Regina Maria Rodrigues

Acidente vascular encefálico isquêmico pós-varicela em crianças: série de sete casos com evolução de sequelas após quatro anos e revisão sistemática de literature.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Schwartsman

São Paulo

2019

Regina Maria Rodrigues

Acidente vascular encefálico isquêmico pós-varicela em crianças: série de sete casos com evolução de sequelas após quatro anos e revisão sistemática de literatura

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Schvartsman

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor
Responsável : Erivalva da Conceição Batista. CRB-8 6755

Rodrigues, Regina Maria

Acidente vascular encefálico isquêmico pós-
varicela em crianças : série de sete casos com evolução
de sequelas após quatro anos e revisão
sistemática de literatura / Regina Maria Rodrigues.
-- São Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

orientador: Cláudio Schwartzman.

Descritores 1.Arteriopatia 2.Doença
cerebrovascular dos gânglios da base 3.Varicela
4.Acidente vascular cerebral isquêmico 5.Criança

USP/FM/D8D-211/19

Dedico este trabalho ao meu filho João,
à minha irmã Ana Beatriz,
e à minha amiga Ana Paula Camano
Barros.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Claudio Schvartsman por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho. Muito obrigada por me ter corrigido quando necessário sem nunca me desmotivar. Agradeço a oportunidade de tê-lo como orientador.

À minha “co-orientadora” Professora Doutora Sylvia Costa Lima Farhat, pela paciência e dedicação.

À Dra. Adriana Pasmanik Eisencraft, quero de uma forma imensa, expressar o meu muito obrigada... por tudo. Pela forma amiga e generosa com que sempre me incentivou e ajudou.

Muitíssimo obrigado.

À equipe do Pronto Socorro do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, companheiros tanto das noites como de dias difíceis. Agradeço pelo incentivo e apoio constantes. Sou extremamente grata pela amizade e pelo acolhimento. Sintam-se todos representados aqui.

À Mariza Umetsu, cuja disponibilidade e atenção permitiram a realização desse trabalho.

Aos pais e pacientes que com seu sofrimento permitiram a realização desse trabalho.

.

Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Comittee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinava de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

1. Introdução	1
1.1. Apresentação	1
1.2. Histórico	1
1.3. O vírus	2
1.4. A vacina	5
1.4.1. A vacina no Brasil	6
1.4.2. A vacina no mundo	9
1.4.3. A vacina e o impacto no Herpes zoster	10
1.5. A doença.....	14
1.5.1. Complicações agudas	16
1.5.2. Latência	16
1.5.3. Reativação	17
1.5.4. Complicações tardias	18
1.5.4.1 Zoster.....	18
1.5.4.2. Neuralgia pós-herpética.....	19
1.5.4.3. Vasculopatia.....	19
1.6. Acidente vascular cerebral	21
1.7. Justificativa	30
2. Objetivos	31
3. Métodos.....	32
3.1. Revisão sistemática	32
3.1.1. Etapas desenvolvidas	32
3.1.1.1. Planejamento	32
3.1.1.2. Questões do estudo.....	32

3.1.1.3 Estratégia de busca	33
3.1.1.4 Descritores utilizados e termos para a busca	33
3.1.1.5. Processo de triagem e seleção	34
3.1.1.6 Processo de extração de dados	34
3.1.1.7. Classificação dos estudos por Nível de evidência.....	35
3.1.1.8.1 Seleção	37
3.1.1.8.2. Comparabilidade das Coortes.....	37
3.2 Relato de série de casos.....	37
3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão	37
3.2.2 Local do Estudo.....	38
3.2.3 Dados coletados.....	38
3.2.4. Exames Laboratoriais e de Imagem	38
3.2.5 Avaliação de sequelas evolutivas	39
4. Resultados	41
4.1. Revisão sistemática	41
4.2 Resultado da série de casos	57
4.2.1. Paciente 1	61
4.2.2. Paciente 2	62
4.2.3. Paciente 3	63
4.2.4. Paciente 4	64
4.2.5. Paciente 5	65
4.2.6. Paciente 6	66
4.2.7. Paciente 7	67
5. Discussão.....	69
6. Conclusões	77
7. Anexos.....	78
7.1. Escala de Newcastle-Ottawa para estudo de Coorte	78
8. Referências	80

Lista de abreviações

AVE-i: Acidente Vascular Encefálico Isquêmico

IgG anti-VZV: Anticorpo IgG anti vírus Varicella zoster

IgG anti-HSV-1: Anticorpo IgG anti vírus Herpes simples tipo 1

IgG anti-HSV-2: Anticorpo IgG anti vírus Herpes simples tipo 2

MMR: Sarampo, Rubéola e Caxumba

MMRV: Sarampo, Rubéola, Caxumba e Varicela

PCR-DNA Varicella zoster: Reação de cadeia de polimerase para detecção de DNA do vírus Varicella zoster

PSOM Score: Pediatric Stroke Outcome Measure

UTI: Unidade de Tratamento Intensivo

a-RNM: Ressonância Nuclear Magnética

VZV: Vírus Varicella zoster

Lista de figuras

Figura 1: Estrutura do virion Varicela zoster	3
Figura 2: Árvore filogenética dos clados virais.....	4
Figura 3: Variações do genoma do Vírus Varicela zoster.....	6
Figura 4: Representação gráfica da incidência de convulsão febril com os diferentes tipos de vacina contra varicela	7
Figura 5: Taxa anual de mortalidade nos EUA, de acordo com a idade, por mortes por varicela, entre os anos de 1990 a 2001.....	9
Figura 6: Modelo de impacto da vacinação contra varicela zoster sobre a prevalência de zoster.....	11
Figura 7: Prevalência de varicela e zoster nos anos de 1996 a 2006.....	12
Figura 8: Risco relativo de zoster por faixa etária nos períodos 2015-2016 (acima) e 2016-2017 (abaixo)	13
Figura 9: Evolução da doença aguda.....	15
Figura 10: Evolução da imunidade mediada por célula ao longo do tempo	17
Figura 11: Reativação do Vírus varicela zoster.....	18
Figura 12: Representação esquemática da seleção dos artigos	43
Figura 13: Paciente 1.....	61
Figura 14: Paciente 2.....	62
Figura 15: Paciente 3.....	63
Figura 16: Paciente 4.....	64
Figura 17: Paciente 5.....	65
Figura 18: Paciente 6.....	66
Figura 19: Paciente 7.....	68

Lista de tabelas

Tabela 1: Taxas médias de mortalidade anual por varicela em 100.000 habitantes por faixa etária nas regiões do Brasil de 1996-2011.....	8
Tabela 2: Lista dos fatores de risco associados ao AVE-i	22
Tabela 3: Publicações de relatos de casos de crianças/adolescentes com AVE-i pós-varicela 2000-2018	24
Tabela 4: Nível de evidência científica por tipo de estudo segundo Oxford Center Evidence Medicine.....	36
Tabela 5: PSOM Score: <i>Pediatric Score Outcomes Measure</i>	40
Tabela 6: Classificação nosográfica das arteriopatias.....	42
Tabela 7: Características e classificação dos estudos	44
Tabela 8: Apresentação dos casos em relação à idade, tempo de apresentação, dados sorológicos, localização da lesão, tratamento e evolução clínica.....	58
Tabela 9: Utilização de escore para avaliação de sequelas motores, de linguagem ou cognitivas pelo escore PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure) realizados em dois tempos	60

Resumo

Rodrigues RM. *Acidente vascular encefálico isquêmico pós-varicela em crianças: série de sete casos com evolução de sequelas após quatro anos e revisão sistemática de literatura [dissertação]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Existem poucos dados a respeito do diagnóstico e prognóstico de crianças com acidente vascular encefálico isquêmico (AVE-i) devido a arteriopatía/vasculopatía pós-varicela e nenhuma revisão sistemática em crianças com arteriopatía/vasculopatía transitória. **Objetivos:** Relatar série de casos de sete crianças com AVE-i pós-varicela focando nos aspectos clínico/laboratoriais e no desempenho neuro-cognitivo 4 anos após e realizar revisão sistemática da literatura sobre a associação entre VZV e arteriopatía/vasculopatía transitória. **Métodos:** Revisão sistemática-Estudos relevantes foram buscados utilizando os seguintes bancos de dados: EMBASES; *Pubmed*; Bireme; LILACS e *Web of Science*. As buscas utilizaram as seguintes palavras-chave: arteriopatía transitória / vasculopatía ou pós-varicela ou arteriopatía focal e VZV. Os descritores usados para revisão sistemática foram: Arteriopatía transitória *or* vasculopatía transitória *or* arteriopatía pós-varicela *or* arteriopatía focal e VZV *or* varicela e aplicada a estratégia de PICO; **População:** crianças de 1 mês a 17 anos e 11 meses, com vasculopatía/arteriopatía em sistema nervoso central; **Fenômeno de Interesse:** VZV até 12 meses anterior; **Comparação:** Vasculopatía/Arteriopatía transitória sem associação com VZV; **Outcome:** VZV associado a vasculopatía. Os artigos selecionados foram analisados por 2 examinadores que validaram os artigos de acordo com a escala New Castle Ottawa. Um terceiro examinador resolveu discrepâncias. **Série de relato de casos:** envolveu 7 crianças (5 meninos e 2 meninas) de 5 serviços de emergências pediátricas na cidade de São Paulo, Brasil, que apresentaram acidente vascular encefálico isquêmico pós-varicela confirmada com ressonância magnética de encéfalo e angioressonância magnética cerebral. Foi realizado coleta de líquido cefalorraquidiano para detecção do envolvimento do VZ: dosagem de anticorpos IgG e IgM anti-VZV; reação em cadeia de polimerase para DNA viral e detecção do envolvimento do vírus herpes simples tipo 1 e tipo 2 (anticorpos IgG e IgM anti-VHS 1 e 2). Foi aplicado o *PSOM-Score* na admissão e 4 anos após o AVE-i. **Resultados:** Na

revisão sistemática foram selecionados 1003 artigos sendo que no final das avaliações apenas 11 artigos com moderado nível de evidência para associação entre arteriopatias transitórias e VZV foram incluídos na nossa revisão. Em relação à série de casos, os 7 pacientes, com idades variando de 1,3 anos a 4 anos, apresentaram hemiparesia ao exame físico inicial e imagem de isquemia em região submetida à irrigação da artéria cerebral média ou interna após um tempo médio de 5,1 ($\pm$ 3,5) meses do quadro clínico de varicela. Em 4 pacientes (57%) foram encontradas lesões vasculares e a detecção de IgG anti VZV no liquor ocorreu em 3 pacientes (42%). Nenhum paciente apresentou exantema, febre ou presença de anticorpos anti-herpes vírus tipo 1 e 2. Somente 1 paciente apresentou alteração nos exames de trombofilia (mutação em heterozigose da protombina). Todos apresentaram melhora nos índices de escore para sequelas. Nenhum apresentou novo episódio de AVE-i. Limitação do nosso estudo: Limitado número de casos e pequeno número de estudos caso-controle ou estudos randomizados para realização de revisão sistemática. Conclusão: Encontramos moderado nível de evidência para associação entre arteriopatias transitórias e VZV na revisão sistemática. Nessa série de casos foi observado o caráter não progressivo do AVE-i pós-varicela após 4 anos de seguimento através da avaliação de sequelas motoras, de linguagem e cognitivas. Observamos que a identificação do DNA viral e/ou presença intratecal de IgG anti-VZV não foram determinantes para o diagnóstico. Dessa forma existe necessidade de se buscar melhores marcadores diagnósticos de acidente vascular isquêmico pós-varicela em crianças.

Descritores: Arteriopatias; Doença cerebrovascular dos gânglios da base; Varicela; Acidente vascular cerebral isquêmico; Criança.

Abstract

Rodrigues RM. *Post-varicella arterial ischemic stroke in children: a series of 7 patients with neuro-cognitive performance after four years and systematic review* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Few data exist about the diagnosis and prognosis of children who were victims of an arterial ischemic stroke (AIS) caused by post-varicella vasculopathy/artheriopathy and there is no systematic review about children with transitory artheriopathy/vasculopathy. Objectives: To report seven cases of children who suffered post-varicella AIS, with special focus to the clinical/laboratory aspects, in addition to their neuro-cognitive performance after four years. We also perform a systematic review about the association between VZV and transitory artheriopathy/vasculopathy. Methods: Systematic review. Relevant studies were sought using the following data-bases: EMBASES; Pubmed; Bireme; LILACS and Web of Science. Searches used the following keywords: transitory artheriopathy/ vasculopathy or post varicella artheriopathy or focal artheriopathy and VZV. The PICO method was used for the selection of studies. Population: 1 month to 17 years-old, with vasculopathy/ artheriopathy in central nervous system; end-point: VZV up to 12 months before; Comparison: Transitory Vasculopathy/Artheriopatry without VZV; Outcome: VZV associated with vasculopatry/artheriopatry. One examiner performed study selection. The selected articles were analyzed by two examiners who validated the articles according to Newcastle Ottawa scale. A third examiner resolved discrepancies. Series of cases: seven children were evaluated (5 boys and 2 girls) from five different pediatric emergency services within the city of Sao Paulo, Brazil, all presenting with arterial ischemic stroke (AIS) caused by post-varicella vasculopathy. Diagnosis was confirmed by Magnetic Resonance Imaging and Nuclear Magnetic Resonance

Angiography. Virological diagnosis was determined using cerebrospinal fluid to detect:

a) the presence of VZV DNA by polymerase chain reaction and VZV IgG and IgM antibodies and b) the involvement of the Herpes Simplex Virus type 1 and 2 (HSV 1 and 2 IgG and IgM Antibodies). The PSOM-score was applied at admission and four years after the AIS. Results: A total of 1003 publications was selected and at final evaluation only 11 articles were included with a moderate evidence level. Regarding the series of cases, seven patients, ages varying from 1.3 and 4 years, presented with hemiparesis at first physical examination and ischemic zones on imaging tests in areas irrigated by the middle cerebral artery or the internal carotid artery about 5.1 ($\pm$ 3,5) months after varicella infection. Four patients (57%) had vascular lesions and three patients (42%) tested positive for VZV IgG antibodies in their CSF. No patient showed signs of exanthema, fever or IgG and IgM antibodies for Herpes Simplex Virus type 1 and 2. Thrombophilia testing came back altered for only one patient (heterozygous prothrombin gene mutation). All patients showed improvement on their sequelae scores. None recurred. Limits of this study: limited number of cases and small number of case-control studies or randomized studies for systematic review. Conclusions: We found moderate evidence level of association between transitory arteriopathy and VZV. In the series of cases, we observed the non-progressive aspect of the post-varicella AIS after four years, determined by the evaluation of motor, language and cognitive sequelae. We also observed that anti-viral DNA and/or the presence of intrathecal anti-VZV IgG antibodies were not determinants for the diagnosis. Therefore, we believe better diagnostic markers for post-varicella arterial ischemic stroke are necessary.

Descriptors: Arteriopathy; Basal ganglia cerebrovascular disease; Chickenpox; Arterial ischemic stroke; child.

1. Introdução

1.1. Apresentação

Varicela é uma doença muito comum na infância com complicações neurológicas agudas bem conhecidas, como encefalite, ataxia e meningite viral. Entretanto, acidente vascular isquêmico, complicação tardia rara, ainda não é muito difundido para o pediatra geral. Existem poucos dados a respeito do diagnóstico e prognóstico de crianças com acidente vascular encefálico isquêmico (AVE-i) devido à vasculopatia pós-varicela e nenhuma revisão sistemática em crianças sobre a associação do VZV e arteriopatia transitória.

1.2. Histórico

A natureza infecciosa da varicela foi confirmada em 1875, quando Steiner conseguiu transmiti-la para voluntários, através da inoculação do líquido extraído de vesículas de pessoas com varicela¹. Em 1888, Von Bokay levantou a hipótese de que a varicela e o zoster seriam causados pelo mesmo agente. As lesões típicas dos vírus da família herpes foram descritas por Goodpasture em 1921 e em 1943 o pediatra Garland publicou no NEJM três casos de crianças que desenvolveram varicela após contato com adultos com herpes zoster². No entanto, foi somente em 1954 que o virologista Thomas Weller comprovou em suas pesquisas que o VZV era o causador tanto da varicela quanto do zoster^{3 4}. Vinte e nove anos depois, foi realizado por Eda e cols o primeiro relato de infarto lacunar cerebral pós-varicela⁵, ressaltando a presença de complicações tardias após quadro de varicela. Por fim, em 1986 Davinson e Scott sequenciaram o

genoma do VZV, o que fez deste o primeiro vírus humano completamente sequenciado⁶.

Em 2011, Nagel e cols descreveram as alterações histopatológicas em artérias cerebrais de 3 pacientes adultos, demonstrando a capacidade do vírus em migrar e causar vasculopatia⁷. Em 2013, Sreenivasan e cols⁸ alertaram que o vírus aumentava o risco do acidente vascular cerebral em adultos, após quadro clínico de herpes zoster, dados confirmados em 2018 por Forbes⁹ e cols em revisão sistemática de literatura. Ao longo de 143 anos de estudo, o potencial patogênico VZV vem adquirindo gravidade, abandonando a visão de doença benigna da infância.

1.3. O vírus.

O vírus *Varicella zoster* fora da célula hospedeira é denominado de virion. Quando em atividade é denominado vírus. O VZV (Human herpesvirus 3) é um membro do gênero *Varicellovirus*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, e atinge exclusivamente humanos, causando duas doenças mais conhecidas: varicela, também conhecida no Brasil como catapora após a primeira infecção e herpes-zoster, resultado da reativação. Os *human alphaherpesvirus*: VZV, herpes simples vírus tipo 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2), existem em duas fases: lítica (produtiva) ou latente (silenciosa)¹⁰. Quando não se encontra em atividade, o virion *Varicella zoster* é uma partícula viral formada por quatro elementos essenciais: um envelope lipídico esférico com glicoproteínas embutidas, um núcleo contendo o DNA, um cápside formado por 162 capsômeros e um tegumento amorfo que rodeia o capsídeo. O VZV induz as células a produzirem cinco ou mais glicoproteínas, que são conhecidas como gB (gp II), gC (gp IV), gE (gp I), gH (gp III), gL, gI, gK e gN, que envolvem o envelope lipídico para permitir que o vírus

possa interagir com o ambiente e ficam expostas na membrana celular durante a replicação viral¹¹. Figura 1.

FONTE: Adaptado de Zerboni e cols 2014 ¹¹

Figura 1- Estrutura do vírion Varicela zoster

Dos diversos polipeptídeos codificados, a glicoproteína B (gpB) é essencial para infectividade e é alvo principal de anticorpos neutralizadores. A glicoproteína E (gpE) é a mais abundante e altamente imunogênica¹². O grupo das glicoproteínas gH (gp III) também induz ativação do sistema complemento, sendo a terceira a mais abundante das glicoproteínas do envelope do VZV¹³. Apesar da homogeneidade do genoma de VZV, estirpes deste vírus foram distinguidas por meio de análise de vários tipos de mutações. A identificação de polimorfismos de nucleotídeo único também permitiu a classificação das cepas VZV geograficamente relacionadas em distintos genótipos ou clados. Estudos

do genoma viral identificou 5 clados dependendo da distribuição geográfica: clados 1, 3 e 5 são de origem européia; clado 2 inclui cepa da Ásia, incluindo cepa Oka, da qual derivou a vacina e clado 4 deriva da África (Figura 2)^{14 15}.

FONTE: Adaptado de Breuer e cols¹⁴

Figura 2- Árvore filogenética dos clados virais.

O vírus inicialmente descrito com características somente neurotrópicas em 1995 por Moffat e cols¹⁶ que demonstraram tropismo por linfócitos CD4⁺ e CD8⁺. Em 2001, pela primeira vez, Abendroth¹⁷ demonstrou que o VZV pode infectar células dendríticas e causar infecção em outros tecidos. Devido a essa sua característica de migração, o VZV é capaz de atingir outros tecidos, estabelecer latência após a infecção primária e apresentar episódios de reativações ao longo da vida. As manifestações clínicas podem resultar então da infecção primária ou das reativações¹¹.

1.4. A vacina

A primeira vacina de vírus vivo atenuada, contra VZV, conhecida como v-Oka, foi desenvolvida no Japão em 1974 e usada pela primeira vez para reduzir complicações graves em 23 crianças imunodeprimidas¹⁸. A partir da cepa Oka, foi desenvolvida uma vacina anti-VZV, apesar de haver diferenças genotípicas entre os VZV do restante do mundo^{18 19} (Figura 3). Em 1994, Weibel e cols²⁰ demonstraram que a vacina era altamente imunogênica para crianças saudáveis, com taxa de soroconversão de 94% ($p < 0,001$). Recentemente, em uma revisão sistemática realizada por Marin e cols²¹, observou-se eficácia vacinal de 81% (95% [CI]: 78%–84%) contra todas as formas de varicela e 98% (95% CI: 97%–99%) contra apresentação moderada/grave. Para 1 dose, a mediana e a média de eficácia para prevenção das formas graves foi 100% e 99,4% respectivamente. A eficácia de 2 doses contra todas as formas de varicela foi 92% (IC 95%: 88%–95%). Os programas de vacinação contra varicela almejam reduzir a morbimortalidade e hospitalizações, proteger indivíduos suscetíveis através do efeito rebanho e diminuir custo social.

ORF	21		22				50
Position	33725	33728	37902	38055	38081	38177	87841
Clade							
1 (Dumas)	T	T	A	T	A	G	C
2 (pOka)	C	C	G	C	C	A	T
3 (HJO)	C	C	A	T	A	G	T
4 (DR)	C	C	A	C	C	A	T
5 (C123)	C	C	A	T	C	G	T
VI (Spain1)	C	C	A	T	C	A	T

Clade 1 SNP
(European)

Clade 2 SNP
(Japanese)

FONTE: Loparev e cols¹⁹

Figura 3- Variações do genoma do Vírus Varicela Zoster

1.4.1. No Brasil

Embora o uso da vacina contra VZV, no Brasil tenha se iniciado em 1996 na rede de saúde privada, foi incluída na rede pública somente em 2013. A produção de MMRV (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Biomanguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, RJ, Brasil) foi possibilitada através de uma parceria de desenvolvimento de produtos envolvendo o Ministério da Saúde do Brasil e a indústria farmacêutica. A vacinação universal contra a varicela teve início em setembro de 2013 para crianças nascidas a partir de junho de 2012, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Uma única dose de MMRV era administrada aos 15 meses após receber 1 dose da vacina contra sarampo, rubéola e caxumba com 1 ano de idade.. O uso da vacina aos 15 meses, e não com 1 ano foi adotado para prevenir o aumento da incidência de convulsão febril, complicação

quando uso da vacina MMRV com 1 ano de idade²², quando comparada ao uso com outras associações com o vírus do sarampo (figura 4).

FONTE: Adaptado de Klein e cols²²

Figura 4- Representação gráfica da incidência de convulsão febril com diferentes tipos de vacina contra varicela.

As taxas de mortalidade anuais médias por varicela no Brasil (Tabela 1), de 1996 a 2011 foram de 0,88/100.000 em neonatos, de 0,40/100.000 em crianças de um a quatro anos. Após a introdução da vacina, o número de casos de varicela notificados diminuiu de 197.628 em 2013 para 11.220 em 2017²³.

Tabela 1- Taxas médias de mortalidade anual por varicela em 100.000 habitantes por faixa etária nas regiões do Brasil de 1996-2011²⁴

Faixa etária	<1	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 69	70 a 79
Sul	0,51	0,35	0,06	0,03	0,01	0,02	0,04	0,03	0,03	0,02	0,05
Sudeste	1,14	0,61	0,15	0,03	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04
Centro-Oeste	1,38	0,68	0,17	0,04	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,07	0,13
Norte	0,83	0,23	0,1	0,03	0,05	0,03	0,08	0,09	0,21	0,34	0,54
Nordeste	0,62	0,18	0,05	0,03	0,02	0,01	0,03	0,04	0,05	0,07	0,14
Brasil	0,88	0,4	0,1	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,06	0,12

FONTE: Martino Mota e cols²⁴

Nos cinco anos anteriores à implantação da vacina na rede pública foram registradas 62.246 internações associadas ao vírus varicela zoster, ao passo que em 2013 ocorreram apenas 9.553 internações e quatro anos depois esse número foi reduzido para 1.793 internações²⁴. No Brasil, a varicela não é doença de notificação compulsória e seus dados epidemiológicos restringem-se à comunicação de surtos em escolas e creches, além de informação do DATASUS (Ministério da Saúde) alimentado pelas Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) do Sistema Único de Saúde (SUS).

1.4.2. No mundo

Atualmente são 26 países com vacinação universal contra varicela²⁵ dos quais oito (incluindo o Brasil) apresentaram maior impacto na redução de mortes por varicela. Nos Estados Unidos, uma única dose da vacina foi adotada no programa de vacinação em 1995 para crianças de 12 a 18 meses²⁶ após 20 anos de liberação de uso no Japão²⁷. A redução do número de mortes entre crianças menores de 1 ano foi de 0,32 para 0,07 (mortes por milhão $p < 0,001$), redução de 67% para crianças de 10 a 19 anos $p = 0,02$ e de 66% para crianças de 4 a 10 $p = 0,01$ entre os anos de 1990 a 2001 (Figura 5)²⁸. Em 2006 houve a adoção da segunda dose.

FONTE: Adaptado de Nguyen e cols²⁶

Figura 5- Taxa anual de mortalidade nos Estados Unidos, de acordo com a idade, por mortes de varicela, entre os anos de 1990 a 2001.

Nos demais países, Uruguai descreveu uma queda na incidência de varicela de 94% entre crianças de 1 a 4 anos com cobertura vacinal de 90%²⁹; Canadá apresentou uma redução de 93% entre crianças de 1 a 4 anos em um período de 10 anos, com cobertura de 93%³⁰; Alemanha teve uma redução de 62,4% entre crianças de 1 a 4 anos em um período de 8 anos, com cobertura de 78,2%³¹; Austrália registrou queda de 76,8% entre crianças de 1 a 4 anos em 5 anos, com cobertura vacinal de 90%³²; Espanha presenciou queda de 83,5% entre as crianças com menos de cinco anos de idade em 4 anos, com cobertura vacinal de 77,2%³³ e finalmente na Itália, foi observada uma queda entre 69,7% e 73,8% (população geral), com cobertura de 60%³⁴.

1.4.3 A vacina e o impacto no Herpes zoster

Dez anos após a introdução da vacina, Pahud e cols³⁵ ainda questionavam se a vacina poderia proteger contra o acometimento do sistema nervoso pelo VZV ou se a cepa vacinal poderia ser a causa de doença. No entanto, ainda falta elucidar o efeito da vacinação universal contra VZV na infância e qual o impacto na incidência de herpes zoster na população adolescente, adulta e idosa. Brisson e cols³⁶ expuseram um modelo matemático no qual a vacinação de crianças contra varicela provocaria a falta de *booster* na população adulta, causando um aumento de casos de herpes zoster na população idosa (figura 6).

FONTE: Adaptado de Brisson e cols³⁶

Figura 6- Modelo de impacto da vacinação contra VZV. Prevalência estimada de casos de zoster ao longo do tempo, após a introdução da vacinação (ano zero), assumindo diferentes tempos de exposição. Todas as simulações utilizam 90% de cobertura vacinal apenas com 1 dose. Estratégia 2: assume 90% de cobertura para crianças de 11 anos de idade.

Outro ponto questionado foi a provocação da mudança da faixa etária da primo-infecção. A doença passaria a atingir adolescentes e adultos jovens, que apresentam uma morbidade muito maior da doença, cerca de 10 a 20 vezes o risco de pneumonia e até 17 vezes maior risco de internação hospitalar³⁷. Toyama e cols³⁸ confirmaram o aumento de ocorrência de herpes zoster na população no mesmo período em que houve diminuição do número de casos de varicela em crianças (Figura 7).

FONTE: Adaptado de Toyama e cols³⁸

Figura 7- Prevalência de casos de Herpes zoster (traço em negrito) e primo-infecção pelo vírus VZV (traço claro).

Toyama e cols³⁹ confirmaram esse mesmo achado em 2018: no período compreendido entre 1997 e 2017 ocorreu um aumento de herpes zoster de 167% na população total, sendo 142% na população menor de 60 anos, 154% entre os maiores de 60 anos, e 172% na população entre 20 e 49 anos, com aumento abrupto nessa última faixa etária, após o ano de 2014 (ano da introdução da vacinação universal contra varicela no Japão) OR: 1,270; IC95%:1,071-1,50 $p < 0,001$ (Figura 8). Além disso observou-se uma correlação de Pearson de -0,891 entre os casos de varicela (primo-infecção) e herpes zoster na população entre 20 a 49 anos. Por sua vez e de 0,917 nas incidências de varicela e herpes zoster para todas as faixas etárias a correlação foi de 0,917.

FONTE: Adaptado de Toyama e cols³⁹

* indica valor- $p < 0,05$; ** indica valor- $p < 0,01$; *** indica valor- $p < 0,001$

Figura 8- Risco relativo de zoster por faixa etária nos períodos 2015-2016 (acima) e 2016-2017 (abaixo).

O aumento na incidência de zoster na população adolescente e adulta jovem acarreta um aumento consequente na incidência de complicações pós-herpéticas: vasculopatia e neuralgia pós-herpética.

1.5. A Doença

A doença é conhecida por varicela ou no Brasil também como catapora. É caracterizada por lesão cutânea, viremia e disseminação do vírus aos linfócitos e tecido nervoso. A infecção primária ocorre em até 50% das crianças de 0 a 5 anos de idade e em 94% das pessoas até os 20 anos de idade nos países onde não existe cobertura vacinal⁴⁰.

Estudos clássicos realizados em lesões de varicela, por Tyzzer e cols em 1906¹, mostraram alterações precoces compatíveis com vasculite envolvendo o endotélio de pequenos vasos, seguidas de infiltrado de eosinófilos com progressiva degeneração das células epiteliais, coalescência de vacúolos e destruição da membrana basal na fase máculopapular. VZV são abundantes nos queratócitos e no fluído das vesículas. Ocorre replicação viral em células epiteliais da mucosa do trato respiratório superior, seguida por contaminação dos linfócitos¹⁶ e disseminação às mucosas e pele. O período médio de incubação da varicela é comumente de 14 dias (10–21 dias).

A transmissão ocorre através de gotículas de orofaringe e aerossóis 1 a 2 dias antes do exantema e através das lesões de pele nos primeiros 5 a 7 dias após o aparecimento do exantema. Esse período de contágio pode estender-se por 2 semanas em pacientes imunodeprimidos⁴¹. Várias glicoproteínas atuam na adesão às células mucosas, permitindo a entrada do vírus de célula a célula, assim como também estimulando a resposta imune do hospedeiro⁴². Após 4 a 6 dias, o vírus multiplica-se em linfonodos regionais antes da primeira viremia subclínica. Durante a viremia, dissemina-se para vísceras como tem sido mostrado em modelos animais e na síndrome da varicela fetal⁴³. A segunda viremia ocorre cerca de 14 dias após a infecção (10 - 21 dias),

desencadeando exantema máculo vesicular (Figura 9) e a produção de IgG anti VZV que permanece por toda a vida¹².

FONTE: Adaptado de Heininger e cols⁴⁴

Figura 9- Evolução da doença aguda referente à viremia e produção de anticorpos.

Durante a infecção primária, virions acessam os gânglios do sistema nervoso através de transporte retrógrado pelo axônio, determinando a capacidade de latência e reativação¹¹. Essa habilidade de permanecer latente em células neuronais após a infecção primária e apresentar reativações durante a vida é a característica mais importante do VZV e responsável pelas complicações tardias. O risco de óbito por varicela altera-se conforme a idade: em adultos o risco de morte é 23-29 vezes maior que em escolares. Em crianças menores de 1 ano, o risco de morte é o dobro do de crianças entre 1 a 4 anos²⁴.

1.5.1. Complicações agudas

Complicações graves da primo-infecção por varicela são relatadas entre 2 a 6% dos pacientes⁴⁵. Tais complicações incluem: infecções mediadas por bactérias: sepse, pneumonia, infecções de pele e subcutâneo, geralmente causadas por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus beta hemolítico* grupo A; complicações mediadas pelo vírus: meningite asséptica, pneumonia, encefalite, síndrome de Reye⁴⁶; complicações hematológicas: trombocitopenia, anemia, fenômenos trombóticos⁴⁷ e varicela hemorrágica. Essa última causada por deficiência transitória de Proteína S imunomediada^{48 49}. Em 2014, a incidência global anual de complicações foi de 4,2 milhões de pessoas com 4.200 mortes⁵⁰. Em uma publicação de 2009, a taxa anual de hospitalização por varicela na Europa até 2008 foi estimada em 1,3-4,5 por 100.000 pessoas/ano, dos quais 0,4%- 10,1% dos pacientes de todas as idades desenvolveram sequelas parciais ou permanentes, incluindo cicatrizes, epilepsia ou déficit motor⁵¹.

1.5.2 Latência

Latência é caracterizada pela manutenção do genoma viral em estado de infecção crônica que não resulta na produção de partículas virais infectantes^{10 52}. A doença aguda é seguida pela produção de anticorpos específicos anti-VZV (IgG, IgM e IgA) e pela resposta imune mediada por célula T¹², produzindo anticorpos que permanecem durante toda a vida. Essa resposta imune T específica é capaz de manter o vírus em latência nos gânglios da raiz dorsal, trigeminal e autonômicos, porém pode ocorrer reativação viral em períodos de falha na resposta imune, como em casos de transplantes, imunossupressão por drogas ou senescência do sistema imune decorrente da idade⁵³. A latência ocorre devido à capacidade do vírus de apresentar respostas

adaptativas ao sistema imunológico humano e permanecer no organismo de forma inativa apenas realizando a transcrição do material genético e da limitação da apresentação de moléculas de antígeno de histocompatibilidade de classe I e classe II ⁵⁴ ⁵⁵ ⁵⁶. Os reforços na imunidade contra o VZV podem ocorrer pela exposição ao vírus, reagudizações assintomáticas ou pelo uso da vacina (Figura 10).

FONTE: Adaptado de Oxman e cols⁵³

HZ: Herpes vírus.CMI: Imunidade mediada por células

Figura 10- Evolução da imunidade mediada por célula ao longo do tempo.

1.5.3 Reativação

Durante a reativação, o VZV migra através do axônio e pode causar inflamação com ou sem exantema. A reativação pode expressar-se clinicamente como zoster, neuralgia pós-herpética, vasculopatia, acometimento ocular, mielite ou meningoencefalite (Figura 11).

FONTE: Adaptado de Arvin e cols⁴²

Figura 11- Etapas do processo de reativação do vírus Varicela zoster.

1.5.4. Complicações tardias

Herpes zoster, neuralgia pós-herpética, vasculopatia, meningoencefalite, mielopatia e doença ocular são manifestações da reativação do vírus. Sendo o herpes zoster, o quadro de neuralgia pós-herpética e a vasculopatia as mais frequentes.

1.5.4.1. Zoster

Herpes zoster é a mais comum manifestação da reativação herpética. É caracterizada por erupção vesicular ou eritematosa na base de um ou mais dermatômos, geralmente acompanhada de dor intensa, aguda e lancinante. Frequentemente pruriginosa e com alteração de sensibilidade no local (discinesias) e na percepção da dor (alodinia)⁵⁷. Exantema e dor local aparecem com poucos dias de separação um do outro, embora a dor possa preceder o exantema por semanas ou meses ^{56 58}. A região mais acometida é a torácica (>50%), porém pode ocorrer em região de nervo oftálmico^{57 59}. Características anatomopatológicas principais são inflamação e necrose hemorrágica,

leptomeningite localizada, desintegração da mielina e degeneração das raízes motoras e sensoriais do neurônio⁶⁰. Desmielinização pode ser vista em áreas com infiltrado de células mononucleares e proliferação de microglia. Corpúsculos de inclusão típicos do VZV, antígeno viral, são detectados em gânglios agudamente afetados⁶¹. Nos EUA ocorrem 3-4 casos/ 1000 pessoas/ano⁶².

1.5.4.2. Neuralgia pós-herpética

Neuralgia pós-herpética, ou dor persistente após o exantema ser resolvido (definido como dor persistente por 90 dias ou mais após o início do exantema), é uma complicação característica do vírus varicela zoster. A dor pode persistir por meses ou anos, pode ser intensa e interferir com atividades de sono ou diárias. Dependendo da idade e definição usada, neuralgia pós-herpética aparece em 10 a 50% das pessoas com herpes zoster. O risco aumenta com a idade, particularmente acima de 50 anos⁶². Análise de gânglios de casos de pacientes com neuralgia pós-herpética revelou infiltração focal por linfócitos, o que pode explicar a persistência de infecção viral como causa da dor persistente⁶³.

1.5.4.3 Vasculopatia pós-VZV ou arteriopatia transitória cerebral (ATC)

Os primeiros estudos que suspeitaram que infecção por VZV causaria doença vascular começaram em 1959 com a descrição de uma angéite inflamatória, não infecciosa, caracterizada por trombose em artérias cerebrais diferente das outras vasculites, devido à natureza da sua resposta celular que era composta por células multinucleares gigantes⁶⁴. A exata frequência da vasculopatia pós-VZV é desconhecida.

Acomete crianças e adultos e sua apresentação clínica é decorrente de quadro isquêmico do parênquima cerebral com característica focal e monofásica.

Atualmente o provável mecanismo fisiopatológico envolvido na ATC é uma vasculite aguda de médios e grandes vasos induzido por infecção, principalmente de origem viral/inflamatória^{65 66}. Quando a infecção por varicela precede o início do AVE-i pelo menos em 12 meses, ATC é chamada de "angiopatia pós varicela" (APV). No entanto, essa classificação nosológica vem sofrendo alterações desde sua primeira descrição⁶⁷. A confirmação do diagnóstico requer imagem por método de angiorressonância (a-RNM) ou angiografia mostrando dois critérios diagnósticos. O primeiro é a imagem vascular, lesão unilateral focal ou estenose de um segmento ou oclusão que atinja o segmento distal da carótida interna e segmentos iniciais e ramos da artéria cerebral anterior (A1), artéria cerebral média (segmento M1), ou artéria cerebral posterior posterior (P1)⁶⁸. O segundo critério é *follow-up* de imagens mostrando a não progressão (nenhum aumento e nenhuma nova lesão arterial) das lesões arteriais após o AVE-i inicial. A transitoriedade é demonstrada pela estabilização ou regressão da lesão. O seguimento a longo prazo demonstra não recorrência do quadro neurológico. Em crianças, a arteriopatia pós-varicela apresenta achados típicos: imagem de vasos cerebrais com estenose de artéria unilateral, que atinge ramos distal ou proximal da artéria carótida interna (ICA) ou segmento proximal da artéria carótida anterior (ACA) ou média (ACM); imagem de parênquima cerebral sempre com isquemia nos ramos lenticuloestriados (cápsula interna e núcleos da base). É um evento raro que ocorre em 1/15.000 casos de varicela^{69 70}.

1.6. O Acidente vascular cerebral isquêmico na infância

É um evento raro, atingindo 1,2 a 3,3 por 100 mil crianças/ano^{71 72 73}, mas é importante causa de morbidade na infância. Entre os pacientes acometidos, 70% apresentam sequelas permanentes (distúrbios de linguagem, comportamento, déficit de aprendizagem e epilepsia). A taxa de mortalidade encontra-se ao redor de 10%⁷⁴. Infelizmente o diagnóstico precoce do AVE-i em crianças é frequentemente retardado⁷⁵. A manifestação mais comum do AVE-i, em até 80% dos pacientes, é a hemiparesia com ou sem acometimento facial⁷⁶ e somente cerca de 30% apresenta convulsões. O AVE-i tem fatores de risco e etiologias diferentes conforme a faixa etária, tendo incidência mais alta no período neonatal atingindo até 17,8/100.000 nascidos vivos anualmente⁷⁷. Porém, o AVE-i dessa faixa etária é estudado separadamente devido a causas muito específicas desse período, entre 20 semanas de vida intrauterina até 29 dias após o nascimento⁷⁸.

O AVE-i na infância tem sido associado a uma série de fatores de risco, muitos dos quais extremamente diferentes do AVE-i do adulto^{79 80}. No entanto, quase metade das crianças permanecem sem o esclarecimento da causa que levou ao AVE-i (tabela 2).

Tabela 2- Fatores de risco associados ao AVE-i na infância.

-
- **Arteriopatias**
    - Arteriopatia cerebral focal ou transitória
    - Dissecção arterial crânio-cervical
    - Displasia fibro muscular
    - Doença de Moya-Moya
    - Angeíte primária do sistema nervoso central
  - **Doença cardíaca**
    - Doenças congênitas
    - Cardiomiopatia
    - Arritmias
    - Circulação extra corpórea
  - **Trombofilias hereditárias**
    - Deficiência de anti trombina III
    - Fator V de Leiden
    - Deficiência de proteína C ou S
  - **Trombofilia adquirida**
    - Síndrome antifosfolípide
    - Trombofilia induzida por drogas
  - **Doença Falciforme**
  - **Doenças Reumatológicas**
    - Lupus eritematoso Sistêmico
    - Vasculites sistêmicas
  - **Erros inato do Metabolismo**
    - Doença de Fabry
    - Mitocôndriopatias
  - **Trauma**
-

FONTE: Adaptado de Felling e cols⁸¹

Como os sistemas de classificação do AVE-i de adultos são inadequados para crianças, foi criado o *The Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation* (CASCADE) na tentativa de melhor entendimento das diversas etiologias⁸²

⁸³. Em até 80% das crianças acometidas por AVE-i as principais causas são as lesões vasculares arteriais ^{84 85}. Dessas lesões, até 30% são atribuídas ao VZV⁸⁶. A relação entre arteriopatia e infecções virais, referentes a qualquer vírus permanece em estudo⁸⁷. Recentemente, em estudo multicêntrico envolvendo 30 centros de 10 países, Elkind e cols⁸⁸. documentaram que infecção aguda pelos vírus da *família herpesvidae*, incluindo

VZV, HSV-1 e HSV-2, está associada ao aumento do risco AVCE-i em crianças, OR:1,9 (IC 95%: 1,1-3,6; $p=0,02$) Mackay e cols em estudo realizado na mesma população encontrou infecção como fator de risco em 24% dos casos de AVE-i⁷⁹. Fullerton e cols relataram que infecção na semana anterior ao AVE-i, confere 6,3 vezes maior risco de AVE-i ($p<0,0001$) sendo as infecções de vias aéreas superiores as mais comum (18% nos casos versus 3% dos controles)⁸⁹. Entretanto, muitas dessas infecções são comuns na infância e persiste a dúvida se ocorre o efeito direto do vírus nos vasos, um processo autoimune ou parainfeccioso.

A associação entre AVE-i e o VZV em crianças tem sido demonstrada em estudos epidemiológicos, Thomas e cols⁹⁰ registraram um aumento de 4 vezes no risco de ocorrência de AVE-i até seis meses após o quadro de varicela (IR=4,07; IC 95%:1,96-8,45; $I^2=0\%$)⁹⁰. Braun e cols⁹¹ encontraram antecedente de varicela em 44% das crianças com arteriopatias. A detecção de anticorpos IgG anti-VZV no líquido é usada para confirmação diagnóstica de vasculopatia causada pelo VZV em adultos com quadro AVE-i pós herpes zoster⁹². A confirmação da etiologia viral pode potencialmente encurtar a internação e diminuir os custos na investigação nos pacientes com quadro de AVE-i. Entretanto a confirmação da etiologia por VZV na população pediátrica acometida por AVE-i ainda não está bem estabelecida. Uma possível explicação para isso é a insuficiente literatura sobre o assunto em crianças, uma vez que a maioria dos estudos são relatos de casos isolados nos quais a coleta de líquido não foi realizada⁹⁴⁻¹¹⁸, conforme tabela 3.

Tabela 3: Relatos de casos de estudos que avaliaram crianças com acidente vascular encefálico isquêmico pós-varicela com exame de imagem realizado para localização da lesão vascular 24

Autores	Idade	Tempo após varicela	PCR-CSF	Anti VZV IgG-CSF	Sexo	Angiopatia-Localização	Tratamento
Hattori e cols 2000 ⁹⁴	1,5a	3m	-	+		MCA	AAS
Berger e cols 2000 ⁹⁵	4a	13m	imunohist	NR	F	MCA,ICA,PCA	-
Alehan cols 2002 ⁹⁶	5a	1m	NR	NR	F	ACI	metilpredisolona, aciclovir, AAS
Kimura e cols 2002 ⁹⁷	1,8a	5m	NR	-	M	ACM	AAS
Losurdo e cols 2006 ⁸⁶	0,5a	aguda	NR	NR	M	ACM,infarto	AAS
	6a	12d	NR	NR	M	ACM, estenose	aciclovir, enoxiheparina
	6a	30d	NR	NR	M	Alteração focal gânglio da base	aciclovir, AAS
Guillot e cols 2006 ⁹⁸	4,5a	2m	NR	NR	F	ACM	AAS
Hubert e cols 2006 ⁹⁹	2,5a	6m	NR	+	M	ACI	heparina, AAS

Continua

Continuação Autores	Idade	Tempo após varicela	PCR-CSF	Anti VZV IgG-CSF	Sexo	Angiopatia-Localização	Tratamento	25
Rougeout e cols 2006 ¹⁰⁰	2a	1m	-	-	M	ACM	AAS	
	5a	1m	NR	NR	F	Núcleo caudado, núcleo lentiforme	-	
Hayes e cols 2007 ¹⁰¹	6a	0,5m	NR	NR	M	Núcleo caudado	AAS, prednisona, aciclovir	
	7a	1m	+	NR	F		metilprednisolona, aciclovir	
Girija e cols 2007 ¹⁰²	6a	1m	NR	NR	M	Núcleo caudado	sem tratamento	
Beleza e cols 2008 ¹⁰³	3a	1m	NR	NR	M	ACM (M1-M2)	heparina, AAS, acido fólico, aciclovir	
Yaramis e cols 2009 ¹⁰⁴	8a	1m	NR	+	M	ACM(M1-M2);ACP	Sem tratamento	
Okanishi e cols 2009 ¹⁰⁵	2a	8m	+	+	M	ACM	aciclovir, edaravone	
Requero e cols 2009 ¹⁰⁶	1,8a	3m	NR	NR	F	ACM (M1)	AAS, aciclovir	
Ciccone e cols 2010 ⁹³	5a	12m	+	NR	F	MCA	AAS, aciclovir e enoxiheparina	
Neuteboom e cols 2011 ¹⁰⁷	2a	10m	+	-	Nr	ACM (M1-M2)	AAS, metilprednisolona, aciclovir continua	

Continuação Autores	Idade	Tempo após varicela	PCR-CSF	Anti VZV IgG-CSF	Sexo	Angiopatia-Localização	Tratamento
Bartolini e cols 2011 ¹⁰⁸	5,1a	3m	+	+	F	ACI	AAS, heparina, aciclovir
	3,6a	0,5m	NR	NR	M	ACM	AAS
	2,2a	1m	NR	NR	M	ACM(M1-M2)	AAS, heparina, antibiótico
	4,2a	7m	NR	NR	F	A1 bilateral, M1esq	AAS, ácido valpróico
Bulder e cols 2013 ¹⁰⁹	3a	3m	+	NR	M	dACI, ACA, ACM	AAS, aciclovir
	2a	2m	-	NR	M	dICA, ACA(M1-M3), MCA	AAS
	3a	7m	NR	NR	F	ACM,ACA	AAS
Albahri e cols 2013 ¹¹⁰	1,5a	2m	+	NR	NR	ACM	Aciclovir, corticosteróide
Reis e cols 2014 ¹¹¹	1.8a	10m	NR	NR	M	ACM	AAS, enoxiheparinA
	2,2a	10m	NR	NR	F	NR	AAS
	4,5a	1m	NR	NR	F	ACM (M1)	AAS
	0,8a	2m	NR	NR	F	ACM(M1)	AAS
							continua

Autores	Idade	Tempo após varicela	PCR-CSF	Anti VZV IgG-CSF	Sexo	Angiopatia-Localização	Tratamento
Helmuth e cols 2017 ¹¹⁸	2a	2m	+	NR	F	normal	NR
	1a	1m	+	–	F	ACM, ACI	NR
	6a	1m	+	-	F	ACM (M1)	NR
	4a	8m	+	+	M	Normal	NR
	4a	8m	+	NR	M	ACM (M2)	NR
	5a	6m	+	+	M	ACI	NR
	5a	5m	+	+	M	basilar	NR
	5a	8m	+	NR	M	ACM ACA, ACI	NR
	5a	4m	+	–	M	ACM, ACA, ACI	NR
	4a	10m	NR	NR	M	ACM	NR
	1a	3m	–	NR	M	ACM	NR
	3a	0,7	NR	NR	M	normal	NR
	1a	0,7	–	NR	F	ACM(M1)	NR
	3a	10	–	NR	F	ACM(M1)	NR
	5a	3	–	NR	M	ACM (M1)	NR

PCR-CSF: Reação de cadeia de Polimerase no líquido cefalorraquidiano. Anti VZV IgG-CSF: Anticorpo IgG anti vírus varicela zoster. AAS: ácido acetil salicílico; ACM: artéria cerebral média; ACI: artéria cerebral interna; ACA: artéria cerebral anterior; NR: não relatado;

1.7. Justificativa

Varicela é doença comum na infância com complicações neurológicas agudas bem conhecidas, porém a complicação tardia grave como o acidente vascular isquêmico ainda não é muito difundida para o pediatra geral.

Como existe pouco conhecimento da relação entre varicela e acidente vascular isquêmico cerebral em crianças junto aos profissionais pediátricos surgiu o interesse de desenvolver esse estudo.

2. Objetivos

2.1. Realizar revisão sistemática da literatura para esclarecer a associação entre arteriopatia e o vírus varicela zoster.

2.2. Relatar série de casos de sete crianças com AVE-i pós-varicela focando nos aspectos clínico/laboratoriais e no desempenho neuro-cognitivo 4 anos após.

3.1 Revisão Sistemática

Foi realizada uma revisão sistemática quantitativa sobre a relação entre VZV e vasculopatia ou arteriopatía transitória em crianças com base nas diretrizes Oxford Center for Evidence-based Medicine.-2011¹¹⁹

3.1.1 Etapas desenvolvidas

3.1.1.1 Planejamento

- Estabelecimento da questão para revisão no formato do acrônimo PICO
- Definição dos critérios de elegibilidade para seleção da literatura.
- Desenvolvimento do protocolo de revisão: Detalhamento da estratégia usada para identificação de toda literatura relevante, de acordo com o período de tempo determinado.

3.1.1.2 Questões do estudo

A questão foi preparada usando a estratégia **PICO**. A pergunta feita foi: o VZV tem papel no acidente vascular isquêmico em crianças e na arteriopatía transitória?

P: população estudada: crianças de 1 mês a 17 anos e 11 meses, com presença de hemiparesia e neuroimagem compatível com AVCE-i ou diagnóstico de arteriopatía.

I: fenômeno de interesse: Varicela Zoster até 12 meses antes.

C: Comparação: Vasculopatia/Arteriopatía transitória sem associação com o VZV.

O: Resultados: Vírus Varicela Zoster associado a vasculopatia .

As bases de dados nas quais foram feitas buscas foram: Embase, Lilacs, Pubmed, Bireme, literatura cinzenta (anais de Congressos, teses, dissertações não publicadas), Web of Science. A seleção dessas bases contou com o apoio da Biblioteca do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

3.1.1.4. Descritores utilizados e termos para busca

Foram selecionados descritores adequados que abrangessem todos os estudos relevantes sobre o tema. A estratégia consiste na utilização dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), baseados no *Medical Subject of U.S. National Library of Medicine* (MeSH) e Emtree.

Os termos utilizados foram arteriopatia transitória *or* vasculopatia transitória *or* pós varicela arteriopatia *or* arteriopatia focal e VZV *or* varicela .

Os termos livres e descritores identificados na estratégia PICO foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os filtros humanos, infância e estudos clínicos foram utilizados quando possível.

Publicações dos últimos 10 anos – 01/01/2006 a 31/12/2016, de língua inglesa, francesa, espanhola e portuguesa envolvendo crianças entre 1 mês a 17 anos e 11 meses com vasculopatia/arteriopatia transitória de sistema nervoso central.

Foram incluídos estudos de todos os delineamentos observacionais: coorte, caso-controle, transversal, descritivos ecológicos. Foram excluídos: séries e relatos de caso, editoriais e revisões não sistemáticas.

Da pesquisa inicial, foram excluídos

1. Estudos apenas de adultos.
2. Estudos exclusivos do período neonatal.
3. Estudos sem acometimento do sistema nervoso central.
4. Estudos sobre vasculopatias desencadeadas por outras causas que não varicela.
5. Estudos nos quais exames de imagem não foram realizadas, em pelo menos mais que 50% das amostras.

Se o estudo não pudesse ser excluído com base no título e no resumo, o artigo completo era avaliado.

Pela leitura dos títulos e resumos, foram descartados estudos de vasculopatias transitórias de causas definidas (Moyamoya, trauma, tumores, doenças reumatológicas, cardiopatias, anemia falciforme trombozes e causas menores). Foram descartadas publicações iguais em duas ou mais bases de dados.

Foram revistas as referências dos artigos incluídos para não haver perda de artigos relevantes.

Dois pesquisadores (RMR e SCLF) fizeram avaliação do texto completo dos artigos selecionados. Discrepâncias foram resolvidas por um terceiro pesquisador (CS).

3.1.1.6. Processo de extração de dados

Dados classificados foram: autores, ano da publicação, desenho do estudo, população estudada, resultados, tempo de acompanhamento, evidência de varicela, conclusão, metodologia estatística, classificação de Oxford, exclusão de outros fatores de risco.

3.1.1.7. Classificação dos estudos por nível de evidência

Foram usados os critérios de Oxford Centre for Evidence Medicine¹¹⁹ segundo observado na tabela 4.

Tabela 4: Nível de evidência segundo Oxford Centre for Evidence Based-Medicine

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/prevenção/etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1. Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência, critério diagnóstico testado em único centro clínico.
	1C	Resultados terapêuticos tipo tudo ou nada	Sensibilidade e especificidade em torno de 100%
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de Coorte	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo ensaio clínico) Randomizado de menor qualidade	Coorte Exploratória com bom padrão de referência, critério diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas/banco de dados
	2C	Observação de resultados terapêuticos. Estudos ecológicos	
	3A	Revisão sistemática de estudos caso-controle	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo caso-controle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de casos (incluindo Coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Estudo caso-controle, ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

FONTE: Oxford Center for Evidence Medicine ¹¹⁹

Uso da Escala de Newcastle- Ottawa para avaliação de viés em estudos de Coorte: (Anexo 1).

A escala se baseia na seleção das coortes, na comparabilidade e nos desfechos

3.1.1.8.1. Seleção:

- 1) Representatividade de Coorte
- 2) Seleção de Coorte não exposto
- 3) Avaliação da exposição
- 4) Demonstração da ausência de resultado de interesse no início do estudo

3.1.1.8.2. Comparabilidade das coortes

- 1) Comparabilidade de Coorte na base da análise
  - a) Estudo controle para
  - b) Estudo controle para algum fator adicional

A irrelevância será considerado se houver pequeno número de pacientes ou realização de exames de imagem em menos que 50%.

3.2. Relato da série de casos

Nosso estudo incluiu uma série de sete casos envolvendo crianças com quadro de AVE-i e história de varicela.

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

-Critérios de inclusão   Presença de hemiparesia aguda com história de varicela nos 12 meses prévios (relato dos pais e IgG sérica anti-VZV).

- Confirmação diagnóstica por angio-ressonância nuclear magnética (a-RNM) laudada por médico sem conhecimento prévio dos casos (cego) do setor da Neurorradiologia do Instituto de Radiologia-HCFMUSP.

-Critérios de Exclusão

- Portadores de doenças crônicas: anemia falciforme; cardiopatias congênitas ou adquiridas; doenças auto-imunes; síndrome nefrótica; doenças oncológicas; hepatopatias; trombofilias que aumentem risco para AVE-i.
- Uso de anticoncepcional.

3.2.2. Local do Estudo

Estudo envolveu cinco hospitais na cidade de São Paulo, Brasil: Hospitais Israelita Albert Einstein, Hospital da Congregação Santa Catarina, São Camilo, Darcy Vargas, e Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de dezembro de 2013 a dezembro de 2017. O estudo foi aprovado pela comissão de ética de todos os hospitais participantes.

3.2.3. Dados coletados

Os seguintes dados clínico-demográficos foram coletados: idade, sexo, data da infecção primária pelo VZV, presença de trauma crânio encefálico, presença de exantema/febre associada ao episódio de AVE-i.

3.2.4. Exames laboratoriais e de imagem

- Exame de ressonância nuclear magnética (RNM) e angioressonância nuclear magnética (a-RMN) de encéfalo realizada até 7 dias depois do episódio inicial. Os exames foram realizados com a técnica de aquisições multiplanares de imagens enfatizadas em T1, T2 com supressão do sinal do tecido adiposo e técnica FLAIR, T2 difusão e 3D-TOF, com projeções multiplanares segundo

intensidade máxima. Após injeção endovenosa do meio de contraste³⁹ paramagnético, foram obtidas aquisições 3D em T1, com e sem supressão do sinal do tecido adiposo. Os aparelhos de ressonância dos hospitais participantes apresentavam capacidade de campo magnético de 1,5 Tesla, sendo 8 aparelhos da marca Phillips e 1 aparelho General Eletric.

- Investigação laboratorial para descartar condições pré-trombóticas: coagulograma (método de conversão de fibrinogênio funcional para fibrina por adição de trombina); dosagem sérica de proteína S e proteína C (método cronométrico); dosagem de Antitrombina III por método cromogênico; pesquisa de mutação da protrombina mutante; pesquisa de fator V de Leiden pelo método de reação de polimerização em cadeia, pesquisa de anticoagulante lúpico por coagulométrico funcional, IgG anti cardiolipina por ensaio enzimático de imunoabsorbância (ELISA-Orgentec/Alemanha) e eletroforese de hemoglobina por método de cromatografia *High performance liquid*.
- Ecocardiograma bidimensional com mapeamento de fluxo foi realizado nos serviços de origem dos pacientes para descartar cardiopatia ou doença cervical arterial.
- Investigação líquórica: o método utilizado para detecção de IgG anti-VZV, IgG anti-HSV-1 e anti-HSV-2 foi o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA-Boehringer/Alemanha, Biometrix/Brasil, Inhouse/Brasil) e para a pesquisa de DNA viral foi a reação em cadeia da polimerase (PCR-DNA VZV) (QIAP/mini kit/Alemanha, Inhouse/Brasil).

3.2.5. Avaliação de sequelas evolutivas

- Foi aplicado *Pediatrics Score Outcome Measure*¹²⁰ (Tabela 5) para 40
avaliação de sequelas motoras, de linguagem e cognitivas na admissão e 4 anos
após o AVE-
i. Esse escore possui uma variação de 0 a 10 pontos, sendo que maior pontuação
representa maior sequela.

Tabela 5: Escore-PSOM: Avaliação de sequelas motoras, de linguagem ou cognitivas (Pediatric Stroke Outcome Measure).

Produção Linguagem	Motor sensitivo direito	Motor sensitivo esquerdo	Compreensão	Cognição

0=nenhum déficit; 0,5=mínimo déficit sem consequência funcional; 1=moderado
déficit com lentidão de função; 2=déficit grave com perda de função

FONTE: Kitchen et cols¹²⁰

4.1. Revisão sistemática

Após a busca dos artigos para os termos: arteriopatia transitória *or* Vasculopatia transitória cerebral (ATC) *or* arteriopatia pós-varicela (APV) *or* Arteriopatia focal cerebral (AFC) e VZV *or* Varicela, foram selecionados artigos com qualidade de evidência moderada ou alta.

Os critérios para identificar arteriopatia cerebral transitória foram primeiramente descritos em 2004 por Sébire e cols¹²¹ e posteriormente alterados por Bernard em 2012⁸² (Tabela 6) e reclassificados em 2016 por Bernard e cols em 2016⁸³ (Tabela 6).

Em editorial, Chabier e cols⁶⁷ questionou a classificação baseada somente na aparência e no tempo do curso e não no mecanismo fisiopatológico, visto que todas essas arteriopatias são focais e monofásicas com natureza do insulto arterial desconhecida, levando pacientes com essas duas características serem descritos com nosografias diferentes. Como pode-se observar na tabela 7 a maioria das AFCs regidem ou estabilizam sendo classificadas também como transitórias e grande proporção delas são precedidas por varicela. Por conta desse debate sobre a classificação da ATC/APV/AFC sugerindo que possam representar o mesmo *end point* de agressões por causas diversas, nossa revisão usou os 3 termos para busca das arteriopatias.

Tabela 6: Classificação nasográfica das arteriopatias.

Nosografia (Ano da descrição)	Definição	Limitações
ATC (1998) Arteriopatia transitória cerebral.	Unilateral focal. Não progressão da lesão > 6 meses, comparado com a imagem inicial	Reconhecimento a longo prazo
APV (2005) Pós-varicela arteriopatia.	Doença unilateral . AVE-i ocorrendo até 1 ano pós varicela	Nenhuma evidência que APV é diferente que ATC
AFC (2009) Arteriopatia focal cerebral	Unifocal ou multifocal, unilateral ou bilateral estenose de médios e grandes vasos.	Um termo que pode abranger várias entidades..

FONTE: Bernard et cols⁸³

Foram inicialmente selecionados 1003 artigos. Desses, 926 foram excluídos porque focavam em outras causas de vasculopatias transitórias: cardiopatias (124), síndrome de Moya- Moya (93), doenças reumatológicas (31), trauma (26), tumor (39), trombose (30) e anemia falciforme e outras causas (583). Dos 77 artigos restantes, 35 deles eram somente revisão. Dos 42 artigos restantes: 23 eram somente relato de casos e 19 preencheram os critérios de seleção. No entanto, oito estudos foram descartados por amostra pequena e não realização de exames de imagem (figura 12).

Figura 12: Representação esquemática da seleção dos artigos-2006 a 2016

Foram excluídos os artigos que avaliaram adultos, outros vírus, vacinação. Também foram excluídos nesse estudo as publicações nas quais exames de imagem não foram realizadas, em pelo menos mais que 50% das amostras. Os 11 artigos selecionados foram classificados usando a classificação de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, que considera estudos de Coorte de nível 2B de evidência e estudos ecológicos nível 2C. Todos os estudos selecionados são de tipo coorte, sendo que 10 foram classificados com nível de evidência 2B, 1 estudo 2C, estão discriminados na tabela 7. Encontramos moderado nível de evidência para associação entre arteriopatia e o vírus Varicela zoster (VZV).

Tabela 7 – Classificação dos artigos identificados na revisão sistemática, relacionando VZV e vasculopatia transitória

Autor	Ano da Publicação	Desenho do Estudo	População Estudada	Objetivo do Estudo	Resultados	Conclusão	Evidência Clínica	Evidência por Imagem	Análise de Recorrência	Método Estatístico	Classificação de Oxford
Miravet e cols ¹²²	2007	Coorte Retrospectivo	<u>Casos analisados:</u> • 24 casos de AVE pós infecção por VZV (nos últimos 12m) <u>Idade:</u> • 2m-6a <u>Período</u> • 1990-2004	• Descrever aspectos clínicos e radiológicos no AVE-i pós infecção por VZV na infância	<u>Crítérios de inclusão:</u> • Apresentação clínica de AVE e VZV: déficit neurológico agudo ou convulsão isolada em < 6 meses • Apresentação radiológica de AVE-i: infarto agudo correspondente ao território acometido <u>Achado predominante</u>	<u>Considerar arteriopatia pós varicela quando:</u> • Crianças previamente híidas • Histórico de varicela nos últimos 12 meses • Infarto em região de gânglios da base • Estenose de artéria cerebral média • Predomínio sexo masculino 62%	<u>Associação com VZV:</u> * Sim <u>Crítério diagnóstico:</u> * História clínica/sorologia sérica * Identificação do VZV no LCR –DNA + em 1 caso * Identificação do VZV no vítreo –DNA + em 1 caso <u>Considerou arteriopatia pós varicela quando:</u> * Crianças previamente híidas –Histórico de varicela –nos últimos 12 meses <u>Considerou/avaliou de outros fatores de risco:</u> • Sim	<u>Método:</u> • TC • RNM <u>Achado:</u> • Infarto em região de gânglios da base • Acometimento transitório de artéria cerebral média ou posterior	• A mediana de seguimento foi de 27 meses. –18 (75%) pacientes cm hemiparesia –1 óbito –7 (28%) pacientes com distúrbio de comportamento –6 pacientes com AIT	• Analítico-observacional	2B

Continua

Continua

Continuação: Tabela 7 – Classificação dos artigos identificados na revisão sistemática, relacionando VZV e vasculopatia transitória

Autor	Ano da Publicação	Desenho do Estudo	População Estudada	Objetivo do Estudo	Resultados	Conclusão	Evidência Clínica	Evidência por Imagem	Análise de Recorrência	Método Estatístico	Classificação de Oxford
Braun e cols ⁸⁷	2009	Coorte Retrospectivo	<u>Casos analisados:</u> • 79 casos de AVE-i em pacientes previamente saudáveis <u>Idade:</u> • 1m-18a <u>Período</u> • 1985-2006	• Estudar a evolução de longo prazo, das arteriopatas que acometem a circulação cerebral anterior unilateral • Explorar fatores preditores de desfecho e recorrência	• 5/79 arteriopatia progressiva • 74/79 arteriopatia transitória <u>Análise dos dados:</u> – Arteriopatia progressiva (6%): ▪ 0% de varicela ▪ 94% de recorrência – Arteriopatia transitória (94%): ▪ 44% precedida por varicela ▪ 23% completa normalização ▪ 77% residual ▪ 19% de piora antes de estabilização ou melhora ▪ 18% recorrência do AVE-i ou AIT – Localização: ▪ 78% dos infartos em gânglios da base	• A grande maioria de crianças com arteriopatia em circulação anterior, têm TCA, presumivelmente de origem inflamatória, associada a VZV EM 44%	<u>Associação com VZV:</u> • Sim <u>Critério diagnóstico:</u> • História médica • Testes sorológicos (não especificado) • Exames de imagem (TC e RNM) <u>Considerou/avaliou outros fatores de risco:</u> • Sim	<u>Método:</u> • TC • RNM • ARNM • Angiografia <u>Achado:</u> • Infarto em região de gânglios da base • Acometimento transitório de artéria cerebral média ou posterior	• Foi avaliada (ao menos mais um exame de imagem) • Mediana do tempo de seguimento (repetição de imagem): 1,4 anos	• U teste Mann-Whitney para variáveis contínuas • Teste Pearson χ^2 • Teste exato de Fisher para categorias variáveis • Modelo univariável e multivariado de regressão logística	2B

continua

Autor	Ano da Publicação	Desenho do Estudo	População Estudada	Objetivo do Estudo	Resultados	Conclusão	Evidência Clínica	Evidência por Imagem	Análise de Recorrência	Método Estatístico	Classificação de Oxford
Amlie-Lefond ¹²⁴	2009	Coorte Prospectivo	<u>Casos analisados:</u> • 667 casos de AVE-i_ - <u>Idade:</u> • 29d-19a_ - <u>Período:</u> • Jan2003-Jul2007	• Estudar fatores preditivos de arteriopatia cerebral em crianças com AVE-i_, com foco nos casos considerados idiopáticos	<u>Achados clínicos:</u> • 525 crianças com imagem vascular – 277 (53%) com arteriopatia ▪ 69 (25%) idiopática ▪ 61 (22%) Moyamoya ▪ 56 (20%) dissecação ▪ 19 (7%) VZV	• Arteriopatia é prevalente entre crianças com AVE-i_ - <u>Fatores preditivos para AVE-i:</u> • Idade 5-9a • Infecção respiratória alta recente (também relacionada às causas idiopáticas) • Doença falciforme. - <u>Fatores de redução de risco AVE-i:</u> • Doença cardíaca prévia • Sepses	<u>Associação com VZV:</u> • Sim <u>Critério diagnóstico:</u> • História médica • Exames de imagem vascular documentada_ <u>Considerou/avaliou outros fatores de risco:</u> • Sim	• ARNM • ATC • Angiografia convencional • Não descreve as especificidades da lesão por VZV	• Não descreve	• Técnica de regressão logística • Kruskal-Wallis • Teste X²	2B
											continua

Autor	Ano da Publicação	Desenho do Estudo	População Estudada	Objetivo do Estudo	Resultados	Conclusão	Evidência Clínica	Evidência por Imagem	Análise de Recorrência	Método Estatístico	Classificação de Oxford	
Yeon e cols ¹²⁵	2014	Coorte Retrospectivo	<u>Casos analisados:</u> •74 casos de arteriopatia intracraniana unilateral <u>Idade:</u> •6m-17a <u>Período:</u> •Não cita	•Avaliar o curso, desfecho e fatores preditivos de reversibilidade na arteriopatia intracraniana cerebral, em crianças com acidente vascular	<u>Achados clínicos:</u> •29 casos de arteriopatia unilateral – 25 casos com mais de uma imagem •17 (68%) reversível •3 (12%) estável •5 (20%) progressiva •15/17 infarto dos gânglios da base •Alteração da parede vascular	•Possibilidade de reversão da arteriopatia intracraniana unilateral	<u>Associação com VZV:</u> •Sim <u>Critério diagnóstico:</u> •Não especificado <u>Considerou/avaliou outros fatores de risco:</u> •Sim	• RNM •ARNM	• Sim	•Analítico-observacional	2B	
Mackay e cols ⁷⁶	2011	Coorte multicêntrico Prospectivo	<u>Casos analisados:</u> •676 casos de AVE-i <u>Idade:</u> •29d-18a <u>Período:</u> •Jan2003-Jul2007	•Descrever fatores de risco presuntivos de AVE-i na infância •Explorar as relações com: - Apresentação, Idade -Geografia -Características do infarto	<u>Achados clínicos:</u> •525 casos com exame de imagem -277 (53%) com arteriopatia •19 foram pós VZV •31% cardiopatia •24% infecção •9% sem fator de risco •25% com múltiplos fatores	•A arteriopatia é causa comum de AVE-i na infância •Houve variação dos fatores de risco por idade •Há houve variação de fatores de risco por área geográfica estudada	<u>Associação com VZV:</u> •Sim <u>Critério diagnóstico:</u> •História médica <u>Considerou/avaliou outros fatores de risco:</u> •Sim	•US crânio •TC •RNM •ARNM •ATC •Angiografia	•Não	•Teste X ² Regressão logística Regressão univariada •Regressão multivariada		2B
												continua

continua

continua

Autor	Ano da Publicação	Desenho do Estudo	População Estudada	Objetivo do Estudo	Resultados	Conclusão	Evidência Clínica	Evidência por Imagem	Análise de Recorrência	Método Estatístico	Classificação de Oxford
Science e cols 115	2014	Coorte Retrospectivo	<u>Casos analisados:</u> •84 pacientes com complicações neurológicas e infecção por VZV <u>Idade:</u> •1m-18a <u>Período:</u> •Jan1999-Dez2012	•Descrever o espectro de complicações de SNC decorrentes da infecção por VZV em crianças atendidas em hospital canadense	<u>Foram identificados:</u> •Ataxia cerebelar (26) •Encefalite (17) •Convulsão isolada (16) •AVE (10) –Com arteriopatia (6) •33% com sequela neurológica •Meningite (10) •Síndrome de Guillain-Barré (2) •Encefalomielite disseminada aguda (2) •Síndrome de Ramsay Hunt (1) •A mediana de tempo entre a <i>erupção</i> e o AVC foi de 16 semanas	•68 pacientes (81%) sem doença de base • Complicações da infecção por VZV seguem ocorrendo apesar de vacina efetiva –Somente 4 pacientes (4,8%) vacinados •Complicações neurológicas podem ocorrer mesmo na ausência de exantema	<u>Associação com VZV:</u> •Sim <u>Critério diagnóstico:</u> •História clínica (lesão cutânea característica) <u>ou</u> – Identificação do VZV na lesão cutânea Identificação do VZV no LCR •QC do LCR •EEG <u>Considerou/avaliou de outros fatores de risco:</u> • Não	•TC •RNM •Exame de imagem angiográfica	*Seguimento de um ano	•Analíticoobservacional	2B
continua											

Continuação: Tabela 7 – Classificação dos artigos identificados na revisão sistemática, relacionando VZV e vasculopatia transitória

Autor	Ano da Publicação	Desenho do Estudo	População Estudada	Objetivo do Estudo	Resultados	Conclusão	Evidência Clínica	Evidência por Imagem	Análise de Recorrência	Método Estatístico	Classificação de Oxford
Helmuth e cols ¹¹⁸	2017	Coorte Retrospectivo	<u>Casos analisados:</u> •81 casos de AVE-i -15 com AVE-i e VZV em menos de 12 m <u>Idade:</u> •28d-16a <u>Período:</u> 01Jan2010-31Dez2015	•Estimar a incidência de AVE-i pós VZV em crianças dinamarquesas	<u>Evidência:</u> •15 crianças com AVE-i + VZV nos últimos 12 meses -9 com DNA e/ou IgG VZV no LCR <u>Achados:</u> •Todas previamente saudáveis •Idade média 4 anos •67% sexo masculino •Mediana de tempo entre varicela e AVC-i = 4,6m •Predominou acometimento do gânglio da base (vasos da circulação anterior) <u>Morbidade:</u> 23%	•1/26.000 crianças com VZV	•Revisão de prontuário <u>Associação com VZV:</u> •Sim (19%) <u>Critério diagnóstico:</u> •História clínica •Identificação do VZV no LCR •Identificação do IgG no LCR <u>Considerou/avaliou de outros fatores de risco:</u> •Sim	•TC •ATC •RNM/ARNM	•Sim -Mediana do tempo de seguimento (67% com repetição de imagem) 16m	•Analítico-observacional	2B

Autor	Ano da Publicação	Desenho do Estudo	População Estudada	Objetivo do Estudo	Resultados	Conclusão	Evidência Clínica	Evidência por Imagem	Análise de Recorrência	Método Estatístico	Classificação de Oxford
Danchaivijitr e cols ¹²⁸	2006	Coorte Retrospectivo	<u>Casos analisados:</u> 92 pacientes com AVE-i 50 casos com estudo de imagem - <u>Idade:</u> 1m-18a - <u>Período:</u> 1995-2005	Investigar a evolução da arteriopatia cerebral em crianças com AVE-i e sua influência na recorrência	<u>Achados:</u> 43/50 pacientes com arteriopatia 12 (24%) progressiva 4 recorrências - Mediana de tempo de recorrência 4m 7 (14%) estável 24 (48%) melhora 7/50 sem arteriopatia 1 AVE-i recorrente - tiveram AVE-i e - Mediana da idade 49m 44 pacientes (88%) com acometimento da artéria cerebral média 67% sexo masculino - Mediana de tempo entre varicela e AVC-i = 4,6m	- Arteriopatia frequentemente progride após AVE-i na infância - O risco de recorrência é 3X maior na arteriopatia progressiva	- Revisão de prontuário_ <u>Associação com VZV:</u> - Sim 22 (44%) pacientes com VZV (em < 1a) - <u>Critério diagnóstico:</u> - Análise de prontuário_ <u>Considerou/avaliou de outros fatores de risco:</u> - Sim 40 pacientes com mais de um fator de risco	- RNM - ARNM seriada - Angiografia convencional	- Sim - Mediana do tempo de seguimento 16m 67% dos pacientes repetiram exame de imagem	Análise de regressão de risco proporcional de Cox	2B

d = dia; m = mês; a = ano **AVE** = acidente vascular encefálico; **AVE-i** = acidente vascular encefálico isquêmico; **AVE-h** = acidente vascular encefálico hemorrágico; **VZV** = *Varicella Zoster Virus*; **Ag** = Arteriografia **RNM** = Ressonância Magnética; **ARNM** = Angioressonância magnética; **TC** = Tomografia computadorizada; **ATC** = Angiotomografia computadorizada; **SNC** = Sistema Nervoso Central; **LCR** = Líquido cefalorraquidiano; **AIT** = Ataque isquêmico transitório; **IgG** = Imunoglobulina G

O diagnóstico de AVE-i foi realizado, em todos os estudos, através de critérios de déficit neurológico focal com exame de neuro-imagem em aérea compatível com o déficit. Crianças menores de 16 anos foram arroladas em 3 estudos. Sete estudos abordaram crianças e adolescentes menores de 18 anos e um envolveu pacientes até 17 anos. Todas as crianças eram maiores de 29 dias de vida e tiveram AVE-i como manifestação da arteriopatía.

Dos 11 selecionados, duas publicações foram realizadas sobre a mesma amostra populacional- International Pediatric Stroke Study-(VIPS), coorte prospectiva, entre 2003 a 2007^{124,79}. Nos pacientes pertencentes à essa amostragem foi realizada a pesquisa de IgG anti VZV, concomitante a pesquisa de outros vírus, além de IgG e IgM anti VZV séricas.

Dois outros estudos, Science e cols¹¹⁵ e Helmut e cols¹¹⁸, também realizaram a coleta de líquido cefalorraquidiano para pesquisa viral.

Miravet e cols,¹²² em coorte de 24 crianças com AVE-i após quadro prévio de varicela em até 12 meses, encontraram arteriopatía em todas as crianças. Todos os pacientes da amostragem sabidamente tiveram varicela, colocando viés nos resultados.

Amlie-Lefond e cols¹²⁴ e Mackay e cols⁷⁹, ambos estudaram a mesma amostra de 525 crianças com AVE-i, das quais 277 apresentaram arteriopatía. Mackay e cols⁷⁹ encontraram arteriopatía pós-varicela em 3,6% das crianças e adolescentes até 18 anos. Entretanto Amlie-Lefond e cols demonstraram que a varicela não se mostrou como preditor para a recorrência de AVE-i. Segundo esse estudo, a presença de infecção de vias aéreas apresentou um risco aumentado para a recorrência (*OR*: 2,81; IC95%: 1,28-6,12; *p*= 0.003).

Helmut e cols¹¹⁸ em estudo de coorte retrospectiva realizado na Dinamarca, avaliaram crianças com diagnóstico de AVE-i e infecção por varicela até 1 ano antes do AVE-i. Os autores encontraram 15 crianças com arteriopatia sendo estimado um risco de AVE-i de 1 caso para 26.000 crianças após quadro de varicela.

Wang e cols¹²³, em estudo de coorte retrospectivo de 157 crianças com AVE-i, encontraram infecção como condição predisponente para AVE-i em 45,2% dos casos. A varicela foi identificada em 21,1% das causas infecciosas.

Braun e cols⁹¹ em estudo de coorte retrospectiva sobre o curso e desfecho de arteriopatia unilateral encontraram que 44% dos AVE-i foram precedidos por varicela.

Yeon e cols¹²⁵, em estudo de 74 crianças com AVE-i, encontraram 25 crianças com arteriopatia, com uma taxa de reversibilidade da arteriopatia de 68%, maior que a taxa europeia de 63%⁹¹. Nessa amostra, duas das 25 crianças tiveram varicela (8%).

Deveber e cols¹²⁷, em estudo de coorte de 933 crianças com AVE-i, 701 delas maiores de 29 dias, encontraram arteriopatia em 49% dos casos, sendo que em 12% dessas crianças foi confirmado quadro de varicela anterior através da revisão dos prontuários.

Science e cols em estudo de 84 crianças, todas com quadros neurológicos que incluíam também ataxia e encefalite e concomitante erupção característica de varicela ou confirmação laboratorial do VZV, encontraram 10 (12%) pacientes com AVCE-i¹¹⁵. Também houve viés na amostragem, pois todas as crianças eram sabidamente portadoras de varicela.

Huici- Sanchez e cols¹²⁶ em estudo de 26 crianças com AVE-i, sendo 11 delas com arteriopatia confirmada, encontraram 11,5% de associação com varicela. A amostra se mostrou homogênea, uma vez que todas as crianças apresentaram o mesmo quadro inicial-AVE-i.

Danchaivijitr e cols¹²⁸ e cols em estudo de coorte de 50 crianças com AVE-i, observaram que do total das 50 crianças, 43 apresentaram arteriopatía sendo que 72% dessas evoluíram com estabilização ou melhora da lesão. Os autores também encontraram em 13 crianças (54%) das 24 classificadas como ATC história prévia de varicela em até 12 meses antes da AVE-i.

Dois estudos apresentaram viés, segundo a escala de Newcastle-Ottawa (anexo 1), Miravet e cols¹²² e Science e cols¹¹⁵, pois incluíram na amostra inicial pacientes sabidamente com varicela.

4.2. Resultado da série de casos

Nosso estudo de série de casos incluiu sete casos de crianças com quadro de hemiparesia aguda e história de varicela nos últimos 12 meses antes do evento, confirmada pelas dosagens séricas de IgG anti-VZV positiva e IgM anti-VZV negativa. Das sete crianças com diagnóstico de AVE-i pós-varicela, cinco eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 3,8 anos com variação de 1,3 a 4 anos. A média de tempo da apresentação clínica de AVE-i após o quadro de varicela foi de meses $5,1(\pm 3,5)$ meses.

Todas as crianças eram imunocompetentes sem relato de trauma crânio encefálico, febre ou exantema à entrada no Pronto Socorro dos cinco hospitais envolvidos no estudo. Seis pacientes apresentaram os resultados dos exames para investigação de condições pré-trombóticas, doenças autoimunes, hematológicas e cardiovasculares dentro da normalidade. Apenas o paciente nº7 apresentou mutação da protrombina em heterozigose.

A tabela 8 mostra os parâmetros de idade, sexo, tempo do início dos sintomas, localização da lesão vascular na a-RMN, resultados das dosagens de anticorpos IgG anti-VZV, anti-Herpes tipo 1 e 2, PCR-DNAVZV no líquido e tratamentos recebidos.

Todos os pacientes apresentaram isquemia cerebral na RNM sem quadro cutâneo vesicular concomitante ao quadro neurológico.

Quatro pacientes apresentaram lesão vascular em região de artéria cerebral média ou interna, enquanto três pacientes não apresentaram lesão vascular. As figuras 20 a 26 mostram as imagens das a-RNM de encéfalo de cada um dos sete pacientes.

Tabela 8: Parâmetros de idade, tempo após varicela, exames no CSF, sexo, localização da angiopatia, tratamento e evolução

Caso	Idade	Meses Após Varicela	PCR- DNA- VZV CSF	IgG Anti VZV CSF	Sexo	IgG Anti HSV-1 HSV-2	Angiopatia- localização	Tratamento	Evolução
1	2a	2 m	-	-	M	-/-	Normal	AAS	Sem déficit
2	4a	4m	-	+	F	-/-	Normal	AAS,aciclovir	Sem déficit
3	4a	10m	NR	-	M	-/-	Normal	AAS	Sem déficit
4	4a	10m	-	-	F	-/-	ACM (m1,m2)	AAS	Sem déficit
5	1.3	5m	-	+	M	-/-	ACI distal,A1,ACM (M1)	AAS, aciclovir, corticóide	Hemiparesia leve
6	3,8a	4m	NR	+	M	-/-	dACI,ACM(M1)	AAS	Hemiparesialeve
7	2a	1m	-	-	M	-/-	ACM (M1,M2,M3)	AAS,aciclovir	Epilepsia,

PCR- VZV (CSF): Reação em cadeia de Polimerase para detecção de DNA VZV. IgG anti VZV:anticorpo IgG anti vírus varicela zoster.

IgG anti HSV-1 e HSV-2: Anticorpo IgG anti vírus Herpes simples tipo 1 e tipo 2. ACM: Artéria cerebral média.ACI:Artéria cerebral interna. AAS : Ácido acetil salicílico. NR: não relatado.

Um único paciente 7, portador de mutação da protombina em heterozigose, evoluiu com complicação da lesão vascular da artéria cerebral média esquerda com oclusão/suboclusão da artéria carótida interna esquerda supraclinóide. Esse paciente evoluiu com epilepsia e nova RNM realizada após 8 meses mostrava essas alterações sem progressão.

A Tabela 9 mostra o escore da avaliação de sequelas motores, de linguagem ou cognitivas *PSOM-score* na época do atendimento e quatro anos depois. Na nossa série de sete casos pudemos observar que após 4 anos quatro pacientes (1,2,3 e 4) apresentaram boa evolução com escore de zero. Um paciente apresentou escore de 0,5 sendo também considerado de boa evolução. Dois pacientes (6 e 7) apresentaram evolução com escore maior ou igual a 1. (Moderado déficit com lentidão de função). Nesses pacientes o domínio mais comprometido foi o motor.

Apenas o paciente 7 apresentou escore de 2 nos domínios motor/sensitivo e cognição após 4 anos.

Em nenhum dos sete pacientes foi observada recorrência do quadro de acidente vascular isquêmico após 4 anos de acompanhamento.

Na nossa série de 7 casos, o líquido cefalorraquidiano foi coletado em todas as crianças em até 10 dias do quadro inicial, e realizada a sorologia para detecção de IgG anti-VZV, anti HSV-1 e HSV-2⁸⁷. Foi observado IgG anti-VZV positivo no liquor em três pacientes (42%) dos sete: pacientes nº 2, 5 e 6.

Tabela 9: Utilização de score para avaliação de sequelas motores, de linguagem ou cognitivas pelo score PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure), aplicados à época do diagnóstico e em 2018.

Casos	Produção Linguagem	Motor sensitivo Direito	Motor sensitivo Esquerdo	Compreensão	Cognição	Na época do diag de AVE-i	Em 2018
1	0/0	1,0/0,0	0/0	0/0	0/0	1,0	0
2	0/0	0/0	1,0/0	0/0	0/0	1,0	0
3	0/0	1/0,5	0/0	0/0	0/0	1,0	0
4	0/0	1,0/0	0/0	0/0	0/0	1,0	0
5	0,5/0	1,0/0,5	0/0	0/0	0/0	1,5	0,5
6	2/0	2,0/0,5	0/0	0/0	0,5/0,5	4,5	1,0
7	2,0/0	2,0/1,0	0/0	1,0/0	1,0/1,0	6,0	2,0

0=Nenhum déficit; 0,5=mínimo déficit sem consequência funcional; 1= moderado déficit com lentidão de função; 2= Severo déficit com perda de função

4.2.1. Paciente 1

Menino de 2 anos de idade, com história de varicela há 2 meses, foi admitido em decorrência de quadro de hemiparesia completa e desproporcionada à direita com afasia há 1 dia. Evoluiu com melhora do déficit de força em 48 horas e da afasia em 24 horas. Ao longo de 4 anos não apresentou nenhum déficit cognitivo ou neurológico e nenhum novo episódio de AVE-i. Sua recuperação foi completa.

RMN e a-RMN – Realizada após 2 dias do evento, com hipersinal em gânglios da base (putâmen e núcleo caudado); a-RNM normal. Figura 13

Hemoglobina: 13,6 g/dl.

IgG anti-VZV sérica: reagente; **IgM anti-VZV:** não reagente.

Líquido cefalorraquidiano: normal

Eletroencefalograma: normal

Investigação para condições pré-trombóticas: todos resultados normais.

Ecocardiograma e doppler de artéria carótida: normais.

Figura 13-Paciente 1: RNM com hipersinal em gânglios da base (putâmen e núcleo caudado) a-RNM normal. **IgG anti VZV, HSV 1e 2 :negativos. PCR-DNA varicela –zoster: negativo. PSOM- score:1/0**

Menina de 4 anos de idade, com história de varicela há 4 meses, deu entrada no pronto socorro com quadro de hemiparesia desproporcionada à direita e paralisia facial à esquerda . O déficit apresentou melhora progressiva, com recuperação total. Tinha recebido 1 dose de vacina contra varicela zoster 3 anos antes do evento.

RNM e a-RNM realizada 4 dias após o evento isquêmico mostrou áreas de hipersinal em putâmen e corpo do núcleo caudado e sem alteração vascular. Figura 14

Hemoglobina: 12,6 g/dl.

IgG anti-VZV sérica: reagente; **IgM anti-VZV:** não reagente.

Líquido cefalorraquidiano: PCR-DNA VZV: negativa. IgG anti-VZV: reagente, com *cut-off* 2,1. Citologia: 10 células /mm³ sendo 71% linfócitos, 25% monócitos, 4% macrófagos. Proteínas: 10 mg/dl. Glicose: 68 mg/dl.

Eletroencefalograma: normal

Investigação para condições pré-trombóticas: todos resultados normais.

Ecocardiograma e doppler de artéria carótida: normais.

Figura 14-Paciente 2: a-RNM normal e RNM áreas hipertensas em gânglios da base(Putâmen e corpo do caudado).**IgG anti VZV: Positivo. IgG anti HSV 1 e 2 : negativos. PCR-DNA Varicela zoster: Negativo. PSOM- score:1/0**

4.2.3. Paciente 3

Menino de 4 anos de idade, 10 meses após quadro de varicela apresentou 2 episódios de hemiparesia à esquerda com intervalo de 2 dias. O primeiro episódio teve reversão completa. O segundo episódio foi acompanhado de crise convulsiva focal com resolução espontânea. Evoluiu sem nenhum déficit e sem novo episódio de AVE-i. Sua recuperação foi completa.

RNM e a-RNM: áreas de hipersinal em região gânglio da base (putâmen e núcleo caudado) e a-RNM: normal. Realizadas 7 dias após o evento agudo. Figura 15

Hemoglobina: 13,2 g/dl.

IgG anti-VZV sérica: reagente; **IgM anti-VZV:** não reagente.

Líquido cefalorraquidiano: normal

Eletroencefalograma: normal

Investigação para condições pré-trombóticas: todos resultados normais

Ecocardiograma e doppler de artérias carótidas: normais.

Figura 15-Paciente 3: a-RNM normal e RNM áreas hipertensas em gânglios da base (núcleo caudado). **IgG anti VZV, HSV 1 e 2 : negativos. PCR-DNA Varicela –zoster: Não realizado. PSOM- score:1/0**

4.2.4. Paciente 4

Menina de 4 anos com história de varicela 10 meses antes do início do quadro de hemiparesia a direita., completa e desproporcionada com afasia que permaneceu por 12 horas. Sem novo episódio de AVE-i e sem sequela neuro cognitiva.

RNM e a-RNM: hipersinal em região de corpo caudado, ramo posterior da cápsula interna e porção posterior do núcleo lentiforme, a-RNM com estenose em artéria cerebral média (m1-M2) realizada 3 dias após o evento. Figura 16

Hemoglobina:13,5 g/dl.

IgG anti-VZV sérica: reagente; **IgM anti-VZV:** não reagente.

Líquido cefalorraquidiano: normal

Eletroencefalograma: normal

Investigação para condições pré-trombóticas: todos resultados normais

Ecocardiograma e doppler de artérias carótidas: normais.

Figura 16-Paciente 4: RNM com lesão corpo caudado, ramo posterior cápsula interna e núcleo lentiforme, a-RNM: Estenose em Artéria cerebral média (M1-M2). **IgG anti VZV, HSV 1 e 2: negativos. PSOM-score:1/0**

Menino de 1 ano e 3 meses, com antecedente de varicela 5 meses antes do quadro clínico de hemiparesia proporcionada e completa. Evolui sem crises convulsivas, com melhora progressiva do déficit motor, sem novo episódio de AVE-i, cursando somente com sequela motora leve, sem déficit cognitivo.

RNM e a-RNM: RMN realizada após 2 dias do início dos sintomas: lesão em área de cabeça e corpo do núcleo caudado, ramo anterior da cápsula interna do putâmen e substância branca fronto parietal. a-RNM : Estenose em artéria carótida Interna, artéria cerebral média e anterior. Figura 17

Hemoglobina: 12,5 g/dl.

IgG anti-VZV sérica: reagente; **IgM anti-VZV:** não reagente.

Líquido cefalorraquidiano: normal

Eletroencefalograma: desorganização da atividade de base do hemisfério esquerdo, sem atividade epileptiforme

Investigação para condições pré-trombóticas: todos resultados normais.

Ecocardiograma e doppler de artéria carótida: normais.

Figura 17-Paciente 5: RNM com lesão em área de cabeça e corpo do núcleo caudado, ramo anterior da cápsula interna do putâmen e substância branca fronto parietal. a-RNM : Estenose em Artéria carótida Interna, Artéria cerebral média e Anterior. **IgG anti VZV: positivo. IgG anti HSZ 1 e 2: negativos. PCR-DNA Varicela -zoster: negativo. PSOM- score:1,5/0.5**

4.2.6. Paciente 6

Menino de 3 anos e 10 meses com hemiparesia de instalação paulatina durante 2 dias com quadro de varicela há 4 meses. Evolui com quadro de disartria e afasia de expressão com resolução em 3 dias. Evolui sem déficit cognitivo, porém com sequela motora e sem novo episódio de AVE-i.

RNM e a-RNM: RNM com lesão em região de ínsula, núcleo lentiforme, caudado e lobo temporal; a-RNM : estenose em artéria carótida interna e artéria cerebral média.

Exames realizados 6 dias após o evento. Figura 18

Hemoglobina: 13,6 g/dl.

IgG anti-VZV sérica: reagente; **IgM anti-VZV:** não reagente.

Líquido cefalorraquidiano: normal

Eletroencefalograma: normal

Investigação para condições pré-trombóticas: todos resultados normais.

Ecocardiograma e doppler de artéria carótida: normais

Figura 18-Paciente 6: RNM com lesão em região de ínsula, núcleo lentiforme e caudado e lobo temporal. a-RNM : Estenose em artéria carótida interna e Artéria cerebral média **IgG anti VZV: positivo. IgG anti HSV 1 e 2: negativos**

4.2.7. Paciente 7

Menino de 2 anos de idade com quadro de varicela 1 mês antes apresentou hemiplegia completa e proporcionada à direita, juntamente com quadro de afasia. Apresentou crise convulsiva de início focal e com generalização, 36 horas após o início da afasia, com resolução após uso de fenitoína. Após 4 anos evoluiu com crises convulsivas de difícil controle e progressivo déficit cognitivo, juntamente com déficit motor moderado. Sem novo episódio de AVE-i, em uso de anticonvulsivantes.

RMN e a-RMN: lesão em núcleo caudado, putâmen, lentiforme, cápsula interna, insula e região fronto parietal e a-RNM: estenose em artéria cerebral média e obstrução em carótida interna supraclinóide. Realizados 5 dias após o evento. Figura 19

a-RNM, realizada 8 meses após não apresentava progressão, nem da lesão vascular, nem da oclusão.

Hemoglobina: 12,4 g/dl.

IgG anti-VZV sérica: reagente; **IgM anti-VZV:** não reagente.

Líquido cefalorraquidiano: PCR-DNA VZV: negativa. IgG anti-VZV: negativa.

Citologia: 25 células /mm³ sendo 65% linfócitos, 25% monócitos, 6% monócitos.

Proteínas: 56 mg/dl. Glicose: 63 mg/dl.

Eletroencefalograma 5 meses após: desorganização da atividade de base nas regiões anteriores à esquerda. Atividade epileptiforme de projeção nas regiões centrais bilaterais e mediana com predomínio à esquerda.

Investigação para condições pré-trombóticas: mutação da protrombina em heterozigose. Tempo de protrombina, atividade de anti trombina III, fibrinogênio, dosagem sérica de proteína S e C, fibrinogênio e lipoproteína A foram normais.

Ecocardiograma e Doppler de artéria carótida: normais

Figura 19-Paciente 7: RNM com lesão em núcleo caudado, putâmen, lentiforme e cápsula interna, insula e região fronto parietal . a-RNM : Estenose em Artéria cerebral média e obstrução em carótida interna supraclínóide. **IgG anti VZV: negativo. IgG anti HSV 1 e 2 : negativos PCR-DNA Varicela –zoster: negativo. PSOM- score:6,0/2.0**

5. Discussão

A ocorrência de AVE-i pós varicela em crianças, embora rara, corresponde aproximadamente a 40% de todos os acidentes isquêmicos nessa faixa etária⁷⁵. Askalan e cols em 2001, relataram que a vasculopatia pós-varicela acomete 1 em 15.000 crianças por ano ⁶⁹, podendo ocorrer em até 1 ano após o quadro agudo. A incidência pode ser mais alta devido a alguns fatores como: dificuldade de correlação com a infecção pelo VZV, uma vez que a maioria dos casos ocorre vários meses após o quadro agudo de varicela; falta de consenso sobre coleta de líquido cefalorraquidiano no paciente com AVE-i; baixa sensibilidade do PCR-DNAVZV no líquido^{129 130 131}.

Para avaliar a associação do VZV e AVE-i, Elkind e cols. em estudo multicêntrico, com a mesma amostragem de crianças com AVE-i utilizada por Mackay e cols⁷⁹ realizaram estudo caso-controle, usando modelo de multivariáveis em investigação sorológica sérica para vírus da família herpes, incluindo VZV, encontrou um risco aumentado de ocorrência de AVE-i.(OR, 2.2; 95% CI, 1.2–4.0; P=0.007) associado a qualquer vírus da família herpesvírus, mesmo após ajustar para idade, raça sexo e status socioeconômico. Nesse mesmo estudo, o VZV foi encontrado em 11,3% no grupo de AVE-i vs 2,6% no grupo controle (p= 0,02)⁸⁸.

O maior estudo caso controle, auto controlado, realizado para quantificar risco de ocorrência de AVE-i , ou quadro isquêmico transitório, após quadro de varicela, com diagnósticos baseados em revisão de prontuários foi conduzido por Thomas e cols⁹⁰ com base em revisão de prontuários com busca da ocorrência de AVE-i e de varicela. Os autores encontraram um risco 4 vezes maior de AVE-I no período de 0 a 6 meses após varicela para crianças (IR=4.07; 95% [CI],1,96-8,45;I2=0%), não realizando avaliação sobre a presença de lesão vascular.

Em revisão sistemática realizada por Forbes⁹, que incluía adultos e crianças, também foi observada evidência moderada de que o VZV está associado com aumento do risco de AVE-i.

Devido ao exposto, procuramos contribuir com a literatura através da revisão sistemática do assunto e da avaliação uma série de sete casos de AVE-i pós-varicela em pacientes pediátricos, onde foi realizado o diagnóstico em associação com a clínica e exames de imagem, além da avaliação evolutiva de sequelas motores, de linguagem ou cognitivas pelo score PSOM após 4 anos do episódio.

Apresentamos seis casos de crianças com AVE-i pós-varicela sem qualquer comorbidade na investigação laboratorial, diferentemente da maioria dos relatos na literatura envolvendo a faixa etária pediátrica. O quadro clínico, infecção prévia pelo VZV, área de infarto na região dos gânglios da base e a não recidiva do AVE-i estiveram presentes em todos os sete pacientes. De modo interessante, observamos que a identificação do DNA viral e/ou presença intratecal de IgG anti-VZV não foram determinantes para o diagnóstico.

A produção intratecal de anticorpos anti-VZV foi descrita por Nagel e cols.¹³² em estudo de revisão de 30 pacientes, sendo 24 adultos e 6 crianças, como critério diagnóstico para a vasculopatia pós- infecção/reativação por VZV. Os autores demonstraram uma sensibilidade para IgG anti-VZV no líquido de 93%, porém esse estudo incluiu adultos idosos, pacientes com imunossupressão secundária, e alguns com quadro cutâneo vesicular concomitante. Em relação às crianças, observou que em quatro (67%) das seis havia produção intratecal de anticorpos.

Nos estudos que avaliaram apenas a população de adultos com AVE-i associado a quadro de herpes zoster, a detecção da produção de IgG anti-VZV no líquido cefalorraquidiano atingiu 100% de positividade⁹². Na faixa pediátrica, muitos relatos de

casos de AVE-i pós-varicela não realizaram análises do líquido cefalorraquidiano para identificação do VZV. Nos estudos onde a dosagem de IgG anti-VZV no líquido foi realizada, foram observadas algumas diferenças quanto a real taxa de positividade na dosagem desse anticorpo.

Nos relatos de casos de crianças previamente saudáveis identificados no período de 2000 a 2018, foi observado que, em 11 das 27 publicações avaliadas, a dosagem de IgG anti-VZV no líquido cefalorraquidiano foi realizada. Essas publicações envolveram 19 crianças com quadro de AVE-i pós-varicela, e em apenas 11 (58%) crianças a dosagem de IgG anti-VZV foi positiva (Tabela 3).

Na nossa série de sete casos, a dosagem de imunoglobulinas IgG anti-VZV foi realizada em todos os pacientes com positividade de 43% (3 casos), sendo menor do que a observada na literatura. Também, em nossa série de casos foi feita pesquisa de DNA viral pela PCR-DNAVZV em cinco das sete crianças, sendo todos os resultados negativos.

Alguns autores têm procurado identificar relatos de casos de AVE-i pós-varicela nos quais foram realizados algum tipo de exame para identificação do VZV. Amlie-Lefond e cols.¹³³ encontraram 16 publicações com 19 crianças saudáveis nas quais foi coletado líquido cefalorraquidiano para avaliação da dosagem de IgG anti-VZV e/ou pesquisa de DNA viral através da PCR-DNAVZV. Em 12 crianças foi realizada a dosagem de IgG anti-VZV com positividade em 11 (92%). PCR-DNAVZV foi realizada em 14 crianças com positividade em 10 (71%), sendo que das oito crianças nas quais foram feitas os 2 exames, apenas em três (38%) o resultado foi positivo para ambos os testes. Em quatro (50%) dessas crianças apenas a IgG anti-VZV foi positiva. Já, Miravet e cols¹²² avaliaram, em estudo de coorte retrospectiva, 24 crianças saudáveis ou portadoras de co-morbidades que apresentaram quadro de AVE-i pós-

varicela. Em 14 dessas crianças foi realizada a dosagem de IgG anti-VZV no líquido com 100% de positividade, porém a pesquisa do DNA viral foi realizada em apenas oito crianças sendo que em apenas uma criança (12,5%) o teste foi positivo. Esse achado se encontra mais próximo do que nós observamos na nossa série de casos. Helmuth e cols¹¹⁸ avaliaram a incidência de AVE-i pós-varicela na população dinamarquesa entre 2010 e 2015. Foram identificadas 15 crianças previamente saudáveis (10 meninos) com AVE-i após infecção pelo VZV nos 12 meses prévios ao quadro neurológico. Em 13 crianças foi realizada a pesquisa do DNA viral no líquido, sendo nove (60%) exames positivos. A dosagem de IgG anti-VZV no líquido cefalorraquidiano foi realizada em seis (40%) crianças com apenas três exames positivos. Nessas seis crianças também foi realizada PCR-DNAVZV e nas três em que a presença de anticorpos foi identificada, a detecção de DNA viral foi positiva.

Esses achados mostram como na faixa pediátrica não existe uma uniformidade na coleta de líquido cefalorraquidiano para a realização de dosagem de IgG anti-VZV e pesquisa do DNA viral pela PCR-DNAVZV.

Alguns autores consideram que análise de presença do VZV no líquido negativa não exclui o diagnóstico em crianças que preencherem os requisitos de AVE-i pós-varicela^{68 93}. Na literatura, a grande maioria dos casos relatados envolvendo crianças previamente saudáveis, não tinha como objetivo a identificação do VZV no líquido cefalorraquidiano, como observado na tabela 3. O diagnóstico foi baseado no quadro clínico, história prévia de varicela, exames de imagem com demonstração de isquemia em áreas irrigadas pelas artérias cerebral média e anterior, e presença de alteração vascular na a-RNM. Encontramos lesão vascular unilateral com acometimento de segmento A1 da artéria cerebral interna e M1 e M2 de artéria cerebral média em quatro pacientes (66%). Entretanto em nossa série de casos tivemos três casos nos quais não

foram encontradas as localizações das lesões arteriais na a-RNM. De forma similar, Chiang e cols¹⁰⁹ relataram o caso de um lactente de 11 meses com AVE-i pós-varicela onde não foi identificada alteração vascular na a-RNM. Achado semelhante foi descrito por Helmuth e cols¹¹⁸, que observaram que em três das 15 crianças (15%) relatadas, o local da lesão arterial não foi identificado. Em 2010, Ciccone e cols⁹³, em revisão de relato de casos em 26 anos, identificaram 60 crianças com AVE-i pós-varicela. Foi observado nessa população que 17% dos exames de a-RNM ou arteriografia cerebral foram normais. Possíveis explicações para esse fato podem ser: a baixa resolução espacial da a-RNM para detecção da lesão arterial, ou essa ter ocorrido em artérias de pequeno calibre, ou foram revertidas antes da realização do exame e talvez por isso, não foram identificadas nas a-RNM.

Muitos dos estudos que avaliaram casos de AVE-i pós-varicela incluíram casos de crianças com co-morbidade. Helmut e cols¹¹⁸ identificaram 15 crianças previamente saudáveis, mas na investigação laboratorial após o quadro neurológico, sete crianças apresentavam alguma das seguintes alterações: cardiopatia, heterozigose para fator V de Leiden, anticorpo anticoagulante lúpico positivo, infecção por estreptococos concomitante ao quadro. Das 19 crianças relatadas no estudo da Amlie-Lefond¹³³ e cols., três apresentaram co-morbidade como DOCKS, HIV com síndrome de reconstituição imune e AIDS. Também Miravet e cols¹²² relataram que das 24 crianças apresentadas, 15 eram portadoras de co-morbidades e/ou alterações laboratoriais que elevavam o risco de trombofilia (anticorpo anti-cardiolipina, proteína S diminuída, presença de cardiopatia cianogênica, trauma craniano leve, púrpura fulminans, presença de heterozigose para MTHFR (metileno tetrahidrofolato redutase).

Em nossa série de casos, apenas o paciente 7, apresentou alteração laboratorial na investigação de trombofilia: presença de mutação em heterozigose para protrombina mutante. A mutação da protombina aumenta a concentração de trombina disponível ¹²⁹. Na literatura, essa mutação aumenta o risco de obstrução venosa em 2 a 3 vezes em relação à população não portadora da mutação¹³⁰. Entretanto não existe a mesma associação com quadro de obstrução arterial e AVE-i^{131 132}.

Young e cols¹³³ em estudo de 36 crianças com mutação em heterozigose na protombina, semelhante ao nosso paciente, encontraram 12 (33%) eventos de obstrução arterial e 24 (67%) de obstrução venosa. 25 % das crianças com eventos arteriais apresentavam algum fator de risco associado prévio. Em metanálise de estudos genéticos em crianças de origem européia que apresentaram AVE-i, Casas e cols¹³⁴ identificaram vários genes cada, um com maior ou menor efeito, com ação individual ou conjunta ou ainda em combinação com outros determinantes para causar AVE-i. Uma associação positiva foi observada com gene da protrombina mutante G20210A (OR: 1.44; IC 95%: 1.11-1.86).

O fato do paciente 7 apresentar vasculopatia pelo VZV associada à presença da mutação em heterozigose para protrombina mutante pode explicar a maior gravidade¹³⁵ e a manutenção de sequelas motoras, de linguagem e cognitivas na admissão e 4 anos após o acidente vascular encefálico isquêmico avaliadas pelo escore *Pediatric Stroke Outcome Measure*¹²⁰ (PSOM). Essa ferramenta tem sido utilizada para determinar melhor o grau de comprometimento neurológico após episódio de AVE-i ao longo do tempo, pois diferente do adulto o infarto ocorre em um cérebro em desenvolvimento. Não encontramos estudos que utilizaram o escore PSOM para avaliar sequelas em crianças que apresentaram AVE-i pós-varicela a longo prazo. No entanto Mallick e cols¹³⁶ em estudo britânico de base populacional envolvendo 96 crianças com AVE-i de

etiologias variadas, aplicaram o PSOM 1 ano após o diagnóstico em 39 das 78 crianças menores de 16 anos. Os autores observaram que as crianças com boa evolução neurológica apresentaram escore <1 . A presença de crises convulsivas no início da apresentação de AVE-i foi associada a um risco alto de pior evolução (3,5: IC95% 1,16-10,6). Nosso paciente 7 apresentou à entrada um escore de 6,0 e evoluiu com crises convulsivas, o que demonstra maior risco para uma má evolução. Após quatro anos esse paciente apresentou certa melhora, mas manteve escore elevado de 2,0.

Recentemente, Cooper e cols¹³⁷, em estudo longitudinal de 33 crianças, cinco anos após o quadro de acidente vascular isquêmico de etiologias variadas, utilizaram várias ferramentas para verificar evolução neurológica após AVE-i, dentre as quais o PSOM. Os autores encontraram 29% de déficit motor grosseiro e 21% de déficit motor finos no grupo onde o AVE-i foi diagnosticado na faixa etária de pré-escolares (> 1 mês e < 5 anos). Foi observado que o AVE-i nessa faixa etária foi associado a piores habilidades adaptativas e pior qualidade de vida. Na nossa série de casos a idade de instalação do AVE-i pós-varicela foi nessa faixa etária e 50% apresentou sequela motora/sensitiva unilateral após 4 anos do episódio.

Reis e cols (111) em relato de quatro pacientes com seguimento de até 8 anos observaram sequelas leves com distonia e hemiparesia, embora não tenha usado o escore de PSOM.

O prognóstico neurológico após acidente vascular isquêmico causado pelo VZV é comumente bom, com sequelas de predomínio motor variando entre hemiparesia e distonia. Miravet e cols¹²² encontraram, em 18 crianças (75%) de um total de 24 com AVE-i pós-varicela, a presença de distonia e hemiparesia após 2,3 anos de seguimento. E seis (25%) apresentaram recorrência, sendo que quatro eram portadoras de alguma comorbidade. Ciccone e cols⁹³ encontraram em 10 crianças, de um total de 60 (13%),

recorrência do acidente isquêmico durante seguimento de 14,5 meses com variação de 2 dias a 6 anos, mas não há referência de co-morbidade dessas crianças. Nenhum dos nossos pacientes apresentou novo episódio isquêmico ou hemorrágico, caracterizando o agravo como monofásico.

Embora a presença de arteriopatía seja o maior indicador de recorrência do AVE-i, esta permanece ainda de difícil diagnóstico. Em estudo multicêntrico Wintermark e cols encontraram aumento da sensibilidade para diagnóstico da arteriopatía de 79% para 94% e especificidade de 99 a 100% quando se associa imagem, dados clínicos e *follow up* dos pacientes¹³⁸.

Em relação à terapêutica, somente três pacientes da nossa série receberam aciclovir, dois deles com produção intratecal de anticorpos: pacientes 2 e 5. Apenas um deles recebeu corticoesteróide, paciente 5. Em revisão sistemática, Edwards e cols¹³⁹ encontraram fraca evidência que justificasse o uso de corticóide em crianças com acidente vascular isquêmico de causas variadas, entre elas vasculopatias. No entanto, o aumento de citocinas inflamatórias (IL-6) recentemente descrito por Jones e cols¹⁴⁰ em células infectadas pelo vírus varicela-zoster pode justificar o uso nessa vasculopatía específica.

Tratamento com aciclovir pode ser justificado pelo encontro de material genético do vírus varicela em artérias de criança que faleceu devido a quadro de acidente vascular isquêmico pós-varicela⁹⁵. No entanto ainda não está claro se seu uso impede a recidiva em população de crianças sadias Monteventi e cols¹⁴¹. Nas crianças que não receberam tratamento com antiviral ou corticoide (pacientes 1,3,4,e 6) não existiu piora neurológica, o mesmo encontrado por Bartolini e cols¹⁰⁸.

- 1- Revisão sistemática identificou estudos que incluíram avaliação clínica e imagem das arteriopatias ocorridas até um ano após varicela. Encontramos moderado nível de evidência para associação entre arteriopatia transitória e o vírus varicela zoster.
- 2- Nossa série de casos observou o caráter não progressivo do AVE-i pós-varicela após 4 anos de seguimento através da avaliação de sequelas motoras, de linguagem e cognitivas. Observou-se, também que a identificação do DNA viral e/ou presença intratecal de IgG anti-VZV não foram determinantes para o diagnóstico.

7. Anexos

7.1. Escala de Newcastle-Ottawa para estudo de Coorte

Seleção:

- 1) Representatividade da Coorte exposta.
  - a)verdadeiramente representativa da média
  - b)um pouco representativa da média
  - c)grupo selecionado de usuários
  - d) não há descrição de derivação da Coorte.

- 2) Seleção da Coorte não exposta.
  - a)selecionada da mesma comunidade que a coorte
  - b)selecionada a partir de uma fonte diferente
  - c)não há descrição de derivação da coorte

- 3)Determinação da Exposição.
  - a) Registro seguro
  - b) Entrevistas
estruturadas
  - c) auto- relato
  - d) sem descrição

- 4)Demonstração de desfecho de interesse não eatava presente no inicio do estudo.
  - a) sim
  - b) não

Comparabilidade:

- 1) Comparabilidade da coorte no desenho e análise.

- a) controles do estudo para ----- (selecione o fator mais importante)
- b) controle do estudo para qualquer fator adicional.

Desfecho:

- 1) Determinação do desfecho.
  - a) avaliação cega independente
  - b) registro acoplado
  - c) auto-relato
  - d) sem descrição
- 2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?
  - a) sim
  - b) não
- 3) Adequação de acompanhamento da coortes.
  - a) seguimento completo-todos os indivíduos
  - b) perdas de seguimento
  - c) Taxa de seguimento

1. Weller TH. Varicella: Historical Perspective And Clinical Overview. *J Infect Dis.* 1996;174(Suppl 3):S306–9.
2. Garland J. *N Engl J Med.* 1943;(11):336-7.
3. Weller TH. Fluorescent Antibody Studies with Agents of Varicella and Herpes Zoster propagated in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;86:789–94.
4. Ligon BL, Thomas Huckle Weller MD: Nobel Laureate and research pioneer in poliomyelitis, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, rubella, and other infectious diseases. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002;13(1):55–63.
5. Eda I, Takashima S, Takeshita K. Acute hemiplegia with lacunar infarct after varicella infection in childhood. *Brain Dev.* 1983;5(5):494–9.
6. Davison AJ. Varicella-zoster virus. *J Gen Virol.* 1991;72(Pt 3):475–86.
7. Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, Kleinschmidt-DeMasters B, Hedley-Whyte T, Russman A, et al. Varicella Zoster Virus Vasculopathy: Histological and Immunohistochemical Analysis of Virus-infected Arteries. *Neurology.* 2011;77(4):364–70.
8. Sreenivasan N, Basit S, Wohlfahrt J, Pasternak B, Munch TN, Nielsen LP, et al. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster - A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2013;8(7):e69156.
9. Forbes HJ, Williamson E, Benjamin L, Breuer J, Brown MM, Langan SM, et al. Association of herpesviruses and stroke: Systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *PloS one.* 2018;13(11):e0206163.
10. Baird NL, Zhu S, Pearce CM, Viejo-Borbolla A. Current in vitro models to study varicella zoster virus latency and reactivation. *Viruses.* 2019;11(2):1–15.
11. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(3):197–210.
12. Arvin AM. Cell-Mediated Immunity to Varicella-Zoster Virus. *Ann M . J Infect Dis.* 1992;166(Suppl 1):S35–41.
13. Grahn A, Studahl M, Nilsson S, Thomsson E, Bäckström M, Bergström T. Varicella-Zoster Virus (VZV) glycoprotein E is a serological antigen for

- detection of intrathecal antibodies to VZV in central nervous system infections, without cross-reaction to herpes simplex virus 1. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(8):1336–42.
14. Breuer J, Grose C, P N, Schmid DS. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008. *J Gen Virol.* 2010;91(Pt4):821–8.
  15. Schmidt-Chanasit J, Sauerbrei A. Evolution and world-wide distribution of varicella-zoster virus clades. *Infect Genet Evol.* 2011;11(1):1–10.
  16. Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H, Arvin AM. Tropism of Varicella-Zoster Virus for Human CD4 γ and CD8 γ T Lymphocytes and Epidermal Cells in SCID-hu Mice. *J Virol.* 1995;69(9):5236–42.
  17. Abendroth A, Morrow G, Cunningham AL, Slobedman B. Varicella-Zoster virus infection of Human Dendritic Cells and Transmission to T Cells. *J Virol.* 2001;july:6183–92.
  18. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live Vaccine Used To Prevent the Spread of Varicella in Children in Hospital. *Lancet.* 1974;304(7892):1288–90.
  19. Loparev VN, Gonzalez A, Deleon-carnes M, Tipples G, Fickenscher H, Torfason EG, et al. Global Identification of Three Major Genotypes of Varicella-Zoster Virus: Longitudinal Clustering and Strategies for Genotyping. *J Virol.* 2004;78(15):8349–58.
  20. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AL, Connor KA, McLean AA, Hilleman MR, Buynak EB. Live attenuated varicella virus vaccine. *N Engl J Med.* 1984;310(22):1409-15.
  21. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20153741.
  22. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine and the Risk of Febrile Seizures. *Pediatrics.* 2010;126(1):e1–8.
  23. Datasus. Óbitos infantis por ocorrência.[citado 2019 mar].Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.

- 24 Martino Mota A de, Carvalho-Costa FA. Varicella zoster virus related deaths and hospitalizations before the introduction of universal vaccination with the tetraviral vaccine. *J Pediatr.(Rio J)*.2016;92(4):361–6.
25. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary. [cited 2019 mar]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/diseases
- 2.6 Prevention of varicella:Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).Centers for Diseases Control and Prevention.*MMWR Recomm ReP*. 1996;45 (RR-11):1-36.
27. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, Tsuzuki K, Ito S. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics*. 1994;94(4 Pt 1):524-6.
28. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in Mortality Due to Varicella after Implementation of Varicella Vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352(5):450–8.
29. Quian J, Rüttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer T, Greenberg M, Verstraeten T. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):845-50.
30. Wayne A, Jacobs P, Tan B. The impact of the universal infant varicella immunization strategy on Canadian varicella-related hospitalization rates. *Vaccine*. 2013;31(42):4744–8.
31. Siedler A, Dettmann M. Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(12):3594–600.
32. Heywood AE, Wang H, Macartney KK, McIntyre P. Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study. *Bull World Health Organ*. 2014;92(8):593–604.
33. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, San-Martin M, Gil-de-Miguel A. Varicella vaccination coverage inverse correlation with varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine*. 2014;32(52):7043–6.
34. Bechini A, Boccalini S, Baldo V, Cocchio S, Castiglia P, Gallo T, et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother*

- 2015;11(1):63–71.
35. Pahud B a, Glaser C a, Dekker CL, Arvin AM, Schmid DS. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J Infect Dis.* 2011;203(3):316–23.
  36. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect.* 2000;125(3):651–69.
  37. Preblud SR. Age-Specific Risks of Varicella Complications. *Pediatrics.* 1981;68(1):14–7.
  38. Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol.* 2009;81(12):2053-8.
  39. Toyama N, Shiraki K. Universal varicella vaccination reduced the incidence of herpes zoster in vaccine recipients 1 to 4 years of age. *J Dermatol Sci.* 2018;92(3):284–6.
  40. Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine.* 2001;20(1–2):121–4.
  41. Arvin AM, Koropchak M C, Williams BR, Grumet FC. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with varicella-zoster virus infection. *J Infect Dis.* 1986;154:422–9.
  42. Arvin AM, Gilden D. Varicella-zoster virus. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.2015-57.
  43. Sauerbrei A, Wutzler P. State of the Art: The Congenital Varicella Syndrome. *J Perinatol.* 2000;20(8Pt 1):548–54.
  44. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet.* 2006;368:1365–76.
  45. Wutzler P, Casabona G, Cnops J, Akpo EIH, Safadi MAP. Herpes zoster in the context of varicella vaccination – An equation with several variables. *Vaccine.* 2018;36(46):7072–82.

46. Gowin E, Wysocki J, Michalak M. Don't forget how severe varicella can be—complications of varicella in children in a defined Polish population. *Int J Infect Dis*. 2013;17(7):e485-9.
47. Ferrara M, Bertocco F, Ferrara D, Capozzi L. Thrombophilia and varicella zoster in children. *Hematology*. 2013;18(2):119-22.
48. Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr*. 1995;127(3):355–63.
49. Rabah F, El-Banna N, Abdel-Baki M, Beshlavi I, Macaraig D, Bhuyan D, et al. Postvaricella Thrombosis—Report of Two Cases and Literature Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Sep 1;31(9):985–7.
50. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(25):265-87.
51. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - Taking the practical approach. *BMC Med*. 2009;7:1–12.
52. Clarke P, Beer T, Cohrs R, Gilden DH. Configuration of latent varicella-zoster virus DNA. *J Virol*. 1995;69(12):8151.
53. Oxman MN. Herpes Zoster Pathogenesis and Cell-Mediated Immunity and Immunosenescence. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(6 Suppl 2):S13-7.
54. Eisfeld AJ, Yee MB, Erazo A, Kinchington PR, Abendroth A. Downregulation of Class I Major Histocompatibility Complex Surface Expression by Varicella-Zoster Virus Involves Open Reading Frame 66 Protein Kinase-Dependent and -Independent Mechanisms. *J Virol*. 2007;81(17):9034–49.
55. Kennedy PG, Cohrs RJ. Varicella-zoster virus human ganglionic latency: a current summary. *J Neurovirol*. 2010;16:411–8.
56. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10(11):1–11.
57. Nagel MA, Gilden D. Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(4):439–53.
58. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.

59. Grose C, Adams HP. Reassessing the link between herpes zoster ophthalmicus and stroke. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(5):527–30.
60. Nagashima K, Nakazawa M, Kurata T, Endo H, Aoyama Y. Pathology of the human spinal ganglia in varicella-zoster virus infection. *Acta Neuropathol*. 1975;33(2):105–17.
61. Hoyt B, Bhawan J. Histological spectrum of cutaneous herpes infections. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(8):609–19.
62. Cohen JL. Clinical practice: Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255–63.
63. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: Progress and perspective on antiviral therapy. *Neurology*. 2005;64(1):21–5.
64. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*. 2012;9(9):599–599.
65. Nagel MA, Traktinskiy I, Stenmark KR, Nagel MA, Traktinskiy I, Stenmark KR, Frid MG, Choe A, Gilden D. Varicella-zoster virus vasculopathy Immune characteristics of virus-infected arteries. *Neurology*. 2013;80(1):62–8.
66. Mineyko A, Kirton A. Mechanisms of pediatric cerebral arteriopathy: An inflammatory debate. *Pediatr Neurol*. 2013;48(1):14–23.
67. Chabrier S, Sébire G, Fluss J. Transient Cerebral Arteriopathy, Postvaricella Arteriopathy, and Focal Cerebral Arteriopathy or the Unique Susceptibility of the M1 Segment in Children with Stroke. *Stroke*. 2016;47(10):2439–41.
68. Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Landrieu P, Sebire G. Transient Cerebral Arteriopathy: A Disorder Recognized by Serial Angiograms in Children With Stroke. *J Child Neurol*. 1998;13(1):27–32.
69. Askalan R. Chickenpox and Stroke in Childhood. *Stroke*. 2001 Mar 7;32:1257–62.
70. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology*. 2005;64(4):660–3.
71. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, Parker AP, Wassmer E, Wraige E, Amin S, Edwards HB, Tilling K, O'Callaghan FJ. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk

- factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):35-43.
72. Kirton A, deVeber G. Paediatric stroke: Pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):92–102.
  73. Gemmete JJ, Davagnanam I, Toma AK, Brew S, Ganesan V. Arterial ischemic stroke in children. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;23(4):781–98.
  74. Greenham M, Gordon A, Anderson V, Mackay MT. Outcome in Childhood Stroke. *Stroke.* 2016;47(4):1159–64.
  75. Steinlin M.A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: Increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics.* 2012;43(1):1–9.
  76. Kirkham F, Sebire G, Steinlin M. Arterial ischaemic stroke in children. Review of the literature and strategies for future stroke studies. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):697-706.
  77. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics.* 2004;109(1):116–23.
  78. Gordon AL, Anderson V, Ditchfield M, Coleman L, Mackay MT, Greenham M, et al. Factors associated with six-month outcome of pediatric stroke. *Int J Stroke.* 2015;10(7).
  79. MacKay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, Deveber GA, Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: The international pediatric stroke study. *Ann Neurol.* 2011;69(1):130–40.
  80. Numis AL, Fox CK. Arterial Ischemic Stroke in Children: Risk Factors and Etiologies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Jan 4;14(1):422–9.
  81. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells, Mol Dis.* 2017;67:23–33.
  82. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, MacKay MT, Ganesan V, Deveber G, et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(2):371–7.
  83. Bernard TJ, Beslow LA, Boada R, Armstrong-Wells JM, Jordan LC, Poisson S, et al. Inter-Rater Reliability of the CASCADE Criteria. Challenges in

- Classifying Arteriopathies. *Stroke*. 2016;47(10):2443–9.
84. Wintermark M, Hills NK, De Veber GA, Barkovich AJ, Bernard TJ, Friedman NR, et al. Clinical and imaging characteristics of arteriopathy subtypes in children with arterial ischemic stroke: Results of the vips study. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(11):2172–9.
  85. Fullerton HJ, Stence N, Hills NK, Jiang B, Amlie-Lefond C, Bernard TJ, et al. Focal Cerebral Arteriopathy of Childhood. *Stroke*. 2018;49(11):2590–6.
  86. Losurdo G, Giacchino R, Castagnola E, Gattorno M, Costabel S, Rossi A, et al. Cerebrovascular disease and varicella in children. *Brain Dev*. 2006;28(6):366–70.
  87. Riou EM, Amlie-Lefond C, Echenne B, Farmer M, Sébire G. Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis and Treatment of Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Neurol*. 2008;38(1):1–9.
  88. Elkind MS V, Hills NK, Glaser CA, Lo WD, Amlie-lefond C, Dlamini N, et al. Herpesvirus Infections and Childhood Arterial Ischemic Stroke Results of the VIPS Study. *Circulation*. 2016;133(8):732–41.
  89. Fullerton HJ, Hills NK, Elkind MS V, Dowling MM, Wintermark M, Glaser CA, et al. Infection, vaccination, and childhood arterial ischemic stroke: Results of the VIPS study. *Neurology*. 2015;85(17):1459–66.
  90. Thomas SL, Minassian C, Ganesan V, Langan SM, Smeeth L. Chickenpox and Risk of Stroke : A Self-controlled Case Series Analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58:61–8.
  91. Braun KPJ, Bulder MMM, Chabrier S, Kirkham FJ, Uiterwaal CSP, Tardieu M, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain*. 2008 Jun 20;132(2):544–57.
  92. Nagel MA, Mahalingam R, Gilden DH, Katzan I, Gardner CJ, Lin R, et al. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. *Neurology*. 2007;68(13):1069–73.
  93. Ciccone S, Faggioli R, Calzolari F, Sartori S, Calderone M, Borgna-Pignatti C. Stroke After Varicella-zoster Infection. *Pediatr Infect Dis J* . 2010;29(9):864–7.

94. Hattori H, Higuchi Y, Tsuji M. Recurrent Strokes after Varicella. *Ann Neurol.* 2000;47(1):136.
95. Berger TM, Caduff JH, Gebbers JO. Fatal varicella-zoster virus antigen-positive giant cell arteritis of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(7):653-6.
96. Alehan FK, Boyvat F, Baskin E, Derbent M, Özbek N. Focal cerebral vasculitis and stroke after chickenpox. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(6):331-3.
97. Kimura M, Hasegawa Y, Sejima H, Inoue M, Yamaguchi S. Serial magnetic resonance angiography in cerebral infarction after varicella infection. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56(5):585-8.
98. Guillot M, El Hachem C, Amiour M, Harchaoui S, Bessiere A, Lasjaunias P, Mafoufi N, Tardieu M. Varicella, acute postinfectious arteriopathy and cerebral arterialthrombosis in childhood: A unique clinical and etiologic framework to be fully acknowledged. *Arch Pediatr.* 2005;12(Suppl. 1):S58-60.
99. Hubert A. L' accident ischémique transitoire : une urgence pédiatrique aussi Transient ischemic attack: As well a paediatric. *Presse Med.* 2015;44(2):249-51.
100. Study C, Rougeot C, Boissier C. Post-varicella arteriopathy: Benefits of using serial transcranial Doppler examinations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(3):152-3.
100. Hayes B, Baker L, Alhajeri A, Ryan S, Lynch B. Ischaemic stroke in children secondary to post varicella angiopathy. *Ir Med J.* 2007;100(1):332-3.
102. Girija AS, Rafeeqe M, Abdurehman KP. Neurological complications of chickenpox. *Ann Indian Acad Neurol.* 2007;10(4):240-6.
103. Beleza P, Fernandes J, Afonso A, Silva H, Jordão MJ. Transient ischemic attacks in a child with post-varicella arteriopathy and MTHFR homozigotic mutation C677T. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2A):256-8.
104. Yaramis A, Hergüner S, Kara B, Tatli B, Tüzün U, Ozmen M. Cerebral vasculitis and obsessive-compulsive disorder following varicella infection in childhood. *Turk J Pediatr.* 2009;51(1):72-5.
105. Okanishi T, Kondo A, Inoue T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H. Bilateral middle

- cerebral artery infarctions following mild varicella infection: A case report. *Brain Dev.* 2009;31(1):86-9.
106. Reguero Llorente E, López Martínez JL, Conejo Moreno D, Castaño Martín LM. Infarto en ganglios basales secundario a infección por el virus de la varicela zoster. *An Pediatr.* 2009;70(2):192-3.
  107. Neuteboom RF, Lequin MH, de Wit MC, Catsman-Berrevoets CE. Lumbar puncture in paediatric stroke. *Lancet.* 2011;378(9793):848.
  108. Bartolini L, Gentilomo C, Sartori S, Calderone M, Simioni P, Laverda AM. Varicella and Stroke in Children. *Clin Appl Thromb.* 2011;17(6):E127-30.
  109. Bulder MMM, Houten R, Klijn CJM, Braun KPJ. Unilateral movement disorder as a presenting sign of paediatric post-varicella angiopathy. *BMJ Case Rep.* 2013;pii: bcr2013009437.
  110. Albahri Z, Minxová L, Pozler O, Lukeš A, Rozsival P, Kračmarová R, et al. A case of infant with ischemic stroke after varicella infection. *J Neurol Sci.* 2013;(Suppl 1)333.
  111. Reis AF, Pais P, Monteiro JP. Chickenpox and stroke in children: case studies and literature review. *Acta Paediatr.* 2014;103(4):e176-80.
  112. Darteyre S, Hubert A, Chabrier S, Bessaguet S, Nguyen Morel MA. In vivo evidence of arterial wall inflammation in childhood varicella-zoster virus cerebral vasculopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(12):1219-20.
  113. Chiang F, Panyaping T, Tedesqui G, Sossa D, Costa Leite C, Castillo M. Varicella Zoster CNS Vascular Complications. A report of four cases and literature review. *Neuroradiol J.* 2014;27(3):327-33.
  114. Dunkhase-Heinl U, Stausbøl-Grøn B, Christensen J, Ostergaard JR. Post-Varicella Angiopathy: A Series of 4 Patients With Focus on Virologic and Neuroimaging Findings. *Pediatr Neurol.* 2014;50(6):581-5.
  115. Science M, Macgregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A. Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *J Pediatr.* 2014;165(4):779-85.
  116. Driesen Y, Verweij M, De Maeseneer M, De Dooy J, Wojciechowski M, Van Den Akker M. Vascular Complications of Varicella. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(11):1256-9.

117. Magagnini MC, Spina L La, Gioé D, Campo G Del, Belfiore G, Smilari P, Greco F. A case of postvaricella cerebral angiopathy with a good outcome in a child. *J Pediatr Neurosci*. 2016;10(2):156-8.
118. Helmuth IG, Mølbak K, Uldall PV, Poulsen A. Post-varicella Arterial Ischemic Stroke in Denmark 2010 to 2016. *Pediatr Neurol*. 2018;80:42-50.
119. CEBM The Centre for Evidence-Based Medicine. OCEBM Levels of Evidence. [cited 2019 mar]. Available from: <https://www.cebm.net/2016/05/ocebm-levels-of-evidence/>
120. Kitchen L, Westmacott R, Friefeld S, MacGregor D, Curtis R, Allen A, Yau I, Askalan R, Moharir M, Domi T, deVeber G. The pediatric stroke outcome measure: A validation and reliability study. *Stroke*. 2012;43(6):1602-8.
121. Sébire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(6):617-22.
122. Miravet E, Danchavijitr N, Basu H, Saunders DE, Ganesan V. Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster virus infection. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(6):417-22.
123. Wang JJ, Shi KL, Li JW, Jiang LQ, Caspi O, Fang F, Xiao J, Jing H, Zou LP. Risk Factors for Arterial Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Childhood. *Pediatr Neurol*. 2009;40(4):277-81.
124. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sebire G, Friedman NR, Heyer GL, Lerner NB, DeVeber G, Fullerton HJ; International Pediatric Stroke Study Group. Predictors of Cerebral Arteriopathy in Children With Arterial Ischemic Stroke: Results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation*. 2009;119(10):1417-23.
125. Yeon J, Shin J SH. Unilateral Intracranial Arteriopathy in Pediatric Stroke. *Stroke*. 2014;45(4):1173-6.
126. Huici-Sanchez M, Escuredo-Argullos L, Trenchs-Sainz de la Maza V, Luaces-Cubells C. Stroke in children. Experience in an emergency service. *Rev Neurol*. 2014;59(3):106-10.
127. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, Shevell M, Surmava AM, McCusker P, Massicotte MP, MacGregor D, MacDonald EA, Meaney B, Levin S, Lemieux BG, Jardine L, Humphreys P, David M, Chan AK, Buckley DJ, Bjornson BH. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic

- Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol.* 2017; 69:58-70.
128. Danchaivijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2006;59(4):620-6.
  129. Kleines M, Scheithauer S, Schiefer J, Häusler M. Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders : a retrospective 11-year experience. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(3):207-5.
  130. Minjollle S, Arvieux C, Gautier A. Detection of herpesvirus genomes by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid and clinical findings. *J Clin Virol.* 2002; 25(Suppl 1):S59-70.
  131. Gregoire SM. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):938-42.
  132. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, Safdieh JE, Kamenkovich E, Ostrow LW, Levy M, Greenberg B, Russman AN, Katzan I, Gardner CJ, Häusler M, Nau R, Saraya T, Wada H, Goto H, de Martino M, Ueno M, Brown WD, Terborg C, Gilden DH. The varicella zoster virus vasculopathies: Clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology.* 2008;70(11):853-60.
  133. Amlie-Lefond C, Gilden D. Varicella Zoster Virus: A Common Cause of Stroke in Children and Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(7):1561-9.
  134. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A Mutation in Prothrombin Gene and Risk of. *Circulation.* 1999;99(8):999-1004.
  136. Djordjević V, Rakićević L, Radojković D. An overview of genetic risk factors in thrombophilia. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138(Suppl 1):79-81.
  137. Beye A, Pindur G. Clinical significance of factor V Leiden and prothrombin G20210A-mutations in cerebral venous thrombosis - comparison with arterial ischemic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;67(3-4):261-6.
  138. Reuner KH, Ruf A, Grau A. Cerebral Venous Thrombosis. *J Emerg Med.* 1998;29:1765-9.

139. Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, Dimichele DM, Tarantino MD, Abshire T, Nugent DJ. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: A pediatric coagulation consortium study. *J Thromb Haemost*. 2003;1(5):958-2.
140. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1652-61.
141. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology*. 2000;54(2):371-8.
142. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, Parker AP, Wassmer E, Wraige E, Amin S, Edwards HB, Cortina-Borja M, O'Callaghan FJ. Outcome and recurrence 1 year after pediatric arterial ischemic stroke in a population-based cohort. *Ann Neurol*. 2016;79(5):784-93.
143. Cooper AN, Anderson V, Greenham M, Hearps S, Hunt RW, Mackay MT, Ditchfield M, Coleman L, Monagle P, Gordon AL. Motor function daily living skills 5 years after paediatric arterial ischaemic stroke: a prospective longitudinal study. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(2):161-7.
144. Wintermark M, Hills NK, DeVeber GA, Barkovich AJ, Elkind MSV, Sear K, Zhu G, Leiva-Salinas C, Hou Q, Dowling MM, Bernard TJ, Friedman NR, Ichord RN, Fullerton HJ; VIPS Investigators. Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: Results of the vascular effects of infection in pediatric stroke study. *Stroke*. 2014;45(12):3597-605.
145. Edwards HB, Mallick AA, Callaghan FJKO. Immunotherapy for arterial ischaemic stroke in childhood: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2017;102(5):410-5.
146. Jones D, Neff CP, Palmer BE, Stenmark K, Nagel MA. Varicella zoster virus – infected cerebrovascular cells produce a proinflammatory environment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(5):e382.
147. Monteventi O, Chabrier S, Fluss J. Prise en charge diagnostique et thérapeutique actuelle des accidents vasculaires cérébraux post-varicelleux chez l'enfant: Revue de la littérature. *Arch Pediatr*. 2013;20(8):883-9.

- 148 Wells G, Shea B, Peterson J. A Selection. In: Newcastle-Ottawa Scale.
Available from: <http://www.jstor.org/stable/632432?origin=crossref>