacionais ou ao nascimento. Na sala de parto, apresentou hipotonia, hipoatividade e choro fraco, evoluindo com bradicardia, necessidade de VPP e hipoglicemia. Ainda nas primeiras horas de vida, foram observados tremores nos membros superiores ao estímulo. Os exames laboratoriais não elucidaram o quadro, e não foram solicitadas hemoculturas, coleta do LCR ou imagem ultrassonográfica. Na madrugada do nascimento, apresentou episódios de hipoxemia com necessidade de suporte ventilatório. Com 24 horas de vida, foram notados tremores persistentes e desvio de rima labial à direita, com suspeita de crise convulsiva. O manejo foi realizado com doses de fenobarbital para controle dos sintomas. A tomografia computadorizada de crânio evidenciou hipodensidade em hemisfério direito, sugestivo de lesão hipóxico-isquêmica. A angiografia de artérias cerebrais não contribuiu com a investigação diagnóstica. Discutido com a neuropediatra e com o neurocirurgião, foi estabelecido o diagnóstico de AVCin. Nos dias subsequentes, o paciente foi monitorizado e recebeu alta com encaminhamento ao serviço multiprofissional no 35º dia de vida. **Comentários:** O AVCin é uma condição prevalente entre os recém-nascidos, porém, pouco diagnosticado no Brasil. Nesta conjuntura, os pacientes acometidos pelo AVCin vivenciam eternamente as sequelas desta condição.

Keywords:

Stroke,
Seizures,
Neonatology.

Abstract

Objective: To describe the condition, the management of the case and its clinical manifestations in order to alert healthcare professionals regarding the importance of early diagnosis of Neonatal Arterial Ischemic Stroke (NAIS).

Case description: Male newborn, delivered at a tertiary hospital in the state of Santa Catarina, Brazil, via cesarean section at an early term, with no reported complications. Upon birth, the baby presented with hypotonia, hypoactivity, and weak crying. Subsequently, bradycardia and the need for positive pressure ventilation and hypoglycemia were observed. Within the first hours of life, the baby exhibited tremors in the upper limbs upon stimulation. Laboratory tests did not clarify the situation, therefore blood cultures and cerebrospinal fluid samples were requested. At 24 hours of life, persistent tremors and drooping of the right side of the mouth were noted, raising suspicion of convulsive seizures. Management included phenobarbital to control the symptoms. A head computed tomography revealed hypodensity in the right hemisphere, suggestive of hypoxic-ischemic injury. A brain computed tomography angiography did not reveal

¹ Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí, Acadêmico do Curso de Medicina - Rio do Sul - Santa Catarina - Brasil.

² Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí, Professor do Curso de Medicina - Rio do Sul - Santa Catarina - Brasil.

³ Hospital Regional Alto Vale, Departamento de Neonatologia - Rio do Sul - Santa Catarina - Brasil.

⁴ Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa, Departamento de Neuropediatria - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil.

Endereço para correspondência:

Nicolas Ramos.

Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí. Rua Dr. Guilherme Gemballa, 13 Jardim América, Rio do Sul - Santa Catarina - Brasil.

E-mail: nicolas.ramos@unidavi.edu.br; nicolaswramos@hotmail.com



any signs. Following discussions with the neuropsychiatrician and neurosurgeons, the diagnosis of NAIS was established. In the subsequent days, the patient was closely monitored and discharged with instructions on the 35th day of life.

Comments: NAIS is a prevalent condition among newborns. However, diagnosis rates in Brazil are lagging behind due to the nonspecific clinical manifestations and the insufficient attention to the topic within the medical community. In this context, individuals affected by NAIS endure lifelong consequences.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral isquêmico arterial ocorre devido à privação repentina do fluxo sanguíneo cerebral, resultando em lesão aos neurônios¹. O acidente vascular cerebral isquêmico arterial neonatal (AIN) ocorre tipicamente de 20 semanas completas (154 dias) de gestação até 28 dias após o nascimento². A prevalência é de aproximadamente 1:1.600-5.000 nascidos vivos³. A identificação dessa importante condição está diretamente relacionada à qualidade de vida do paciente e ainda é pouco discutida na literatura nacional⁴.

As manifestações clínicas de AIN podem variar, mas frequentemente são caracterizadas pelo início de convulsões nas primeiras 12-72 horas de vida, potencialmente seguidas de apneia, hipotonia e letargia. O tratamento precoce e os cuidados adequados podem ajudar a minimizar o impacto das sequelas e melhorar a qualidade de vida das crianças afetadas⁵.

É essencial aumentar a conscientização sobre o AIN, a fim de melhorar o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico dos bebês afetados. O presente estudo tem como objetivo descrever a condição e o manejo do caso, alertando sobre sinais e sintomas relacionados à importância do diagnóstico precoce de AIN.

DESCRIÇÃO DO CASO

Um recém-nascido do sexo masculino, com 38 semanas de idade gestacional, apropriado para a idade gestacional, nasceu em um hospital terciário no Brasil. O bebê nasceu por cesárea devido a uma apresentação pélvica. Foi realizado clampeamento imediato do cordão umbilical devido à hipotonia, diminuição da atividade e choro fraco, resultando em um escore de Apgar de 6/8/8. Na sala de parto, o bebê desenvolveu bradicardia, necessitando de Ventilação com Pressão Positiva. Um hemoglicotest (HGT) revelou hipoglicemia, não responsiva à fórmula infantil, necessitando de transferência para a unidade de cuidados intermediários neonatais. Com 24 horas de vida, o recém-nascido apresentou tremores nas extremidades superiores à estimulação. Os exames laboratoriais mostraram leucocitose (leucócitos $24.170 \text{ células/mm}^3$) sem desvio à esquerda e hipomagnesemia, sem outras alterações significativas. Nenhuma cultura foi coletada naquele momento. Após choro intenso, ocorreu queda da saturação de oxigênio acompanhada de cianose, que se resolveu após administração de 5 litros por minuto de oxigênio na incubadora.

Com aproximadamente 24 horas de vida, o paciente apresentou tremores persistentes e queda do lado direito da boca. A hipótese primária discutida entre a equipe neonatologista foi crise epiléptica, manejada com fenobarbital (20 mg/kg). Foram solicitadas hemoculturas e amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR). O recém-nascido não apresentou melhora completa, levando a dose repetida de fenobarbital (10 mg/kg) e adição de dose de manutenção de 4 mg/kg/dia a cada 12 horas. À tarde, o paciente apresentou episódio significativo de hipoglicemia (HGT: 39 mg/dL), corrigido com bolus de dextrose a 10% (2 mL/kg). Após novo episódio de hipoxemia refratária à oxigenoterapia com capela de oxigênio a 30%, foi solicitada transferência urgente para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), onde foi iniciada pressão positiva contínua nasal nas vias aéreas, levando à correção da hipóxia. Foi solicitado auxílio do serviço de neuropsiquiatria.

A tomografia computadorizada de cabeça mostrou hipodensidade no hemisfério direito com apagamento sulcal e desvio da linha média, sugestivo de lesão hipóxico-isquêmica (Figura 1). A angiotomografia computadorizada do cérebro não revelou sinais de dilatação aneurismática de estenose arterial. A análise do LCR e as hemoculturas não revelaram anormalidades significativas. Após consulta com a equipe de neurocirurgia, foi estabelecido o diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico no território da artéria cerebral média direita com efeito de massa. Não foi realizada craniectomia descompressiva. O recém-nascido foi monitorado e permaneceu estável, recebendo alta hospitalar no 35º dia de vida.

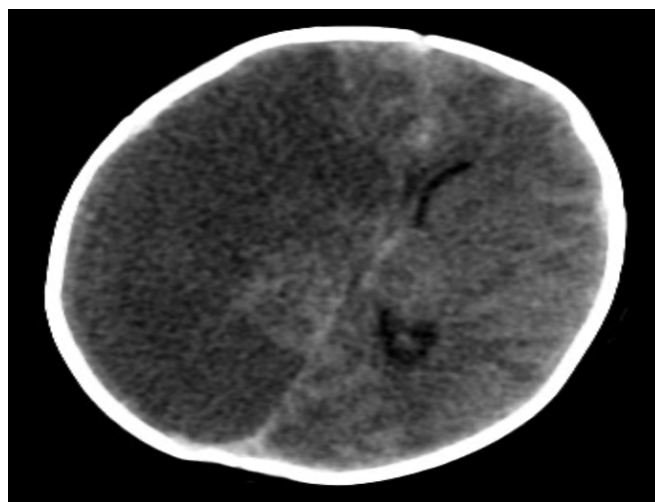


Figura 1. Tomografia Computadorizada da cabeça.

Atualmente, o paciente está sob os cuidados dos serviços de fonoaudiologia, fisioterapia, neuropediatria e estimulação especializada. Em exames recentes, o paciente foi diagnosticado com microcefalia como consequência da AIN. Novos episódios convulsivos ocorreram, exigindo aumento na dosagem dos medicamentos anticonvulsivantes atuais.

Histórico materno: A mãe tem 20 anos e histórico médico de hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus tipo 2, hipotireoidismo e obesidade. Durante toda a gestação, a mãe tomou medicação contínua, incluindo metildopa, insulina e levotiroxina. Foi realizado pré-natal adequado, com testes sorológicos negativos e sem triagem específica para *Streptococcus beta-hemolítico* do grupo A.

DISCUSSÃO

O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Neonatal (AVCI) é o evento cerebrovascular mais comum no período perinatal, ocorrendo tipicamente de 20 semanas de idade gestacional até 28 dias de vida². É definido como uma interrupção localizada do fluxo sanguíneo cerebral secundária a fenômenos tromboembólicos, resultando em isquemia tecidual. A prevalência é de cerca de 1:1.600-5.000 nascidos vivos³.

Em recém-nascidos a termo, 57-70% dos casos de AVCI ocorrem em indivíduos do sexo masculino. Esse achado pode estar relacionado a diferentes respostas neuroprotetoras entre os sexos. Em mulheres, o estrogênio demonstrou ter um efeito neuroprotetor⁶. Outros fatores de risco estão associados a fatores maternos e distúrbios placentários, como primiparidade, oligoidrâmnio, corioamnionite, ruptura prematura de membranas, distúrbios de coagulação e pré-eclâmpsia⁷. Condições relacionadas à transição intrauterina para extrauterina também foram descritas, incluindo escores de Apgar abaixo de 7 aos 5 minutos de vida e a necessidade de ressuscitação neonatal⁸.

A concentração de proteínas pró- e anticoagulantes muda durante a gravidez e o período pós-natal, com ativação das cascatas de coagulação fetal e materna ocorrendo perto do momento do nascimento⁹. Consequentemente, os recém-nascidos são particularmente suscetíveis ao acidente vascular cerebral isquêmico devido à combinação de fatores de risco maternos e juntamente com a ativação fisiológica placentária e perinatal dos mecanismos de coagulação².

Embolias que entram na circulação fetal seriam redirecionadas do coração direito para o esquerdo através do forame oval. Na circulação sistêmica fetal, uma grande proporção do fluxo sanguíneo é direcionada ao cérebro devido à sua alta demanda¹⁰. Neste modelo, o evento ocorreria antes ou imediatamente após o nascimento, antes do fechamento do forame oval. Após a oclusão arterial, uma cascata de eventos celulares e moleculares ocorre a partir da lesão hipóxico-isquêmica (HI)².

A literatura apresenta o hemisfério esquerdo como predominante em 80% dos casos de AIN. Hipóteses incertas sugerem que a artéria carótida esquerda tem uma anatomia mais reta, o que pode facilitar o deslocamento do trombo por esta via¹⁰.

A AIN está associada a várias apresentações clínicas. Pode até ser assintomática, tornando difícil a suspeita e resultando em altas taxas de subdiagnóstico². As convulsões representam a principal manifestação clínica do envolvimento cerebral, encontradas em 25-40% dos indivíduos afetados⁵. As convulsões epiléticas neonatais podem se originar da encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI), um diagnóstico diferencial primário. No entanto, a EHI ocorre no contexto de asfixia neonatal, com manifestações multissistêmicas que devem atender aos critérios estabelecidos pela Academia Americana de Pediatria¹¹. Outras manifestações não específicas de AIN incluem hipotonia, letargia, apneia, encefalopatia, dificuldades de alimentação e alterações no tônus muscular⁵.

Para confirmar o diagnóstico, uma abordagem abrangente é essencial, conforme descrito na Figura 2.

A ressonância magnética cerebral é considerada o teste diagnóstico preferido devido à sua capacidade de detectar lesões isquêmicas em estágio inicial. A angiografia por ressonância magnética cerebral deve ser realizada para identificar o local da oclusão arterial. O diagnóstico diferencial deve incluir: encefalopatia neonatal, acidente vascular cerebral, infecção do sistema nervoso central, distúrbios metabólicos (hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia), trauma¹².

O tratamento apropriado e as medidas de monitoramento devem ser prontamente iniciados, de preferência em uma UTIN. No entanto, a abordagem terapêutica para AIN ainda é pouco discutida na literatura, carecendo de protocolos e diretrizes bem definidos. Os estudos atuais enfatizam a importância dos cuidados de suporte para garantir a homeostase neonatal, como controle da oxigenação, hidratação, equilíbrio eletrolítico, temperatura, hiper/hipoglicemia, pressão arterial e índices sanguíneos. A terapia anticoagulante não é amplamente empregada devido ao baixo risco de acidente vascular cerebral recorrente. Esta terapia demonstra benefício potencial para neonatos com alto risco de AVC recorrente, atribuível à trombofilia documentada ou à presença de cardiopatia congênita complexa (com exceção do forame oval patente). Trombolíticos e trombectomia mecânica raramente são indicados considerando a falta de evidências para seu uso. Em pacientes com sintomas convulsivos, a terapia antiepilética é iniciada para prevenir lesões parenquimatosas, sendo o fenobarbital e o levetiracetam os medicamentos mais comumente usados^{12,13}.

A avaliação da trombofilia em neonatos se mostra clinicamente limitada, uma vez que os níveis de proteína C, proteína S, antitrombina e fator XI, inerentemente reduzidos a 30% dos níveis adultos. A realização de testes trombofílicos durante o período neonatal pode levar a interpretações errôneas¹².

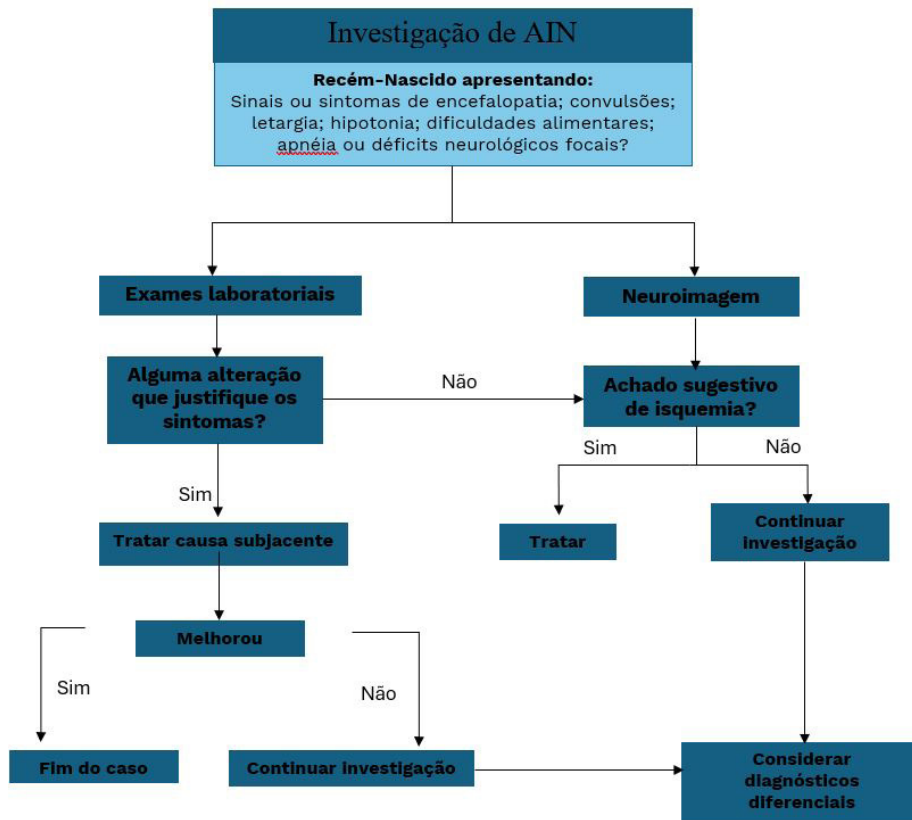


Figura 2. Algoritmo de investigação AIN.
Fonte: Elaborado pelos autores.

Tratamentos alternativos, incluindo hipotermia terapêutica, foram testados e provaram ser eficazes para pacientes com lesões cerebrais. Um estudo pré-clínico mostrou que a TH reduziu o volume de algumas lesões isquêmicas do AIN e melhorou a atividade metabólica cerebral¹⁴. Além disso, o uso de sedoanalgesia (SA) para mitigar os efeitos do estresse cerebral ainda não foi avaliado no contexto de AIN. Dados recentes sugerem que a SA parece beneficiar bebês com HIE nas primeiras 72 horas de vida¹⁵.

Embora a taxa de mortalidade seja considerada baixa, 60-80% das crianças sofrerão algum tipo de sequela no futuro, como epilepsia, déficits intelectuais, comportamentais e de linguagem^{3,5}. Um aspecto integral para atingir o desenvolvimento neuropsicomotor ideal dentro das capacidades individuais envolve a necessidade de uma equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

1. Feske SK Ischemic Stroke. Am J Med. 2021 Dec;134(12):1457-1464. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027.
2. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. Lancet Neurol. 2004;3:150-158. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00679-9.
3. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. J Child Neurol. 2000 May;15(5):316-24. doi: 10.1177/088307380001500508.
4. Kalil-Neto F, Ribeiro MVLM, Schmidt FO, Massaro A. Acidente vascular cerebral em crianças: análise histórica no Brasil. Resid Pediatr. 2022;12(1):1-3 DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n1-423
5. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M et al. Symptomatic perinatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. Pediatrics. 2011 Dec;128(6):e1402-10. doi: 10.1542/peds.2011-1148.
6. Martinez-Biarge M, Ferriero DM, Cowan FM. Perinatal arterial ischemic stroke. Handb Clin Neurol. 2019;162:239-266. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00011-4
7. 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 Feb 9;293(6):723-9. doi: 10.1001/jama.293.6.723.
8. Dunbar M, Kirton A. Perinatal Stroke. Semin Pediatr Neurol. 2019 Dec;32:100767. doi: 10.1016/j.spen.2019.08.003.
9. Suarez CR, Walenga J, Mangogna LC, Fareed J. Neonatal and maternal fibrinolysis: activation at time of birth. Am J Hematol 1985 Aug;19(4):365-72. doi: 10.1002/ajh.2830190407.
10. Bernson-Leung ME, Rivkin MJ. Stroke in Neonates and Children. Pediatr Rev. 2016 Nov;37(11):463-477. doi: 10.1542/pir.2016-0002.
11. Procianoy RS, Silveira RC. Hypoxic-ischemic syndrome. J Pediatr (Rio J). 2001 Jul;77 Suppl 1:S63-70. doi: 10.2223/jped.220.
12. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019 Mar;50(3):e51-e96. doi: 10.1161/STR.0000000000000183.

13. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. *Eur J Pediatr.* 2022 Jan;181(1):45-58. doi: 10.1007/s00431-021-04212-x.
14. Chevin M, Chabrier S, Dinomais M, Bedell BJ, Sébire G. Benefits of hypothermia in neonatal arterial ischemic strokes: A preclinical study. *Int J Dev Neurosci.* 2020 Jun;80(4):257-266. doi: 10.1002/jdn.10022.
15. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, et al. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2018 Aug;38(8):1060-1067. doi: 10.1038/s41372-018-0126-7.