

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA



DOENÇA TROMBÓTICA DAS VEIAS E SEIOS VENOSOS CEREBRAIS

Patrícia Martins Canhão Rodrigues

DOUTORAMENTO EM MEDICINA
[Especialidade em Neurologia]

Tese orientada pelo Prof. Doutor José M. Ferro

2009

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade do seu autor

A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 27 de Janeiro de 2009.

Ao Francisco

À mãe

Agradecimentos às pessoas, que por diversas razões, foram marcando esta Tese:

Leonor Bastos Gomes - A decisão de investigar as veias

Paulo Baptista - O entusiasmo de procurar as ondas

Professor José Manuel Ferro - O percurso

Professor Jan Stam - As críticas. O rigor

Professora Marie Germaine Bousser - O exemplo

Isabelle Crassard - A cooperação

Professora Teresa Paiva - As palavras certas

Professor Lobo Antunes – “O compromisso”

Professor Alexandre Castro Caldas – “A advertência” (sobre o livro da vida)

Teresa Pinho e Melo - A energia

Filipa Falcão - O fim do adiar

Rita Peralta, Rute Geraldès – As perguntas

Luísa Mendonça - A disponibilidade. Sempre

Marisa Escrivanes - A organização

Maria Clara – A busca dos “tesouros”

Maria José – O avanço final

António – A procura do erro

Ao Pai - A herança (o gosto pelo Azul)

Índice

CAPÍTULO 1.	11
Introdução	11
1.1. Evolução histórica.....	13
1.2. O lado venoso do cérebro	19
1.3. Patogénese	22
1.4. Limitações dos estudos anteriores e áreas de incerteza	23
1.5. Objectivos	25
CAPÍTULO 2.	29
<i>“International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis”</i> – Uma série prospectiva de trombozes venosas cerebrais.....	29
2.1. Porquê mais um estudo de coorte de trombozes venosas cerebrais? Organização e metodologia do ISCVT.....	31
2.2. Prognóstico a curto e a longo prazo das trombozes venosas cerebrais – Resultados do ISCVT ..	37
CAPÍTULO 3.	57
Prever o prognóstico de trombose venosa cerebral	57
3.1. Modelo de prognóstico da trombose venosa cerebral – Resultados do ISCVT.....	61
3.2. Validação externa do modelo de prognóstico do ISCVT	81
3.3. Revisão sistemática dos modelos de prognóstico na trombose venosa cerebral	91
CAPÍTULO 4.	109
Evolução na fase aguda das trombozes venosas cerebrais	109
4.1. Análise do agravamento neurológico.....	111
4.2. Análise da morte: causas e preditores	125

CAPÍTULO 5	145
Trombose venosa cerebral - A apresentação como hipertensão intracraniana isolada nem sempre é benigna	145
CAPÍTULO 6	163
Etiologia das trombozes venosas cerebrais.....	163
6.1. Estudo de diferenças regionais da etiologia da trombose venosa cerebral.....	165
6.2. Estudo de mutações protrombóticas em doentes com trombose venosa cerebral.....	181
6.3. Genótipo 677TT do gene da MTHFR: é um factor de risco para trombose venosa cerebral? Revisão sistemática	195
CAPÍTULO 7.....	211
Doppler transcraniano e estudo venoso cerebral	211
7.1. O estudo venoso por Doppler transcraniano pode ser útil para o diagnóstico de Trombose Venosa Cerebral?	215
7.2. O estudo por Doppler transcraniano da região paraselar pode melhorar o diagnóstico de trombose venosa cerebral?.....	229
7.3. Punção lombar e trombose venosa cerebral: uma relação causal ou casual?.....	245
CAPÍTULO 8.....	259
Terapêutica da trombose venosa cerebral	259
8.1. Uso de trombolíticos na trombose venosa cerebral: revisão sistemática	265
8.2. Os corticóides são úteis no tratamento da trombose venosa cerebral?.....	287
CAPÍTULO 9.....	303
Discussão Geral	303
CAPÍTULO 10.....	315
Resumo e Conclusões.....	317
Summary and Conclusions	329
APÊNDICES	341

CAPÍTULO 1.

Introdução

« ...La pathologie veineuse de l'encéphale occupe une place restreinte dans les traités et dans l'esprit des neurologistes »
« ...Les thromboses veineuses sont une histoire à d'éclipses »
Garcin et Pestel, 1949¹

Apesar do interesse crescente na doença vascular cerebral, a doença venosa cerebral continua pouco conhecida. A maioria dos estudos dedicaram-se à doença arterial, e a trombose das veias e seios venosos durais cerebrais tem sido menos investigada. A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença pouco comum, constituindo apenas 1 a 2% dos acidentes vasculares cerebrais. Em estudos pós-mortem estimou-se uma frequência anual de TVC de 0.2/100.000/ ano, que é consideravelmente menor do que a da doença arterial.² O diagnóstico de TVC requer a realização de exames auxiliares específicos, que não são realizados por rotina, pelo que a sua incidência é muito provavelmente subestimada. Na última década, contudo, o interesse por esta doença tem aumentado, devido a avanços tecnológicos que facilitaram o seu diagnóstico.

1.1. Evolução histórica

O primeiro doente com TVC foi descrito em 1825,³ embora em alguns tratados o primeiro relato de trombose do seio longitudinal superior seja atribuído a Abercrombie, em 1828.⁴ Desde essa altura, foram sendo descritos casos de trombose dos seios durais ou de veias cerebrais em estudos de autópsia. Surgiam em circunstâncias particulares, como no recém nascido ou primeira infância, em que o decúbito dorsal era apontado como um factor predisponente à oclusão das veias e seios venosos cerebrais.^{5,6} A gravidez e o puerpério foram posteriormente apontadas como situações associadas à TVC. Em 1904-1905, von Hösslin detalhou vários relatos de TVC no decurso do puerpério.⁷ As infecções surgiram como outra causa importante de TVC, diagnosticadas em autópsias de doentes com escarlatina⁸ e sarampo.⁹ Em 1911, Henri Claude chamou pela primeira vez à atenção para a existência de hemorragias cerebrais de origem venosa.¹⁰ Em 1929, Stanley Cobb e J. P. Hubbard assinalaram que as hemorragias encefálicas provêm da congestão venosa e capilar, contrariando o conceito mais habitual de resultarem de uma encefalite hemorrágica.¹¹ O significado dos achados anatomopatológicos nem sempre era claro. Por vezes as oclusões venosas surgiam em quadros neurológicos associados à presença de lesões cerebrais, mas outras vezes pareciam surgir como eventos acidentais terminais, e não directamente relacionados

com a morte. No entanto, as formas clínicas associadas aos casos diagnosticados por autópsia expressavam que a TVC era uma doença grave e letal.

Em 1932, J. A. Barré e Greiner acrescentaram uma excelente documentação clínica e anatómica de vários casos de TVC no decurso do puerpério.¹² Charles Symonds, em 1931, descreveu o síndrome de hipertensão intracraniana em relação com a otite média sob o nome de “otitic hydrocephalus”, síndrome que irá merecer numerosos trabalhos por otorrinolaringologistas.¹³ A hipertensão intracraniana era justificada pelo defeito de reabsorção do líquido céfalo-raquidiano ao nível das vilosidades aracnóideas, por extensão da oclusão do seio lateral ao seio longitudinal superior. Independentemente da causa da trombose do seio longitudinal superior, o quadro clínico de TVC começou a ser explicado também pela extensão da oclusão dos seios durais às veias corticais.¹³ Assim, podiam ser compreendidas alterações focais, como crises epiléticas ou a hemiplegia. Purdon Martin e Sheehan contribuíram para a descrição de sintomas das “tromboflebitides puerperais”, e sugeriram em trabalhos da década de quarenta, a ocasional cura espontânea.¹⁴

Nesta altura, o diagnóstico já era possível em vida, mediante a visualização de veia cerebral trombosada no decurso de exploração cirúrgica.¹⁴⁻¹⁷ Em 1943, Guillaume efectuou uma flebectomia, no decurso de uma exploração cirúrgica de lesão sugestiva de tumor cerebral, no decurso da qual verificou existir flebite da veia Rolândica.¹⁷

O estudo da circulação do líquido céfalo-raquidiano, os estudos de Dandy, de Schlesinger sobre a drenagem venosa foram avanços importantes para compreender melhor a fisiopatologia venosa cerebral.¹⁸⁻²⁰

De todo este período, resultaram monografias que ainda hoje constituem literatura de referência sobre TVC, e que arquivaram a experiência de alguns estudos clínicos ao longo dos anos.^{1,2}

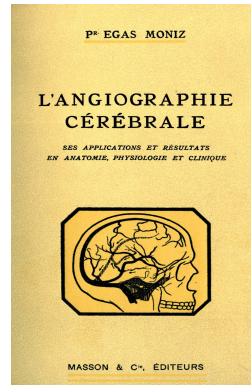
O grande passo seguinte para a investigação das doenças venosas cerebrais foi a introdução da flebografia cerebral por Egas Moniz.²¹ (**Figura 1.**)

Com esta aquisição, tornou-se possível confirmar o diagnóstico de TVC sem ser na cirurgia ou autópsia. Embora Egas Moniz não tenha descrito nenhum caso de TVC, abriu uma nova era para o estudo da patologia venosa cerebral.

Descreveram-se os sinais de TVC na angiografia cerebral: os sinais directos (como a interrupção de preenchimento de seios venosos ou veias) e indirectos (atraso no preenchimento ou esvaziamento venoso, dilatação de veias colaterais que surgem com aspecto tortuoso em “saca-rolhas”).^{22,23} (**Figura 2**) Este meio auxiliar apresenta, contudo, várias limitações, nomeadamente o diagnóstico diferencial entre trombose e aplasia ou aplasia dos seios durais.

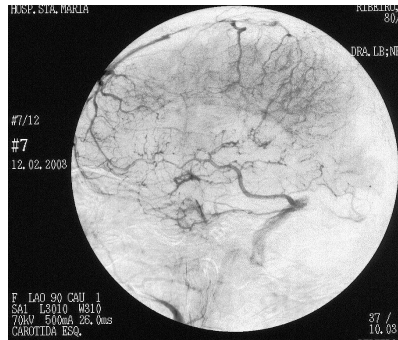


Figura 1.
Egas Moniz e “A Angiografia Cerebral”



Com a introdução da angiografia, começou a ser alargado o espectro de apresentação clínica e do prognóstico da TVC, sendo descritas séries de casos com diagnóstico baseado não só na autópsia ou cirurgia, mas também na angiografia.^{23,24}

Figura 2. Angiografia de um doente com trombose do seio longitudinal superior. Ausência de visualização de fluxo no trajecto do seio longitudinal superior, do seio recto, e dilatação das veias corticais



O avanço tecnológico seguinte foi o aparecimento de meios auxiliares de diagnóstico não invasivos que permitiram a visualização do parênquima cerebral. Com a tomografia cerebral computadorizada foram descritos os sinais directos de TVC: o sinal da corda,²⁵⁻²⁷ o sinal do triângulo denso^{28,29} e o sinal do delta vazio,^{25,27,29,30} (**Figura 3**) e sinais indirectos, não relacionados directamente com a visualização do trombo: captação de contraste pela tenda e foice do cérebro,^{25,27,29} dilatação de veias medulares,³¹ ventrículos pequenos, hipodensidade da substância branca, enfartes venosos hemorrágicos.^{27,29,32} (**Figuras 4 e 5**)

Embora não patognomónicos, com baixa sensibilidade e especificidade, a presença destas alterações em determinados contextos clínicos permitiam suspeitar do diagnóstico de TVC. Para o confirmar, era necessário realizar subsequentemente angiografia cerebral intra-arterial convencional ou intravenosa com subtração digital.

Figura 3. A. Tomografia axial computadorizada mostrando um sinal hiperdenso em local correspondente ao seio recto (seta branca) e tórula (seta preta) - sinal do triângulo denso. B. Ausência de opacificação da tórula com contraste - sinal do delta vazio.

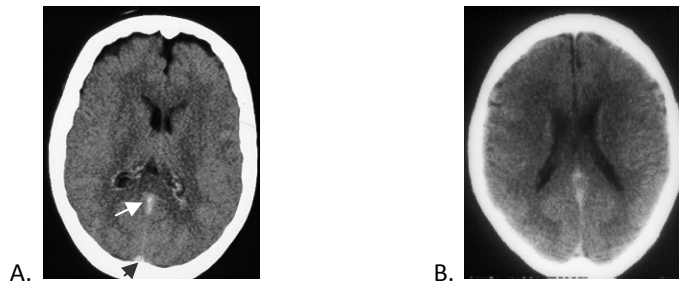


Figura 4. Enfartes venosos demonstrados em tomografia axial computadorizada. A. Enfarte hemorrágico temporal; B. Enfarte hemorrágico parassagital; C. Enfarte hemorrágico occipital

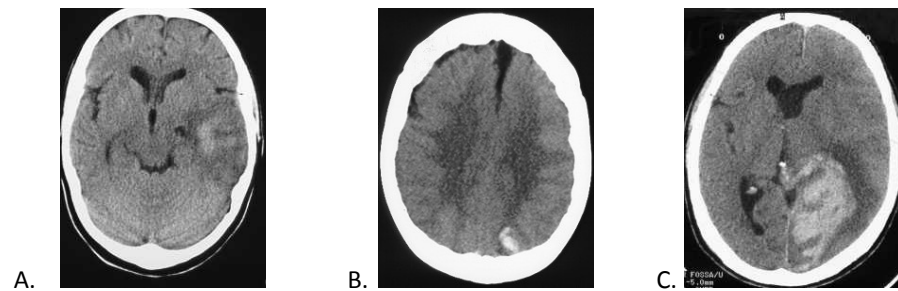
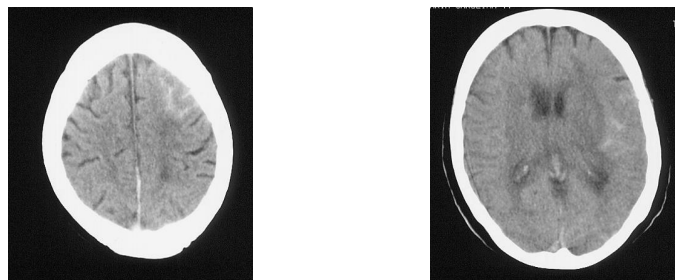


Figura 5. Enfarte hemorrágico coexistindo com pequeno foco de hemorragia subaracnoideia



O progresso seguinte foi o aparecimento da ressonância magnética (RM). A RM cerebral associada ao estudo angiográfico venoso (veno-RM) é, actualmente, o método de imagem de primeira linha para o diagnóstico de TVC. De maneira não invasiva, permite identificar o trombo nas diversas estruturas venosas e avaliar as lesões do parênquima cerebral; o estudo veno-RM complementa esta informação, demonstrando a ausência de visualização do fluxo venoso nessas mesmas estruturas.³³⁻³⁵ (Figuras 6, 7 e 8) A introdução da sequência de gradiente eco (T2*) no protocolo de RM contribuiu para melhorar o diagnóstico de trombose venosa cortical, visualizando-se directamente o trombo como uma área hipointensa na veia ou seio dural afectado. Esta sequência facilita o diagnóstico de trombose isolada de veia cortical.³⁶⁻³⁸

Figura 6. Trombose do seio longitudinal superior diagnosticada por RM. A. Sequência T1 mostra trombo isointenso no seio longitudinal superior (setas). B. Ausência de visualização do sinal em veno-RM correspondente à trombose do seio longitudinal superior no mesmo doente

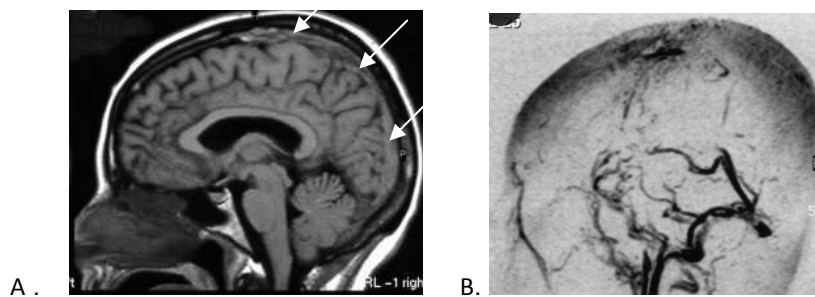


Figura 7. Trombose de seio lateral esquerdo diagnosticada por RM. A. Sequência T1 da RM mostra lesão hiperintensa temporal esquerda e sinal hiperintenso no seio lateral esquerdo. B. Ausência de visualização do sinal em veno-RM correspondente a trombose do seio lateral esquerdo

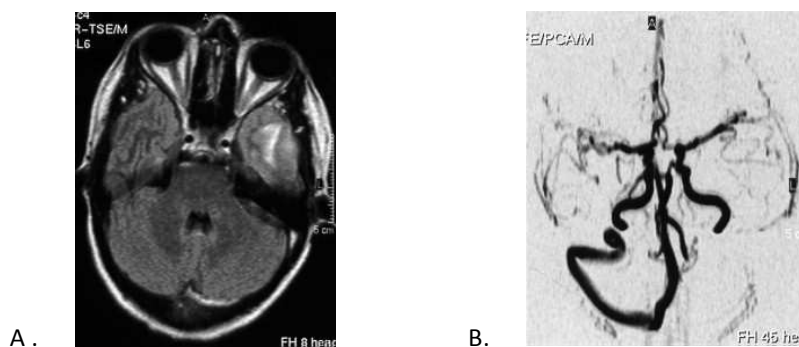
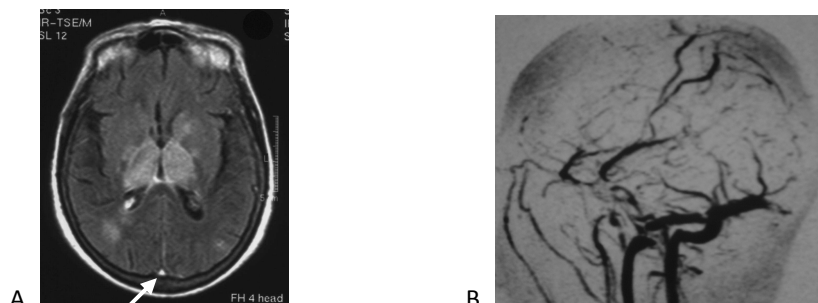


Figura 8. Trombose extensa do seio longitudinal superior e sistema venoso profundo diagnosticado por RM. A. Sequência T1- flair revela hiperintensidades bitalâmicas correspondentes a enfartes venosos, e hiperintensidade no seio longitudinal superior (seta), correspondendo a um trombo. B. Veno-RM revela ausência de fluxo no seio longitudinal superior, seio recto e veias cerebrais internas



As séries mais recentes de doentes com TVC incluíram predominantemente casos em que o diagnóstico foi confirmado por RM, e cada vez menos por angiografia cerebral.

Mais recentemente, foi desenvolvida a técnica de angiografia através da tomografia computadorizada, que permite obter imagens da circulação venosa cerebral através de injeção de contraste iodado em veia periférica.^{39,40} (Figuras 9 e 10)

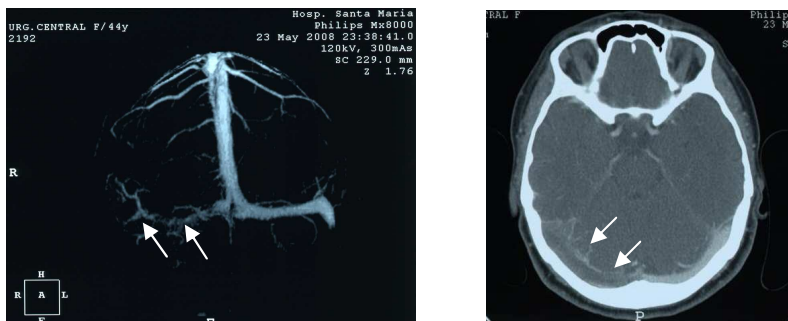
Figura 9. Angio-TAC de um caso de trombose do seio longitudinal superior. Ausência de visualização de fluxo de parte do trajecto do seio longitudinal superior e da tórcula



A maior facilidade em estabelecer o diagnóstico de TVC, permitiu definir o seu largo espectro de apresentação clínica, que afecta predominantemente doentes jovens e do género feminino. Foram descritos diversos quadros clínicos: síndrome de hipertensão intracraniana isolada,⁴¹ cefaleias isoladas,⁴² cefaleia súbita mimetizando hemorragia meníngea,⁴³ cefaleia simulando enxaqueca com aura,⁴⁴ parésias isoladas de nervos

cranianos,⁴⁵ quadros sugestivos de acidente isquêmico transitório,⁴⁶ sinais focais, convulsões, encefalopatia ou coma.⁴⁷

Figura 10. Angio-TAC em doente com trombose do seio lateral direito. Documenta-se a ausência da opacificação deste seio com o contraste (setas)



Ao longo do tempo foi-se constatando que existe grande variabilidade do prognóstico da trombose venosa cerebral. Ao contrário da impressão original de que é uma doença grave e quase sempre fatal, as séries recentes mostraram que é uma doença com bom prognóstico a curto e longo prazo, e apenas cerca de um quarto dos doentes tem mau prognóstico.⁴⁸⁻⁵⁰

Paralelamente ao melhor conhecimento das manifestações clínicas, dos meios de diagnóstico, e do prognóstico, foram sendo identificadas várias doenças e factores de risco associadas às TVC: neoplasias, infecções, anemia, puerpério, fármacos, traumatismos, trombofilias congénitas e adquiridas. Avanços recentes no estudo de genética molecular permitiram identificar polimorfismos genéticos que se associam a um risco aumentado de TVC.^{51,52}

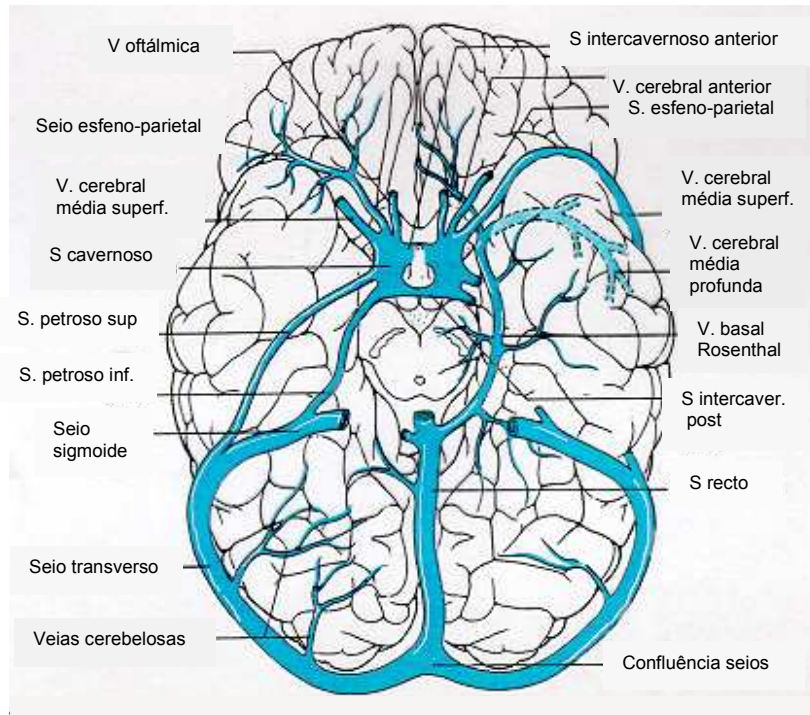
A TVC é uma doença potencialmente tratável, mas apenas foram efectuados dois ensaios aleatorizados, testando a anticoagulação na fase aguda.^{53,54} As decisões terapêuticas actuais baseiam-se nos resultados destes ensaios, em estudos de observação e na opinião de peritos. Na prática, existe grande variabilidade no tratamento de doentes com TVC.

1.2. O lado venoso do cérebro

As veias e seios durais contêm cerca de 70% do volume sanguíneo cerebral. O sangue do encéfalo é drenado por veias cerebrais, organizadas num sistema venoso superficial e

A maior parte do sangue venoso cerebral dirige-se posteriormente, do seio longitudinal superior ou do seio recto, através dos seios laterais para as veias jugulares internas. Uma pequena proporção é drenada através do seio cavernoso.

Figura 12. Distribuição anatómica de veias e seios durais em vista axial



Existem numerosas variações anatómicas dos seios durais. As mais importantes são: atresia da porção anterior do seio longitudinal superior, duplicação do seio longitudinal superior sobretudo na sua porção posterior; assimetria do seio lateral, aplasia ou hipoplasia da sua parte proximal, designada seio transverso; o seio recto pode terminar na tórula, no seio transverso direito ou esquerdo ou ambos.

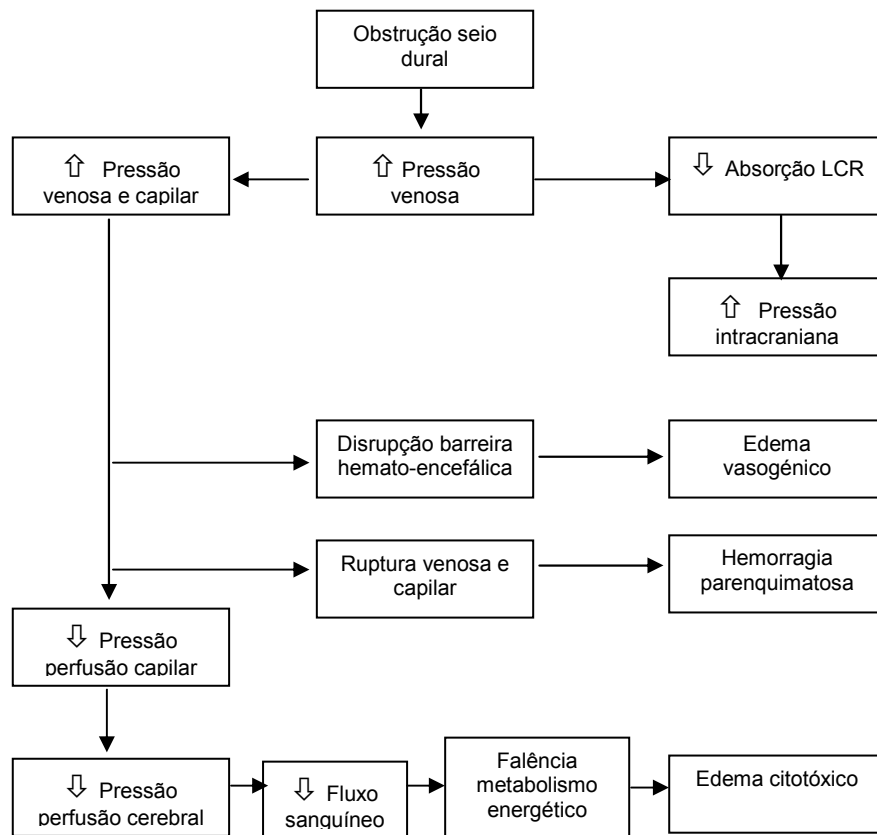
O conhecimento das variações anatómicas que afectam as veias cerebrais e seios durais é necessário para a compreensão da patogénese, características clínicas e diagnóstico da TVC.

1.3. Patogénese

A patogénese da TVC continua pouco conhecida devido à variabilidade anatômica do sistema venoso, e à escassez de investigação experimental em modelos animais.⁵⁵ A ressonância magnética de perfusão e difusão trouxe informação adicional sobre a patofisiologia da TVC.⁵⁶⁻⁵⁸

Existem pelo menos dois mecanismos diferentes que contribuem para as características clínicas da TVC: 1) Oclusão de veias cerebrais ou seios dural, que conduzem a lesões ou disfunção do parênquima cerebral; 2) Oclusão de seios dural, que resultam na perturbação de absorção do líquido céfalo-raquidiano (LCR) e aumento da pressão intracraniana. (Figura 13)

Figura 13. Mecanismos fisiopatológicos que podem ocorrer após obstrução de seio dural



1. A obstrução das veias ou seios durais condicionam aumento da pressão venosa a montante, diminuição da pressão de perfusão capilar e aumento do volume sanguíneo cerebral. A dilatação das veias cerebrais e o recrutamento das vias colaterais assumem um papel essencial nas fases iniciais da TVC, e podem compensar as alterações da pressão venosa. No entanto, este modo de compensação pode ser insuficiente, e o aumento da pressão venosa e capilar pode provocar disrupção da barreira hematoencefálica, causando edema vasogénico, com saída de plasma para o espaço intersticial. Se a pressão venosa continuar a aumentar, podem ocorrer lesões do parênquima cerebral, que podem ser pequenas e evanescentes, ou edema cerebral extenso e hemorragias venosas por ruptura venosa ou capilar.

O aumento de pressão venosa pode ter ainda como consequência, o aumento da pressão intravascular e consequente redução da pressão de perfusão cerebral, resultando na diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e falência do metabolismo energético com entrada de água para o espaço intracelular por falência da bomba Na⁺-K⁺, e subsequente edema citotóxico.⁵⁹

A ressonância magnética cerebral, com estudo de difusão e perfusão, confirmou a existência destes dois tipos de edema cerebral em doentes com TVC: vasogénico e citotóxico.^{56, 58,60,61}

2. A outra perturbação subjacente ao quadro clínico da TVC relaciona-se com a dificuldade de reabsorção do LCR. A absorção do LCR ocorre nas granulações aracnóideas e é subsequentemente drenado para o seio longitudinal superior. A trombose dos seios durais conduz a um aumento da pressão venosa, diminuição da absorção do LCR e consequente aumento da pressão intracraniana. O aumento da pressão intracraniana é mais frequente quando o seio longitudinal superior está ocluído, mas pode também desenvolver-se em casos de trombose do seio lateral ou da veia jugular, por produção de hipertensão venosa a montante, no seio longitudinal superior.

1.4. Limitações dos estudos anteriores e áreas de incerteza

As formas de apresentação clínica e o prognóstico a curto prazo da TVC foram estabelecidos a partir de séries pequenas de doentes e de centros seleccionados. A origem destas séries pode ocasionar enviesamentos de inclusão e de selecção, e os seus resultados não são generalizáveis a outros centros.

Existe pouca informação sobre o prognóstico a longo prazo das TVC, sobre a recuperação funcional, o risco de recorrência de fenómenos trombóticos, de epilepsia, de alterações visuais ou cefaleias. Os dados existentes resultam de seguimento de doentes em séries pequenas prospectivas ou retrospectivas.^{62,63} Não é bem conhecido o prognóstico a

longo prazo das formas de apresentação de TVC consideradas benignas, como é o caso da hipertensão intracraniana isolada.

Embora o prognóstico da TVC seja por muitos considerado imprevisível, alguns estudos têm procurado identificar variáveis que possam ajudar a prever o prognóstico. Os modelos de prognóstico identificados até ao momento são pouco robustos, limitados pela pequena dimensão das amostras, e não validados noutras coortes de doentes com TVC.⁶³⁻⁶⁵

As causas ou factores de risco de trombozes venosas cerebrais têm sido descritos em algumas séries de doentes, mas a variação da distribuição dos factores de risco em diferentes regiões geográficas não foi previamente analisada. Embora esteja a ser dado maior relevo ao papel de certas situações genéticas protrombóticas na origem de trombozes venosas, a contribuição de algumas mutações protrombóticas na TVC não é tão conhecida como noutros territórios venosos.⁵¹⁻⁵²

Para efectuar o diagnóstico de TVC é necessário recorrer a exames auxiliares de diagnóstico que nem sempre estão imediatamente acessíveis, e que têm elevado custo. Será importante dispor de um exame auxiliar rápido para fazer o rastreio dos casos de TVC. O Doppler transcraniano (DTC) foi uma técnica sugerida como podendo contribuir para o diagnóstico de TVC.⁶⁶ É um exame acessível, não invasivo e que envolve muito menor custo do que a Ressonância Magnética ou a Angio-TAC. Embora o DTC convencional ou o DTC codificado a cores permita avaliar e medir as velocidades de fluxo venoso em várias veias cerebrais, existe pouca informação sobre a sua utilidade no diagnóstico de TVC. É um método atractivo para conhecer de uma forma dinâmica a fisiopatologia do sistema venoso.

Existe incerteza em relação ao tratamento das TVC. Para além do benefício dos anticoagulantes demonstrado em ensaios aleatorizados, não existem outras áreas de intervenção terapêutica estudadas. Em alguns centros, dotados de alta tecnologia, alguns doentes são tratados com procedimentos endovasculares, mediante a introdução de trombolíticos nos seios durais ocluídos.⁶⁷⁻⁶⁹ A eficácia deste tratamento, potencialmente benéfico mas também perigoso, não está estabelecida. O uso de corticosteróides tem sido defendido por uns e rejeitado por outros, não sendo claro se pode ou não ser útil.

1.5. Objectivos

A hipótese global deste trabalho é que é possível prever o prognóstico de uma doença rara, normalmente considerada imprevisível, mediante estudo e análise de uma coorte multicêntrica e multinacional de doentes com TVC.

Na sequência da identificação de várias áreas de incerteza enunciadas previamente, e das limitações dos vários estudos anteriores, colocaram-se as seguintes questões que serão o objecto de estudo desta monografia:

- Quais são as características clínicas, o prognóstico a curto e a longo prazo de uma coorte prospectiva de doentes com TVC? (**Capítulo 2**)
- Será possível prever o prognóstico dos doentes com TVC a longo prazo? (**Capítulo 3**)
- Qual é a evolução dos doentes com TVC durante o internamento? É possível prever o agravamento neurológico ou a morte? (**Capítulo 4**)
- Qual é o prognóstico a curto e a longo prazo dos casos de TVC que se apresentam com o síndrome de hipertensão intracraniana benigna? (**Capítulo 5**)
- Existirá variabilidade geográfica na distribuição de factores de risco? Qual o papel de mutações protrombóticas no risco de TVC? (**Capítulo 6**)
- O Doppler transcraniano pode ser útil para o estudo das TVC? (**Capítulo 7**)
- Qual é a evidência actual para o tratamento da TVC? (**Capítulo 8**)

No decurso dos vários temas que se vão desenvolver, o objectivo é melhorar a evidência em relação ao conhecimentos prévio.

Para isso adoptaram-se metodologias diversas, apropriadas para cada uma das questões: 1) Utilizou-se um estudo de coorte prospectivo de doentes com TVC; 2) Aplicou-se a metodologia de revisões sistemáticas para colectar o máximo de informação disponível sobre alguns tópicos desta doença; 3) Efectuaram-se estudos de tipo caso-controlo e de séries de casos; 4) Recorreu-se a uma técnica auxiliar de diagnóstico, o Doppler transcraniano, para estudar o sistema venoso cerebral.

A descrição da metodologia será efectuada nos capítulos respectivos.

Referências

1. Garcin R, Pestel M. Thrombophlébites cérébrales. Paris, Masson et Cie, 1949.
2. Kalbag RM, Woolf AL. Cerebral Venous Thrombosis Vol. 1. Oxford University Press, London, 1967.
3. Ribes F. Des recherches faites sur la phlébite. *Rév Méd* 1825; 3:5-41 (citado em ref 2)
4. Abercrombie J. Pathological and Practical Researches on Diseases of the Brain and Spinal Cord 1828;pp 83-5. Edinburgh. (citado em ref 2)
5. Parrot J. Étude sur l'hémorragie encéphalique chez le nouveau-né. *Arch de Toxicologie* 1875. (citado em ref 1)
6. Hutinel. Contribution à l'étude des troubles de la circulation veineuse chez l'enfant et en particulier le nouveau-né. Thèse de Paris 1877. (citado em ref 1)
7. Hösslin von R. Die Schwangerschaftslähmungen der Mütter. *Arch. Für Psychiatrie* 1905; 40:p.445. (citado em ref 1)
8. Goodal EW. Thrombose de la veine de Galien et du sinus droit. Société Clinique de Londres in *Bulletin Médical* 1897 ; p.379. (citado em ref 1)
9. Coopland. Discussion cas de Goodal (loc. cit.). (citado em ref 1)
10. Claude H. La phlébite des veines cérébrales. *Revue de Médecine* 1911; p.761. (citado em ref 1)
11. Cobb S, Hubbard J P. Cerebral hemorrhage from venous and capillary stasis. *The American Journal of the Medical Sciences* 1929;178:p. 693.(citado em ref 1)
12. Barré J A , Greiner. Étude clinique et anatomique d'un cas de thrombophlébite cérébrale partielle puerpérale. *Revue Neurologique* 1932; t.2 : p. 361.(citado em ref 1)
13. Symonds C.P. Otitic Hydrocephalus. *Brain* 1931; 54, part. I: p. 55-72.
14. Purdon Martin J, Sheehan HL. Primary thrombosis of cerebral veins following childbirth. *British Medical Journal* 1941;(8 mars), vol 1: p. 349. (citado em ref 1)
15. Symonds C.P. Hydrocephalic and focal cerebral symptoms in relation to thrombophlebitis of the dural sinus and cerebral veins. *Brain* 1937;60,part 4: p.531.
16. Dowmann CE. Thrombosis of the Rolandic vein. *Arch Of Neurol And Psych* 1926;15: p. 111. (citado em ref 1)
17. Guillaume MJ. Épilepsie Jacksonienne suivie d'hémiplégie. Coma. Œdème de l'hémisphère correspondant. Thrombose de la Veine Rolandique. Phlébectomie. Guérison. *Revue Neurologique* 1943 ;(février):p.41. (citado em ref 1)
18. Dandy W.E, Blackfan K.D. Internal hydrocephalus; an experimental, clinical and pathological study. *Amer J Dis* 1914;Child 8:406-82. (citado em ref 2)
19. Dandy W.E. Intracranial pressure without tumor; diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1937;106:492-513. (citado em ref 2)
20. Schlesinger B. The venous drainage of the Brain, with special reference to the Galenic System. *Brain* 1939;62 part 3 :p. 274. (citado em ref 1)
21. Moniz E. Phlébographie Cérébral. In Masson. et Cie, Editeurs. *L'Angiographie Cérébrale. Ses applications et résultats en anatomie, physiologie et clinique.* Paris, 1934.
22. Kraysenbühl H. Cerebral venous thrombosis; diagnostic value of cerebral angiography. *Schweiz. Arch Neurol Psychiat* 1954;74 :261-87. (citado em ref 2)
23. Kraysenbühl HA. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg* 1967 ;14:1-24.
24. Barnett HJM, Hyland HH. Noninfective intracranial venous thrombosis. *Brain* 1953,76:36.
25. Buonanno F, Moody DM, Ball MR, Laster DW. Computed cranial tomographic findings in cerebral sino-venous occlusion. *J Comput Ass Tomog* 1978;2:281-290.
26. Ford K, Sarwar M. Computed tomography of dural sinus thrombosis. *AJNR* 1981;2:539.
27. Rao KCVG, Knipp HC, Wagner EJ. CT findings in cerebral sinus and venous thrombosis. *Radiology* 1981; 40:391- 398.

28. Patronas NJ, Duda EE, Mirfakhraee M, Wollmann RL. Superior sagittal sinus thrombosis diagnosed by computed tomography. *Surg Neurol* 1981;15:11–14.
29. Buonanno F, Moody DM, Ball MR. CT scan findings in cerebral sinovenous occlusion. *Neurology* 1982;12:288- 292.
30. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, Sarwar M, Hunter S. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology* 1987;162:779- 785.
31. Anderson SC, Shah CP, Murthag FR. Congested deep subcortical veins as a sign of dural venous thrombosis: MR and CT correlations. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:1059.
32. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis-a review of 38 cases. *Stroke* 1985;16:199-213.
33. McMurdo SK, Brant-Zawadzki M, Bradley WG, Chang GY, Berg BO. Dural sinus thrombosis: study using intermediate field strength MR imaging. *Radiology* 1986; 161: 83-86.
34. Thron A, Wessel K, Linden D, Schroth G, Dichgans A. Superior sagittal sinus thrombosis: neuroradiological evaluation and clinical findings. *J Neuroradiol* 1986; 233: 283.
35. Dormont D, Anxionnat R, Evrard S, Louaille C, Chiras J, Marsault C. MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol* 1994;21:81-99.
36. Cakmak, S, Hermier, M, Montavont, A, et al. T2*-weighted MRI in cortical venous thrombosis. *Neurology* 2004; 63:1698.
37. Selim, M, Fink, J, Linfante, I, et al. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2002; 59:1021.
38. Fellner FA, Fellner C, Aichner FT, Mölzer G. Importance of T2*-weighted gradient-echo MRI for diagnosis of cortical vein thrombosis. *Eur J Neurol* 2005;56:235-239.
39. Casey, SO, Alberico, RA, Patel, M, et al. Cerebral CT venography. *Radiology* 1996;198:163.
40. Majoie, CB, van Straten, M, Venema, HW, den Heeten, GJ. Multisection CT venography of the dural sinuses and cerebral veins by using matched mask bone elimination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:787.
41. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999;53:1537–42.
42. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neur Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1084-1087.
43. Sztajzel R, Coeytaux A, Dehdashti AR, et al. Subarachnoid hemorrhage: a rare presentation of cerebral venous thrombosis. *Headache* 2001;41:889-891.
44. Martins IP, Sá J, Pereira RC, Gomes LB. Cerebral venous thrombosis – May mimic migraine with aura. *Headache* 2001;Q 12:121-124.
45. Kuehnen J, Schwartz A, Neff W, Hennerici M. Cranial nerve syndrome in thrombosis of the transverse/sigmoid sinuses. *Brain* 1998;121(Pt 2):381-388.
46. Ferro JM, Falcão F, Melo TP, Campos JG. Dural sinus thrombosis mimicking "capsular warning syndrome". *J Neurol* 2000;247:802-803.
47. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997.
48. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurologic Clinics* 1992;10:87-111.
49. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium; review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880–4.
50. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaboration Study Group (VENOPORT). Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-182.
51. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM et al. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998;316:589-92.

52. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-1797.
53. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
54. de Bruijn SF, Stam J, CVST study group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.
55. Schaller B, Graf R. Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:179-188.
56. Corvol JC, Oppenheim C, Manai R, Logak M, Dormont D, Samson Y, Marsault C, Rancurel G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:2649-2652.
57. Lövblad KO, Bassetti C, Schneider J, Guzman R, El-Koussy M, Remonda L, Schroth G. Diffusion-weighted MR in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:169-176.
58. Yoshikawa T, Abe O, Tsuchiya K, Okubo T, Tobe K, Masumoto T, Hayashi N, Mori H, Yamada H, Aoki S, Ohtomo K. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis. *Neuroradiology* 2002;44:481-488.
59. Gotoh M, Ohmoto T, Kuyama H. Experimental study of venous circulatory disturbance by dural sinus occlusion. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;124:120-126.
60. Rother J, Waggie K, van Bruggen N, de Crespigny AJ, Moseley ME. Experimental cerebral venous thrombosis: evaluation using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1353-61.
61. Chu K, Kang DW, Yoon BW et al. Diffusion-weighted MR in cerebral venous thrombosis. *Arch Neurol* 2001;58:1569-76.
62. Preter M, Tzourio CH, Ameri A et al. Long term prognosis in cerebral venous thrombosis: a follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996;27: 243-6.
63. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (VENOPORT). Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the VENOPORT Study. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:272-278.
64. de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:105-108.
65. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit JY, Mackowiak-Cordoliani MA, Girot M, Bertheloot D, Henon H, Lucas C, Leclerc X, Fourrier F, Pruvo JP, Leys D. Cerebral venous thrombosis: 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003;250:29-35.
66. Valdueza JM, Schultz M, Harms L, Einhäupl KM. Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis: report of two cases. *Stroke* 1995; 26:1196-1199.
67. Horowitz M, Purdy P, Unwin H et al. Treatment of dural sinus thrombosis using elective catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38:58-67.
68. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of Alteplase. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:369-645.
69. Frey JL, Muro GJ, Mcdougall CG et al. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombus rtPA and Intravenous heparin. *Stroke* 1999;30:489-94.

CAPÍTULO 2.

“International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” – Uma série prospectiva de trombozes venosas cerebrais

2.1. Porquê mais um estudo de coorte de trombozes venosas cerebrais? Organização e metodologia do ISCVT

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença rara. Uma das dificuldades na investigação de doenças raras é reunir uma amostra adequada de doentes num curto espaço de tempo. Estudos anteriores mostraram que cerca de 20% dos doentes com TVC têm mau prognóstico.¹⁻³ No entanto, esses estudos possuem várias limitações: a sua origem pode ter determinado viés de selecção, as séries de doentes não são representativas das populações com TVC, o prognóstico a longo prazo foi apenas apresentado em amostras pequenas, e as análises preditoras do prognóstico não são adequadas devido à pequena dimensão das séries.

Justificou-se, por isso, realizar-se um novo estudo para poder responder adequadamente a questões que persistem sobre o curso clínico e prognóstico da TVC.

Com base no prognóstico relatado em séries anteriores, calculou-se ser necessário colectar, no mínimo, 500 doentes para conferir validade estatística ao estudo. Esta dimensão de amostra, permitirá efectuar análises multivariadas e desenvolver modelos de prognóstico incluindo 7 a 10 variáveis preditoras (1 variável para cada 10 eventos esperados).^{4,5} Para além da validade estatística, considerou-se que este estudo deveria ter validade externa, para permitir generalizar os resultados a outros doentes com TVC observados noutros contextos ou locais. Por isso, decidiu incluir-se doentes provenientes de vários tipos de hospitais e de várias regiões geográficas, para obter uma série de casos de TVC representativa da população de doentes com TVC.

Foram estas as razões que conduziram à organização de um estudo envolvendo a participação de múltiplos centros de vários países. Este estudo foi designado “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT). Descrevemos abaixo as principais características relacionadas com a sua organização e metodologia.

ISCVT - Tipo de estudo

O ISCVT é um estudo de coorte prospectivo, de observação, multinacional, multicêntrico, que incluiu consecutivamente doentes com mais de 15 anos. Foram considerados apenas os casos com TVC sintomática.

ISCVT - Organização e implementação

A Comissão Científica do ISCVT é constituída por: Prof. Doutor José Manuel Ferro (Lisboa), Prof. Doutor Jan Stam (Amsterdão), Prof. Doutora Marie-Germaine Bousser (Paris) e Dr. Fernando Barinagarrementeria (México).

O Centro Coordenador (Prof. Doutor José Manuel Ferro, Dra. Patrícia Canhão) e Secretariado (Maria Jesus Jordão no início, e Marisa Costa posteriormente) localizou-se em Lisboa, no Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria.

A Comissão Científica nomeou Coordenadores Nacionais nos principais países da Comunidade Europeia, América Central e do Sul para divulgar o estudo e recrutar centros. Convidaram-se potenciais colaboradores com interesse nesta patologia, identificados pelo Centro Coordenador, através de uma pesquisa na Medline de trabalhos publicados na área da TVC no período desde 1995 até ao início do estudo (1998).

O Centro Coordenador divulgou o ISCVT criando uma página na Internet (www.iscvt.com), que permitia a adesão de novos centros, mesmo após o seu início.

Todos os participantes se comprometeram a incluir doentes consecutivos com TVC diagnosticados nas suas instituições e a realizar pelo menos uma observação de seguimento 6 meses depois da TVC. A maioria dos investigadores foram neurologistas. Para se identificarem todos os doentes com TVC em cada Centro, solicitou-se que cada investigador divulgasse o estudo no seu hospital, e procurasse doentes nos serviços de Urgência, Imagiologia, Cuidados Intensivos e outros departamentos do hospital.

O ISCVT obteve aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

O estudo obteve financiamento da Fundação para a Ciência e Tecnologia, projecto PRAXIS C/SAU/10248/1998.

Instrumentos de notação

O Centro Coordenador elaborou os instrumentos de notação, que foram comentados e complementados pelos membros da Comissão Científica, e distribuídos pelos vários Centros participantes.

Os dados de inclusão e de seguimento foram enviados ao Centro Coordenador por “fax”, correio convencional ou correio electrónico, onde se procedeu à sua cópia e arquivo. Os dados foram introduzidos em base de dados (programa SPSS 11.0 para Windows) no Centro Coordenador (PC). Perante inconsistência de dados, enviaram-se mensagens aos investigadores solicitando clarificação ou correcção das informações. De forma a minimizar a falta de informação, foi solicitado o preenchimento dos formulários incompletos.

O Centro Coordenador programou as visitas de seguimento (aos 6 meses, 12 meses e a partir daí anualmente) para todos os doentes, mediante aviso prévio aos investigadores.

No final de seguimento a base de dados foi validada por dois investigadores (PC, JMF), por revisão de todos os casos introduzidos.

Dados registados no formulário de inclusão (Apêndice 1)

Os seguintes dados foram registados para cada doente: idade, género, etnia; datas de início de sintomas, de internamento, de confirmação de diagnóstico (considerado o dia zero); sintomas e sinais desde o início até ao diagnóstico; pontuação na escala de coma de Glasgow na admissão; existência e dimensão de lesões parenquimatosas cerebrais, de acordo com os resultados de tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM) na admissão; localização das oclusões dos seios durais ou veias cerebrais.

Registou-se o modo de instalação dos sintomas: agudo, subagudo e crónico.⁶ Foi anexa uma lista de potenciais factores de risco para orientar os investigadores na pesquisa etiológica. Recomendou-se a realização de punção lombar (excepto quando contraindicada) e o rastreio de trombofilia (proteína C, S e antitrombina III, anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina, factor V de Leiden e mutação G20210A do gene da protrombina). Considerou-se a existência de precipitante mecânico associado à instalação de trombose venosa cerebral (por exemplo traumatismo crânio-encefálico, punção lombar, catéter jugular) se este tinha ocorrido num tempo inferior a um mês até à instalação da TVC.

Os tratamentos foram prescritos de acordo com a decisão do médico assistente, e registados sistematicamente.

Foi descrito o tipo de agravamento neurológico, os resultados de exames de neuroimagem após o diagnóstico e o estado funcional na alta, avaliado pela escala de Rankin modificada (mR).⁷

Dados registados nos formulários de seguimento (Apêndice 2)

Registou-se a forma de seguimento dos doentes, e sugeriu-se que este fosse efectuado preferencialmente por observação directa pelos investigadores locais. Alternativamente, o seguimento foi realizado mediante contacto telefónico ou entrevista com médico assistente. Para os doentes com seguimento telefónico, a escala de Rankin foi avaliada por três questões previamente validadas.⁸ Para os doentes perdidos no seguimento, o estado neurológico na data da alta hospitalar foi considerado como o último seguimento.

Registou-se, na avaliação de seguimento, a seguinte informação: incapacidade funcional, de acordo com a escala de Rankin modificada; morte; causa de morte; recorrência de

TVC; ocorrência de outros eventos trombóticos; convulsões; cefaleias intensas requerendo repouso ou hospitalização; defeito da acuidade visual; gravidez, aborto; terapêutica antitrombótica e outros tratamentos efectuados; identificação de outras etiologias para a TVC.

ISCVT - Definições fornecidas aos investigadores para preenchimento dos formulários

Diagnóstico de TVC

Em todos os doentes o diagnóstico de TVC teve que ser obrigatoriamente confirmado por um dos seguintes meios auxiliares: angiografia clássica, angio-TAC, ressonância magnética cerebral com ou sem angio-RM, cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios estabelecidos.⁶

Formas de instalação de TVC

Aguda, se o tempo decorrido desde o início dos sintomas até ao diagnóstico foi inferior a 48 horas; subaguda, se > 48 h e < 30 dias; e crónica, se superior a 30 dias.⁶

Alteração do estado mental

Perturbação cognitiva caracterizada por defeito das funções executivas (síndrome do lobo frontal), delirium ou alterações agudas do comportamento ou da personalidade.

Recorrência de TVC

Aparecimento de novos sintomas neurológicos com demonstração de novos trombos venosos cerebrais e/ou novos seios/veias ocluídos em imagem de RM cerebral ou angio-RM.

ISCVT - Outras definições

Síndromas clínicos

Os síndromas clínicos foram dicotomizados em síndrome de hipertensão intracraniana isolada e outros síndromas de apresentação. Definiu-se quadro de síndrome de hipertensão intracraniana isolada como qualquer combinação de cefaleias, vômitos ou estase papilar, com ou sem diminuição da acuidade visual, ou paralisia de VI nervo craniano, sem outros sinais ou sintomas neurológicos.

Prognóstico funcional

O prognóstico funcional foi classificado de acordo com a escala de Rankin modificada: recuperação completa, se pontuações 0 ou 1 (mR<2); recuperação incompleta mas independência, se pontuação 2; dependência, se mR 3, 4 ou 5; morte (mR 6).

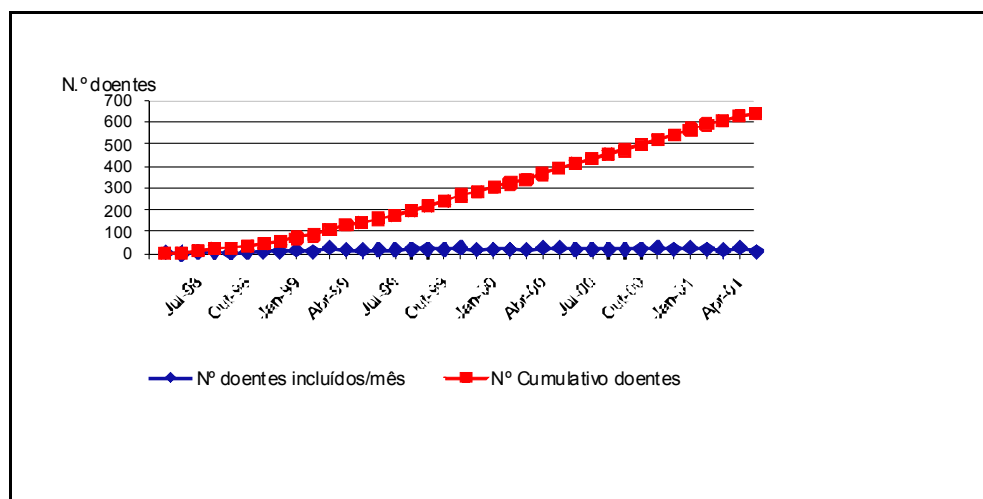
Defeito grave da acuidade visual: presença de acuidade visual $<4/10$ quantificada com escala optométrica.

ISCVT - Ritmo de inclusão de doentes

A inclusão de doentes iniciou-se em Maio de 1998 e terminou em Maio de 2001. Participaram 89 centros, de 21 países (Apêndice 3). Foram enviados 644 formulários de doentes ao Centro Coordenador, e incluídos 624 doentes com TVC sintomática. As razões de não inclusão de 20 doentes foram: ausência de confirmação de TVC pelos métodos de diagnóstico recomendados, erro de diagnóstico, doentes com menos de 15 anos, ou TVC assintomática, encontrada por acaso.

O ritmo de inclusão dos doentes desde o início do estudo foi bastante regular (**figura 1**). Os doentes foram seguidos desde o diagnóstico de TVC até 31 de Dezembro de 2002.

Figura 1. Recrutamento de doentes com trombose venosa cerebral ao longo do período de inclusão



Regularmente, o Centro Coordenador enviou “*News Letters*” aos investigadores, para os manter informados do recrutamento dos doentes, das dificuldades encontradas no preenchimento dos formulários, dos erros mais frequentes, das respostas a questões que eram enviadas, e outras informações pertinentes para manter um grau elevado de motivação e participação no ISCVT (exemplo de uma “*news letter*” no apêndice 4).

Referências

1. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurologic Clinics* 1992;10:87-111.
2. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium; review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-4.
3. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaboration Study Group (VENOPORT). Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-182.
4. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1503-1510.
5. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A stimulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379.
6. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997;33:27-29.
7. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20:828.
8. Candelise L, Pinardi G, Aritzu E, Musicco M. Telephone interview for stroke outcome assessment. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:341-343.

2.2. Prognóstico a curto e a longo prazo das trombozes venosas cerebrais – Resultados do ISCVT

Parte dos dados deste capítulo são extraídos da publicação:

Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F; for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004;35:664-70.

Resumo

Introdução

A história natural e o prognóstico a longo prazo das trombozes venosas cerebrais (TVC) não foram estudados adequadamente em séries prospectivas. O objectivo deste estudo é descrever o curso clínico e o prognóstico a longo prazo de uma série de doentes com TVC.

Método

Efectuou-se um estudo de observação prospectivo multicêntrico e multinacional, com período de inclusão de casos de TVC entre Maio de 1998 e Maio de 2001. Os doentes foram avaliados aos 6 meses, e em seguida anualmente. Registaram-se as características clínicas dos doentes, o prognóstico funcional agudo e a longo prazo, e as complicações relatadas durante o seguimento.

Resultados

Foram incluídos 624 doentes, 465 (74.5%) do género feminino, com idade mediana de 37 anos. Identificou-se mais do que um factor de risco em 56% dos doentes. Em 12.5% não se identificou nenhum factor de risco. A maioria dos doentes (83.3%) foi tratada com anticoagulação. A fatalidade aos 30 dias foi 3.4%. Não foi possível efectuar avaliação de seguimento após a altura da alta em 8 doentes (1.3%). No último seguimento (mediana do tempo de seguimento 16 meses), verificou-se recuperação funcional completa em 79% dos doentes; 13.4% morreram ou ficaram dependentes. As complicações mais frequentes durante o seguimento foram cefaleias intensas (14.1%), convulsões (10.6%) e eventos trombóticos recorrentes (6.5%).

Conclusões

O prognóstico das TVC foi melhor do que o descrito previamente. Apenas 13% dos doentes teve mau prognóstico a longo prazo. As complicações que devem ser monitorizadas durante o seguimento são cefaleias, convulsões, recorrência de eventos trombóticos e alterações visuais.

Abstract

Background

The natural history and long-term prognosis of cerebral venous thrombosis (CVT) have not been examined in previous adequately powered prospective studies. We aimed to describe the clinical course and long-term prognosis in a large series of CVT patients.

Methods

We performed a multinational prospective observational study, between May 1998 and May 2001. Patients were followed up at 6 months and yearly thereafter. We described clinical characteristics of patients, functional outcome at discharge and during follow-up, and complications during follow-up.

Results

In the ISCVT, 624 patients were included, 465 (74,5%) females, with median age of 37 years. More than one risk factor was identified in 56% of the patients. No risk factor was found in 12,5%. Most of the patients (83,3%) were treated with anticoagulation. Thirty-day fatality was 3,4%. Eight patients (1.3%) were lost to follow-up. After a median time of 16 months of follow-up, 79% of patients had completely recovered, and 13.4% were dead or dependent. Severe headaches (14.1%), seizures (10.6%) and thrombotic events (6.5%) were the most frequent long-term complications.

Conclusions

The prognosis of CVT was better than previously reported, with only 13% of patients dead or dependent at the end of the follow-up. Severe headaches, seizures, thrombotic events, and visual loss may occur and should be screened for during the follow-up.

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) é um tipo de acidente vascular cerebral pouco comum, afectando com frequência indivíduos jovens. A evolução clínica é diferente da de outros tipos de acidentes vasculares cerebrais, e nem sempre coincidente nas diferentes publicações.¹ Os poucos dados que existem sobre a história natural e prognóstico desta doença, são provenientes de estudos realizados em centros únicos ou múltiplos centros de apenas um país, e incluíram um pequeno número de doentes.²⁻⁷

Apesar do prognóstico ser melhor do que descrito nos estudos mais antigos,⁸ a TVC pode causar morte ou morbilidade. O “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT), estudo multinacional e multicêntrico, foi desenhado para obter uma série prospectiva com grande número de doentes, e estudar a sua apresentação clínica, prognóstico e factores de prognóstico.

Este capítulo tem como objectivos apresentar dados descritivos das manifestações clínicas, factores de risco, tratamentos, prognóstico funcional agudo e a longo prazo, e complicações durante o seguimento dos doentes incluídos no ISCVT.

Métodos

População

Este estudo incidiu em doentes com TVC incluídos no ISCVT, estudo prospectivo de observação, multinacional e multicêntrico. Foram incluídos 624 doentes consecutivos, com mais de 15 anos, com TVC sintomática, entre Maio de 1998 e Maio de 2001. O diagnóstico de TVC foi confirmado por angiografia cerebral, ressonância magnética cerebral combinada com veno-RM, angio-TAC, por cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios de diagnóstico estabelecidos.¹

Dados colectados nos formulários de inclusão e seguimento

Para o presente capítulo usou-se a seguinte informação dos formulários de inclusão dos doentes: dados demográficos; datas de início de sintomas, da admissão hospitalar e do diagnóstico de TVC; forma de instalação da doença (aguda, subaguda ou crónica, consoante o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico <48h, entre 48h e 30 dias, ou > 30 dias);¹ sintomas e sinais clínicos desde o início dos sintomas e o diagnóstico; pontuação na escala de coma de Glasgow na admissão hospitalar (coma, se GCS<9); localização das trombozes venosas ou seio durais; número, tipo (edema, enfarte, hemorragia), dimensão e localização de lesões cerebrais; resultados de punção lombar; factores de risco para a TVC; tratamentos efectuados; prognóstico funcional na alta, de acordo com a escala de Rankin modificada (mR).⁹

Usaram-se os seguintes dados registados nos formulários de seguimento: forma de seguimento, incapacidade de acordo com a escala de Rankin modificada; causas de morte; recorrência de TVC (novos sintomas neurológicos com demonstração de novos trombos venosos cerebrais e/ou novos seios/veias ocluídos em imagem de Ressonância magnética cerebral ou angio-RM); ocorrência de outros eventos trombóticos; convulsões; cefaleias intensas requerendo repouso ou hospitalização; defeito da acuidade visual (considerada grave se $<4/10$ quantificada com escala optométrica); gravidez, aborto; terapêutica antitrombótica e outros tratamentos efectuados.

Prognóstico

O prognóstico funcional foi classificado de acordo com a escala de Rankin modificada:⁹ recuperação completa, se pontuações 0 ou 1 ($mR < 2$); recuperação incompleta mas independência se pontuação 2; dependência, se pontuações 3, 4 ou 5 ($mR > 2$), morte ($mR 6$).

Para os doentes perdidos no seguimento, o estado neurológico na data da alta hospitalar foi considerado como o último seguimento.

Análise estatística

Para a descrição dos dados utilizaram-se frequências, médias, desvio padrão (DP), mediana, quartis.

Para estudar a associação entre variáveis efectuou-se análise bivariada para cada variável dependente com o teste do qui-quadrado (com a correcção de Yates quando necessário) ou o teste exacto de Fisher para variáveis categoriais, e com o teste *t de Student* ou ANOVA para variáveis contínuas. Os dados foram analisados com o programa SPSS 11.0 para Windows. Para cálculo de intervalos de confiança utilizou-se o programa CIA. Usou-se o programa Review Manager (Rev Man) versão 4.1 para avaliar a heterogeneidade entre os resultados de vários estudos sobre o prognóstico das TVC.

Resultados

ISCVT - Características demográficas e clínicas

Oitenta e nove centros, de 21 países, participaram no ISCVT. Foram incluídos 624 doentes. O diagnóstico de TVC foi estabelecido por RM/angio-RM em 443 (71%) doentes, por angiografia intra-arterial em 74 (12%), por angio-TAC em 13 (2%), por múltiplos métodos de imagem em 89 (14%) e por cirurgia ou autópsia em 5 (1%).

A idade média dos doentes foi 39 anos (mediana 37 anos, variando entre 16 e 86 anos), sendo 465 doentes (74.5%) do género feminino.

O modo de início dos sintomas foi agudo em 232 doentes (37.2%), subagudo em 346 (55.5%) e crónico em 45 (7.2%). O tempo mediano desde o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi 4 dias (média=14.5 dias; DP=57.4), e do início dos sintomas até ao diagnóstico 7 dias (média=18.3 dias; DP=59.4).

Os dados demográficos, os sintomas e sinais mais frequentemente apresentados estão detalhados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Características demográficas e clínicas dos doentes com trombose venosa cerebral

		Nº doentes	%
Etnia	Caucasiana	492	79.2
	Negra	31	5
	Asiática	21	3.4
	Hispanica	58	9.3
	Outra	19	3.1
Sintomas e sinais			
	Cefaleias	553	88.8
	Diminuição acuidade visual	82	13.2
	Edema papilar	174	28.3
	Diplopia	84	13.5
	Afasia	119	19.1
	Alteração do estado mental	137	22
	Hemiparésia	232	37.2
	Sinais motores bilaterais	22	3.5
	Convulsão	245	39.3
	Sintomas sensitivos	34	5.4
	Outros sinais corticais	21	3.4
	Náuseas ou vómitos	59	9.5

Para as seguintes variáveis não existia informação (número de doentes): cefaleias (1), etnia (3) acuidade visual (3), edema papilar (10).

Cento e quarenta e três doentes (23%) apresentaram o síndrome de hipertensão intracraniana isolada. Observou-se alteração do estado de consciência em 114 doentes: 31 doentes (5.2%) estavam em coma pela escala de coma de Glasgow (GCS<9) e 83 (13.9%) tinham uma pontuação GCS entre 9 e 13. Alguns sintomas ou sinais mais raros foram: vertigem (10 doentes), acufenos (7 doentes), hipoacúsia (4 doentes), paralisia

facial tipo periférico (1 doente), síndrome de Collet-Sicard (2 doentes), torcicolo (2 doentes), alteração da sensibilidade da face (3 doentes).

ISCVT - Resultados de exames de neuroimagem

Foi frequente a presença de alterações parenquimatosas cerebrais na TAC ou RM, seja por lesões correspondentes a enfartes venosos, edema focal ou generalizado ou enfartes hemorrágicos. (Quadro 2)

Quadro 2. Resultados dos exames de imagem cerebral na admissão hospitalar dos doentes com trombose venosa cerebral

	Nº doentes	%
Lesões parenquimatosas na TAC/RMN	392	62.9
Enfarte cerebral	290	46.5
Hemisfério esquerdo	193	31
Hemisfério direito	172	27.6
Fossa posterior	20	3.2
Hemorragia cerebral	245	39.3
Hemisfério esquerdo	154	24.8
Hemisfério direito	113	18.2
Fossa posterior	10	1.6
Lesões bilaterais parenquimatosas	112	18
Lesões na fossa posterior na TAC/RMN	26	4.2
Seios durais e veias ocluídos		
Seio longitudinal superior	313	62.0
Seio lateral esquerdo	279	44.7
Seio lateral direito	257	41.2
Seio recto	112	18.0
Sistema venoso cerebral profundo	68	10.9
Veias corticais	107	17.1
Veia jugular	74	11.9
Seio cavernoso	8	1.3

Para as seguintes variáveis não existia informação (número de doentes): enfarte (1), oclusão seio recto (1); hemorragia (2), oclusão sistema venoso profundo (2) ou de veias corticais (2).

Em 14 doentes (2,2%) foi descrita a existência de densidades hemáticas no espaço subaracnoideu, e em 6 (1%) a presença de hematoma subdural.

Em 313 casos (50%) existiu oclusão de múltiplos seios venosos. Menos frequentemente identificou-se trombozes isoladas dos seios durais: em 77 doentes (12%) do seio longitudinal superior (SLS), em 45 doentes (7,2%) do seio lateral direito, em 97 (16%) do seio lateral esquerdo, em 3 (0,5%) do seio recto. Em 19 doentes (3%) diagnosticou-se trombose isolada de veia cortical, e em 3 (0,5%) trombose isolada das veias do sistema venoso profundo. Em 9 doentes (1,4%) coexistiu trombose das veias cerebrais profundas e do seio recto.

ISCVT - Resultados de punção lombar

Efectuou-se punção lombar em 224 doentes (36%). Demonstrou-se aumento de pressão de saída de líquido céfalo-raquidiano (LCR) (>200 mm H₂O) em 106 doentes (47.3%). Em 203 doentes foram disponibilizados os resultados do exame citoquímico do LCR: normais em 91 doentes (45%), e com algum tipo de alterações em 112 casos (55%). Em 71 doentes (42.9%) detectou-se aumento de número de células (>5 /cm³), e em 96 doentes (31.7%) existiu elevação das proteínas do LCR (> 45 mg/dl).

Factores de risco de trombose venosa cerebral

Em 388 doentes (55.9 %) identificou-se mais do que um factor de risco para a trombose venosa cerebral. Em 78 doentes (12.5%) não foi identificado nenhum factor de risco. Os factores de risco mais frequentes foram a trombofilia, genética ou adquirida, e o uso de anovulatórios. (**Quadro 3**) Dentro dos factores de risco genéticos, 33 doentes apresentaram défice de proteína S, 20 de proteína C, e 1 de antitrombina III. Detectou-se a presença de Factor V de Leiden em 26 casos e a mutação do gene de protrombina em 39.

Uma vez que a pesquisa de situações protrombóticas pode não ter sido efectuada em todos os centros, enviou-se um inquérito para determinar quais foram os centros que solicitaram o estudo de condições protrombóticas, e quais as análises que eram incluídas nesse rastreio. Pretendeu-se deste modo identificar potencial viés de detecção: a não identificação de factores protrombóticos pode corresponder não à sua ausência, mas a ausência da sua pesquisa. Setenta e cinco por cento dos centros responderam que o estudo protrombótico foi efectuada de forma sistemática a todos os doentes com TVC.

Quadro 3. Factores de risco para trombose venosa cerebral

	Nº doentes	%
Trombofilia	213	34.1
Genética	140	22.4
Adquirida	98	15.7
Anticorpos antifosfolípidos	40	5.9
Síndrome nefrótico	4	0.6
Hiperhomocisteinémia	28	4.5
Neoplasia	46	7.4
SNC	14	2.2
Tumor sólido fora do SNC	20	3.2
Hematológica	18	2.9
Alterações do SNC	12	1.9
Fístula dural	10	1.6
Anomalia venosa desenvolvimento	1	0.2
Malformação artério-venosa	1	0.2
Condição hematológica	75	12
Policitemia, trombocitemia	18	2.8
Anemia	58	9.2
Vasculite	19	3
Lupus eritematoso sistémico	7	1
Doença de Behçet	6	1
Arterite reumatóide	1	0.2
Tromboangeíte obliterante	1	0.2
Não especificada	4	0.6
Outras doenças inflamatórias sistémicas	11	1.8
Doença intestinal inflamatória	10	1.6
Sarcoidose	1	0.2
Outras doenças sistémicas	15	2.4
Doença da tiróide	11	1.7
Gravidez ++	24	6.3
Puerpério ++	53	13.8
Infecção	77	12.3
SNC	13	2.1
ORL	51	8.2
Outra	27	4.3

(cont.)

Quadro 3. Factores de risco para trombose venosa cerebral (cont.)

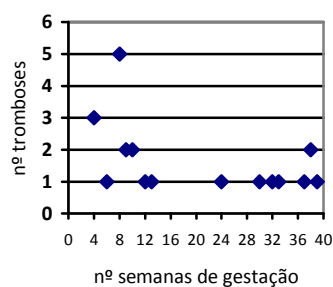
	Nº doentes	%
Precipitantes mecânicos	28	4.5
Punção lombar	12	1.9
Traumatismo crânio-encefálico	7	1.1
Oclusão de catéter jugular	5	0.8
Neurocirurgia	4	0.6
Contraceptivos ++	207	54.3
Outros Fármacos	47	7.5
Terapia hormonal de substituição	27	4.3
Corticóides	10	1.6
Citotóxicos	5	0.8
Outros	5	0.8
Cirurgia	17	2.7
Desidratação	12	1.9

Doentes podem ter mais do que 1 factor de risco. ++ percentagens para as 381 doentes com menos de 50 anos; SNC, sistema nervoso central; ORL, otorrinolaringologia

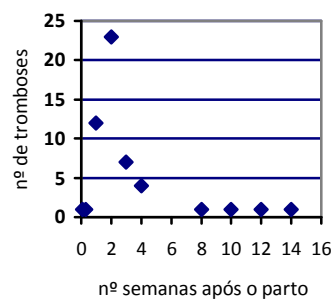
Nas mulheres grávidas, a TVC ocorreu sobretudo em dois momentos no decurso da gravidez (**Figura 1**): nos primeiros três meses e no final da gestação. No puerpério, a maioria das TVC foram diagnosticadas nas duas primeiras semanas após parto.

Figura 1. Distribuição no tempo do número de casos de TVC diagnosticados durante a gestação (A) e no puerpério (B).

A.



B.



ISCVT - Terapêutica (Quadro 4)

A maioria dos doentes (83.3%) foi tratada com heparina não fraccionada endovenosa ou com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em doses terapêuticas. Uma minoria de doentes foi alvo de intervenções terapêuticas mais invasivas: terapêutica trombolítica intradural (13 doentes), colocação de derivações ventriculares externas (4 doentes) ou ventrículo-peritoneais (5 doentes) ou lombo-peritoneais (1), cirurgia de evacuação de hematoma cerebral (5 doentes), craniectomia descompressiva (3 doentes), monitorização de pressão intracraniana (1 doente), cirurgia local (1 doente) e mastoidectomia (2 doentes). Em nenhum caso foi efectuada fenestração do nervo óptico. Outras terapêuticas estão detalhadas no **quadro 4**.

Quadro 4. Terapêuticas efectuadas na fase aguda em doentes com trombose venosa cerebral

	Nº doentes	%
Heparina em dose terapêutica	520	83,3
Heparina endovenosa	401	64,3
HBPM	218	34,9
HBPM em dose profilática	71	11,4
Anticoagulante oral	455	72,9
Heparina e.v + Anticoagulante oral	334	53,5
HBPM terapêutica+Anticoagulante oral	167	26,8
Antiplaquetário	77	12,3
Heparina seguida de antiplaquetário	32	5,1
Fibrinolítico	16	2,6
Fibrinolítico local seios duros	13	2,1
Fibrinolítico dado por via sistémica	5	0,8
Anticonvulsivante	277	44,4
Corticóides	150	24,1
Acetazolamida	61	9,8
Diurético	34	5,5
Antiosmótico	82	13,2
Punção Lombar	23	3,7
Shunt	10	1,6
Outra cirurgia	12	2,7
Ventilação	7	1,3

HBPM, heparina de baixo peso molecular

ISCVT – prognóstico na fase aguda

A mediana da duração da hospitalização foi 17 dias (média=20.4 dias, DP=14.3). Em 272 doentes foi repetido um exame de imagem cerebral (TAC ou RM) durante o internamento. Identificou-se enfarte cerebral de novo em 32 doentes, hemorragia de nova em 36, e qualquer lesão de novo em 57.

Na data da alta a maioria dos doentes teve recuperação neurológica completa (65.7%). **(Quadro 5)** A fatalidade aos 30 dias foi de 3.4% (21 doentes).

Quadro 5. Estado funcional na alta hospitalar de doentes com trombose venosa cerebral

Escala de Rankin	Nº doentes	%
0	170	27.2
1	240	38.5
2	96	15.4
3	43	6.9
4	33	5.3
5	15	2.4
Morte	27	4.3
Recuperação completa	410	65.7
Morte ou dependência	118	18.9

ISCVT - Prognóstico a longo prazo

Para a maioria dos doentes (432 doentes, 77%) a avaliação aos 6 meses foi efectuada em consulta. Em 13 doentes (6%) não foi feito seguimento aos 6 meses.

O último seguimento foi efectuada por avaliação em consulta em 358 doentes (61%). No fim do estudo obteve-se informação sobre o prognóstico em 98.7% dos doentes. Oito doentes (1.3%) foram perdidos desde a altura da alta. A mediana do tempo de seguimento foi 16 meses (média=18.6 meses, DP=11.1).

Desde a altura da alta e o último seguimento registou-se melhoria neurológica, verificando-se na última observação uma recuperação funcional completa na maioria dos doentes (79%). No final do seguimento, 84 doentes (13.4%) morreram ou estavam dependentes. **(Quadro 6)**

Quadro 6. Fatalidade e prognóstico funcional de doentes com TVC aos 6 meses e no último seguimento

Escala Rankin	6 meses (N=616)		Último seguimento (N=624)	
	Nº doentes	%	Nº doentes	%
0	284	46.1	356	57.1
1	197	32.0	137	22.0
2	49	8.0	47	7.5
3	24	3.9	18	2.9
4	16	2.6	10	1.6
5	4	0.6	4	0.6
Morte	42	6.8	52	8.3
Recuperação completa	481	78.1	493	79
Morte ou dependência	86	13.9	84	13.4

Além dos 27 doentes que faleceram na fase aguda, registaram-se 25 mortes após a alta. A maioria das mortes que ocorreram depois da fase aguda não se deveram à TVC mas sim à doença que lhe estava subjacente. (**Quadro 7**)

Quadro 7. Causas de morte no final do seguimento dos doentes com trombose venosa cerebral

Causa de morte	Nº doentes
Morte durante o internamento inicial	27
TVC recorrente	1
Neoplasia	10
SIDA - Tuberculose	1
Enfarte miocárdio	1
Morte súbita/ paragem cardiorespiratória	3
Infecção pulmonar	1
Sepsis, falência multisistémica	1
Isquémia do membro inferior	1
AVC hemorrágico	1
Hemorragia gastrointestinal	1
Desconhecida	4
Total	52

ISCVT - Complicações durante o seguimento

Ocorreram várias complicações durante o seguimento (**Quadro 8**). Os eventos mais frequentes foram: cefaleias intensas motivando repouso ou hospitalização, convulsões e fenómenos trombóticos.

Dos 88 doentes que se apresentaram com cefaleia intensa, em 9 (10%) confirmou-se recorrência de TVC.

A caracterização dos defeitos visuais durante o seguimento foi incompleta: não foram registados de forma sistemática a avaliação quantitativa da acuidade visual, de defeitos campimétricos, alterações do fundo ocular como atrofia de nervo óptico. Quarenta e dois dos 587 doentes (7,2%) com informação sobre alterações visuais referiram ter algum tipo de queixas visuais. No último seguimento, apenas 24 doentes mantinham queixas visuais.

Quadro 8. Complicações durante o seguimento de doentes com trombose venosa cerebral

	Nº doentes	%	IC 95%
Trombose venosa cerebral recorrente*	14	2.2	1.3 - 3.7
Outros eventos trombóticos*	27	4.3	3.0 - 6.2
Trombose venosa periférica	16	2.5	1.6 - 4.1
Embolia pulmonar	3	0.5	0.2 - 1.4
AVC	2	0.3	0.1 - 1.2
AIT	2	0.3	0.1 - 1.2
Isquémia arterial de membro	4	0.7	0.2 - 1.6
Convulsões	66	10.6	8.4 - 13.2
Cefaleias intensas	88	14.1	11.6 - 17.1
Diminuição grave da acuidade visual	4	0.6	0.2 - 1.6

*17 (41.5%) doentes com fenómenos trombóticos recorrentes estavam anticoagulados; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquémico transitório.

Vinte e quatro mulheres estavam grávidas quando ocorreu a TVC. O parto decorreu sem complicações. Numa doente com doença maligna submetida a quimioterapia foi induzido aborto terapêutico.

Trinta e quatro mulheres engravidaram depois da TVC. Ocorreram 9 abortos (4 espontâneos, 5 voluntários). Em 21 doentes (61.7%), a gravidez e parto decorreram sem complicações. Em 4 doentes registaram-se complicações durante a gravidez: TVC recorrente (1 doente), trombose venosa pélvica ou membros (2 doentes), convulsões (1 doente). Das doentes que sofreram evento trombótico recorrente, só uma estava anticoagulada com HBPM.

ISCVT - Terapêuticas durante o seguimento

Aos 6 meses, 437 (79.6%) doentes estavam medicados com anticoagulação, 106 doentes (19%) com antiagregantes plaquetários, 189 (34.5%) com anticonvulsivantes.

A duração mediana de terapêutica com anticoagulação oral após a alta foi 231 dias.

Vinte e seis doentes foram tratados com acetazolamida. Após a alta, um doente foi tratado com PL evacuadora, e nenhum doente foi submetido a shunt de derivação de LCR ou fenestração do nervo óptico. Outras terapêuticas efectuadas foram essencialmente para dirigidas ao tratamento de patologias subjacentes, como neoplasias, doenças inflamatórias sistémicas, anemia e fístulas arteriovenosas. Foi frequentemente reportado o uso de fármacos ansiolíticos ou antidepressivos durante o seguimento dos doentes.

Discussão

O ISCVT é a maior série prospectiva de TVC descrita na literatura. Incluiu 624 doentes num curto período de tempo (3 anos), e teve seguimento de longa duração (mediana de 16 meses). O prognóstico foi melhor do que previamente referido. No entanto, 8% dos doentes morreram, seja em consequência directa da TVC ou da doença que lhe esteve subjacente. Ocorreram várias complicações no decurso do seguimento, sendo frequente o aparecimento de cefaleias intensas, convulsões e fenómenos trombóticos.

Um dos aspectos positivos deste estudo foi a colaboração de múltiplos hospitais, em diferentes países e continentes, o que diminuiu potencial viés de selecção. O diagnóstico foi confirmado em todos os casos de acordo com as recomendações actuais. A perda de seguimento foi pequena, apenas de 1.3%, o que diminuiu potencial viés de atrição.

Existem, contudo, algumas limitações metodológicas, como são exemplo a ausência de leitura centralizada de imagens e a ausência de pesquisa etiológica uniforme nos diferentes centros. No entanto, foi efectuada uma pesquisa etiológica extensa na grande parte dos centros, como é sugerido pelo pequeno número de doentes (12.5%) em que não foi identificado nenhum factor de risco. Por outro lado, o inquérito efectuado revelou existir um rastreio sistemático de trombofilia em 75% dos centros.

Outro tipo possível de viés desta série poderá ser uma incompleta detecção de casos de TVC. Uma vez que a maior parte dos investigadores do ISCVT são neurologistas, os doentes graves que normalmente são admitidos em unidades de cuidados intensivos ou neurocirúrgicas podem não ter sido incluídos, subestimando a morte e o mau prognóstico da TVC. Para ultrapassar este potencial viés, solicitou-se repetidamente aos

investigadores que procurassem activamente casos nas unidades de Radiologia, Unidades de Cuidados Intensivos e noutros serviços do Hospital.

O ISCVT incluiu doentes de 89 centros em 21 países, pelo que os resultados obtidos são generalizáveis aos doentes com TVC excepto da Ásia e África, porque a participação destes continentes no ISCVT foi pequena ou nula. Um estudo recente sugere que o perfil de risco da TVC em países da Ásia pode incluir predominantemente mulheres no puerpério, infecções do SNC e hiperhomocisteinémia. Nesses países, cerca de 50% dos casos teve mau prognóstico.¹⁰ Estes dados requerem confirmação em outros estudos ou registos incluindo países da Ásia e África. Os resultados do ISCVT também não se aplicam a crianças, que podem ter pior prognóstico do que os adultos.¹¹

Além do ISCVT, apenas 6 estudos analisaram o seguimento a longo prazo dos doentes com TVC.²⁻⁷ (**Quadro 9**)

Quadro 9. Morte ou dependência no final do seguimento: dados de estudos prospectivos com seguimento a longo prazo

Estudo	Seguimento (meses)	Morte ou Dependência Sim/ Não	%	IC 95%	Peso%
de Bruijn et al ⁴	19	11 / 44	20	11.6 - 32.4	5.9
Ferro et al ⁵	22	8 / 83	8.8	4.5 - 16.4	9.7
Breteau et al ⁶	36	10 / 45	18.2	10.2 - 30.3	5.9
Rondepierre et al ²	6	8 / 10	44.4	24.6 - 66.3	1.9
Preter et al ³	78	18 / 67	21.2	13.8 - 31.0	9.1
Cakmak et al ⁷	3	2 / 14	12.5	3.5 - 36.0	1.7
ISCVT	18.6	84 / 532	13.6	11.2-16.6	65.8
Total		141 / 795	15.1	12.9 - 17.5	100.0

Teste para heterogeneidade do qui-quadrado=30.04. df=6. p<0.00001

Estes estudos basearam-se em centros únicos ou vários centros de um único país, e incluíram pequeno número de doentes, limitando o poder estatístico e a generalização dos resultados. Os resultados relacionados com a morte e o prognóstico funcional são contraditórios, possivelmente devido a viés de selecção ou referenciação de doentes. A morte total no final do seguimento variou entre 0⁷ e 39%.² A morte ou dependência variou entre 9⁵ e 44%.² No final do seguimento do ISCVT, apenas 13.4% dos doentes morreu ou ficou dependente.

A morte durante o seguimento foi tão frequente como na fase aguda, mas foi sobretudo relacionada com as doenças subjacentes à TVC, nomeadamente neoplasias. Poucos doentes permaneceram dependentes, o que contrasta com o que acontece nos doentes com acidentes vasculares cerebrais de origem arterial, nos quais entre um e dois terços dos sobreviventes permanecem dependentes.^{12,13}

As complicações mais frequentes durante o seguimento foram cefaleias intensas (14%), convulsões (10.6%) e eventos trombóticos recorrentes (6.5%). A recorrência de TVC foi rara, tal como o defeito visual grave, potencialmente prevenível. As complicações durante a gravidez ou puerpério em gestações subsequentes foram raras, excepto a ocorrência de abortos espontâneos, que não sabemos se foram relacionados com patologia subjacente ou anticoagulação. Estes achados dão alguma evidência de que a ocorrência de TVC não contra-indica futuras gestações.

Os resultados obtidos têm várias implicações para a prática clínica, relacionada com investigação, tratamento e prognóstico das TVC.

- 1) Verificámos que os doentes com TVC têm múltiplos factores de risco para a TVC. Como tal, a identificação de um factor de risco (e.g. anovulatório, infecção) não deve suspender a pesquisa de factores de risco adicionais, nomeadamente trombofilia congénita ou adquirida.
- 2) Mais do que 80% dos doentes foi tratada com anticoagulantes, o que indica existir consenso entre a maioria dos participantes no ISCVT em relação à eficácia e segurança da anticoagulação na fase aguda da TVC.¹⁴
- 3) Alguns doentes (13.4%) têm mau prognóstico no final do seguimento, e o objectivo seguinte será identificar quais são esses doentes em risco de ter pior prognóstico, o que implicará maior vigilância clínica e eventual utilização de terapêuticas mais agressivas.

Referências

1. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997
2. Rondepierre P, Hamon M, Leys D, Lederer X, Mournier-Vehrer F, Godefroy O, Janssens E, Pruvo JP. Thromboses veineuses cérébrales: étude de l'évolution. *Rev Neurol* 1995;151:100-104.
3. Preter M, Tzourio CH, Ameri A, Bousser MG. Long term prognosis in cerebral venous thrombosis. A follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996;27:243-246.
4. de Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:105-108.
5. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (VENOPORT). Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the VENOPORT Study. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:272-278.
6. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit J-L, Mackowiak-Cordoliani M-A, Girot M, Bertheloot D, Hénon H, Lucas C, Leclerc X, Fourrier F, Pruvo JP, Leys D. Cerebral venous thrombosis. 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003;250:29-35.
7. Cakmak S, Derex L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, Hermier M, Froment JC, Trouillas P. Cerebral venous thrombosis. Clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* 2003;60:1175-1178.
8. Kraysenbuhl H. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg* 1967; 14:1-24.
9. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20:828.
10. Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, Kamal AK. Cerebral Venous Thrombosis. A descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke* 2008;39:2707-2711.
11. deVeber G, Andrew M, Adams C et al for The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in childhood. *NEJM* 2001;345:417-423.
12. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;31:2080-2086.
13. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. *Stroke*. *Lancet* 2003;362:1211-1224.
14. Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD002005. Review.

CAPÍTULO 3.

**Prever o prognóstico de trombose venosa
cerebral**

Uma das características da trombose venosa cerebral (TVC) é a sua imprevisibilidade. Não é raro que um doente sofra agravamento inesperado ou que melhore de forma surpreendente.

A maioria dos doentes com TVC tem bom prognóstico a longo termo. No entanto, como vimos no capítulo anterior, cerca de 14% dos doentes morre ou não recupera totalmente no final do seguimento. Do ponto de vista clínico é extremamente relevante poder identificar os doentes em risco de ter pior prognóstico.

Neste capítulo analisa-se a possibilidade de prever o prognóstico da TVC.

Numa primeira parte analisa-se a coorte do ISCVT para identificar as variáveis independentes associadas a mau prognóstico.

Numa segunda parte realiza-se a validação externa do modelo de prognóstico do ISCVT, em coortes independentes.

Por fim, efectua-se uma revisão sistemática para identificar e analisar os modelos de prognóstico de TVC publicados na literatura.

3.1. Modelo de prognóstico da trombose venosa cerebral – Resultados do ISCVT

Parte dos dados deste capítulo são extraídos da publicação:

Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F; for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004;35:664-70.

Resumo

Introdução

O prognóstico das trombozes venosas cerebrais (TVC) é muitas vezes considerado imprevisível, em parte porque não foi estudado adequadamente em séries prospectivas. O objectivo deste estudo foi identificar factores do prognóstico a longo prazo na série de doentes com TVC incluídos no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Método

O ISCVT é um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico e multinacional, que decorreu entre Maio de 1998 e Maio de 2001. Efectuou-se uma análise bivariada e posteriormente multivariada para identificar factores associados a mau prognóstico (dependência ou morte, pontuação na escala de Rankin modificada >2) aos 6 meses e no final do seguimento.

Resultados

Foram incluídos 624 doentes. Aos 6 meses, 86 doentes (14%) estavam dependentes ou tinham morrido (morte em 42). No último seguimento, após mediana de 16 meses, 84 doentes (13.4%) estavam dependentes ou tinham falecido. Os preditores de morte ou dependência no final do seguimento foram: idade >37 anos [Hazard Ratio (HR)= 2.0], género masculino (HR= 1.6), alteração do estado mental na admissão (HR=2.0), GCS<9 na admissão (HR=2.7), trombose do sistema venoso profundo (HR=2.9), hemorragia cerebral (HR=1.9), neoplasia (HR=2.9) e infecção do sistema nervoso central (HR=3.3). Este modelo classificou correctamente 86% dos casos, tendo especificidade de 99% e sensibilidade de 9%.

Conclusões

É possível identificar subgrupos de doentes com TVC em risco de ter mau prognóstico. Estes doentes poderão beneficiar de maior monitorização ou de terapêuticas mais agressivas.

Abstract

Background

The prognosis of cerebral venous thrombosis (CVT) is often considered unpredictable, partly because it had not been adequately studied in prospective series. The aim of this study was to identify predictor factors of long-term prognosis in patients included in the “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Methods

ISCVT is a multinational prospective observational study that included patients with confirmed CVT between May 1998 and May 2001. We performed a bivariate analysis followed by a multivariate analysis to identify independent predictors of poor prognosis (death or dependence, modified Rankin scale >2) at 6 months and at the end of the follow-up.

Results

624 patients were included. At 6 months, 86 patients (14%) were dead or dependent (death in 42 patients). At the end of the follow-up, with a median length of 16 months, 84 patients (13.4%) were dead or dependent. Predictors of death or dependence at the end of the follow-up were: age > 37 years [Hazard Ratio (HR) = 2.0], male gender (HR= 1.6), mental status disorder at admission (HR=2.0), GCS<9 at admission (HR=2.7), deep cerebral venous system thrombosis (HR=2.9), cerebral hemorrhage (HR=1.9), malignancy (HR=2.9) and CNS infection (HR=3.3). This model had an overall prediction of 86%, with 99% of specificity and 9% of sensitivity.

Conclusions

It is possible to identify a subgroup of patients at high risk of poor prognosis that may benefit from close monitoring and selection for more aggressive therapies.

Introdução

Existem várias formas de se estabelecer predições clínicas, umas baseadas em conceitos teóricos ou fisiopatológicos, outras na extrapolação de experiências anteriores. Estas formas são muito aplicadas em doenças pouco frequentes, em que se procura associar algumas características da doença ao prognóstico.

No caso da trombose venosa cerebral (TVC) essas características podem ser relacionadas com os próprios doentes (por exemplo, idade ou o género), com a sintomatologia (por exemplo, alteração do estado de consciência, presença de sinais focais, convulsões), com a gravidade de lesões cerebrais (enfartes venosos, lesões hemorrágicas), com a extensão ou localização da trombose venosa (e.g., múltiplos seios durais trombosados, atingimento das veias do sistema venoso profundo), ou com o tratamento efectuado.

Mediante métodos estatísticos apropriados, desde que se disponha de uma amostra de dimensão apropriada de doentes, é possível determinar as variáveis que se associam de forma independente ao prognóstico, e desenvolver modelos de prognóstico. Estes modelos de prognóstico são modelos estatísticos que associam e combinam informações de doentes com determinada condição para prever o prognóstico. Estes métodos, para que sejam úteis, deverão ser mais precisos do que as predições que são efectuadas a partir da experiência clínica.¹

O objectivo deste trabalho foi determinar as variáveis que se associaram, de forma independente, com o prognóstico a longo prazo das TVC na coorte do ISCVT,² de forma a poder identificar os doentes em risco de ter mau prognóstico.

Método

População

Este estudo incidiu em doentes com o diagnóstico de TVC incluídos no ISCVT, estudo descrito em detalhe no **Capítulo II**. O ISCVT é um estudo prospectivo de observação, multinacional e multicêntrico, onde foram incluídos 624 doentes consecutivos, com mais de 15 anos, e com TVC sintomática.² O diagnóstico de TVC foi confirmado por angiografia cerebral, ressonância magnética cerebral combinada com veno-RM, angio-TAC, por cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios de diagnóstico estabelecidos.³

Dados colectados

O estudo actual utilizou a seguinte informação: dados demográficos, datas de início de sintomas, da admissão hospitalar e do diagnóstico de TVC; forma de instalação da TVC; sintomas e sinais clínicos desde o início dos sintomas até ao diagnóstico; pontuação na escala de coma de Glasgow na admissão hospitalar; localização das oclusões venosas; número, tipo (edema, enfarte, hemorragia), dimensão e localização de lesões cerebrais no exame de imagem (TAC ou RM) da admissão; factores de risco para a TVC; prognóstico funcional aos 6 meses e no final do seguimento.

Prognóstico

Avaliaram-se as variáveis associadas ao prognóstico a longo prazo: aos 6 meses e no último seguimento.

O prognóstico funcional foi classificado e dicotomizado de acordo com a escala de Rankin modificada (mR).⁴ Definiu-se como mau prognóstico a ocorrência combinada de “dependência ou morte” (mR>2) e “morte” (mR=6).

Analisaram-se os factores associados com a ocorrência de “morte” e com a “morte ou dependência” aos 6 meses, e os factores associados com a “morte ou dependência” no final do seguimento.

Para os doentes sem seguimento aos 6 meses, mas com observação aos 12 meses, adoptou-se o pior cenário da escala de Rankin para estimar a incapacidade aos 6 meses, atribuindo-se a pior pontuação da escala de Rankin (na alta ou dos 12 meses).

Análise estatística

Consideraram-se variáveis independentes, aquelas que podiam estar associadas ao prognóstico (variável dependente): variáveis demográficas, clínicas, imagem cerebral, factores de risco, e terapêutica.

Prognóstico aos 6 meses

Para estudar a associação entre variáveis (dependentes e independentes) efectuou-se uma análise bivariada para cada variável dependente mediante o teste do qui-quadrado (com a correcção de Yates, se necessário) ou o teste exacto de Fisher para variáveis categoriais, e com o teste de *t de Student* ou ANOVA para variáveis contínuas.

As variáveis associadas com o prognóstico na análise bivariada ($p < 0.10$) foram incluídas em análise multivariada, realizando-se análise de regressão logística (método

”backward”), para identificar as variáveis que se associaram de forma independente com o prognóstico.

Calcularam-se as razões de proporções (odds ratio (OR)) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para as variáveis retidas nos modelos preditores de prognóstico. Calcularam-se a sensibilidade e a especificidade dos modelos obtidos.

Prognóstico no último seguimento

Utilizou-se o método da análise de sobrevivência com a estatística de Kaplan-Meier e regressão de Cox, para estudar as variáveis independentes associadas à variável dependente (morte ou dependência), para a qual os tempos de avaliação foram variáveis nos diferentes doentes.

Calcularam-se os “hazard ratios” (HR) e IC 95% para as variáveis retidas no modelo preditor do prognóstico.

Calcularam-se a sensibilidade, especificidade dos modelos obtidos, bem como a predição do modelo através da curva ROC (“Receiver Operating Characteristics”).

Os dados foram analisados com o programa SPSS 11.0 para Windows.

Resultados

Prognóstico

Na altura da alta, 118 doentes (18.9%) apresentaram mR>2 (morte em 27, 4.3%).

Aos 6 meses, 86 doentes (14%) pontuaram >2 na escala mR (morte em 42, 6.8%).

No último seguimento, após mediana de 16 meses, 84 (13.4%) mantiveram pontuação mR>2 (morte em 52, 8.3%).

Preditores de prognóstico aos 6 meses

Nos quadros seguintes apresentam-se os resultados da análise bivariada em que se analisa a associação de variáveis independentes e a ocorrência de “morte” e “morte ou dependência” aos 6 meses. Estes dados referem-se a 616 doentes, uma vez que em 8 doentes não existe informação após a alta hospitalar.

Para facilidade de apresentação, separaram-se as análises relacionadas com as variáveis demográficas e clínicas (**Quadro 1**), de imagem (**Quadro 2**), factores de risco (**Quadro 3**) e terapêuticas efectuadas (**Quadro 4**).

Quadro 1. Associação de variáveis demográficas e clínicas com o prognóstico aos 6 meses de 616 doentes com trombose venosa cerebral (Análise bivariada)

	Nº casos (missing)	mRankin>2 (n=86)	P	Morte (n=42)	p
Idade (média)		47 vs 38	<0.001	44 vs 39	0.05
> 37 anos	308	56	0.003		0.11
Feminino	458	54		27	
Masculino	158	32	0.008	15	0.12
Tempo médio sintomas - admissão		24 vs 13	0.08	31 vs 13	0.04
Tempo médio sintomas - diagnóstico		31 vs 16	0.28	35 vs 17	0.05
Modo de início			0.59		0.62
Agudo	231 (1)	34		14	
Subagudo	340 (1)	44		26	
Crónico	44 (1)	8		2	
Sintomas e sinais até à admissão					
Cefaleia	545	63	<i><0.001</i>	34	0.17
Alteração visual	81 (2)	10	0.70	6	0.78
Papiledema	172 (10)	26	0.57	16	0.09
Diplopia	83	13	0.63	7	0.53
Estupor ou coma	85	26	<0.001	15	<0.001
Afasia	117	22	0.093	11	0.22
Alteração estado mental	134	38	<0.001	19	<0.001
Hemiparésia esquerda	124	32	<0.001	15	0.009
Hemiparésia direita	123	24	0.047	8	0.88
Qualquer parésia	226	49	<0.001	20	0.13
Sinais piramidais bilaterais	21	7	0.02	3	0.35
Crise convulsiva focal	121	27	0.003	8	0.92
Crise generalizada	186	32	0.13	17	0.133
Qualquer convulsão	243	44	0.17	21	0.15
Sintomas sensitivos	34	2	0.25	1	0.57
Outros sinais corticais	21	6	0.32	1	1
Hipertensão intracraniana isolada	143	10	<i>0.006</i>	5	0.07
Escala de coma Glasgow			<0.001		<0.001
14-15	478 (25)	51		21	
9-13	82 (25)	18		9	
3-8	31 (25)	15		10	
14-15 vs outra	478	51	<i><0.001</i>	21	<i><0.001</i>
<9	31	15	<0.001	10	<0.001

Em itálico, as variáveis que se associaram negativamente ao mau prognóstico.

Quadro 2. Associação de variáveis de resultados de imagem cerebral com o prognóstico aos 6 meses de 616 doentes com trombose venosa cerebral (Análise bivariada)

	Nº casos (missing)	mRankin>2 (n=86)	p	Morte (n=42)	p
Localização da oclusão					
Seio longitudinal superior	380 (1)	65	0.005	36	0.001
Seio lateral esquerdo	276 (1)	36	0.54	18	0.79
Seio lateral direito	253 (1)	33	0.57	18	0.82
Seio Recto	111 (1)	20	0.18	12	0.06
Veia cortical	105 (1)	25	0.001	14	0.004
Veias cerebrais profundas	67 (2)	19	<0.001	12	<0.001
Veias cerebelosas	3 (2)	0	1.0	0	1
Seio cavernoso	8 (1)	1	1.0	0	0.95
Veia jugular	74	9	0.63	6	0.64
> 1 seio dural ocluído	309 (1)	43	0.96	25	0.21
Lesão na TAC/RM					
Enfarte	284 (1)	46	0.14	20	0.85
Hemisfério esquerdo	189 (1)	30	0.37	13	0.97
Hemisfério direito	168 (1)	32	0.03	15	0.21
Fossa posterior	20 (1)	5	0.26	3	0.14
Hemorragia	241 (2)	51	<0.001	23	0.032
Hemisfério esquerdo	152 (2)	29	0.04	10	0.88
Hemisfério direito	111 (2)	33	<0.001	16	<0.001
Fossa posterior	10 (2)	2	0.93	1	1.0
Qualquer lesão	386 (1)	69	<0.001	32	0.062
Lesões bilaterais	110 (2)	25	0.004	11	0.14
Lesão da fossa posterior	26 (2)	6	0.28	4	0.17

Quadro 3. Associação de factores de risco e o prognóstico aos 6 meses de 616 doentes com trombose venosa cerebral (Análise bivariada)

	Nº casos	mRankin>2	P	Morte	p
Condição protrombótica	211	18	<i>0.005</i>	5	<i>0.002</i>
Genética	137	11	<i>0.023</i>	3	<i>0.015</i>
Adquirida	95	11	<i>0.47</i>	2	<i>0.048</i>
Neoplasia	46	13	0.004		<i>0.97</i>
SNC	14	8	<0.001	6	<0.001
Tumor sólido extra SNC	20	6	0.08	6	<0.001
Hematológica	18	5	0.17	4	0.031
Distúrbios SNC	12	2	1.0	0	0.71
D. hematológica não maligna	74	13	0.34	6	0.64
Vasculite	19	4	0.57	0	0.46
Outra d. sistémica inflamatória	11	1	0.64	0	0.76
Outra d. sistémica	14	1	0.72	1	1.0
Anovulatório ++	206	9	<0.001	6	<i>0.022</i>
Gravidez/puerpério ++	74	10	0.135	3	0.80
Infecção	76	9	<i>0.57</i>	6	0.691
SNC	13	4	0.17	2	0.495
ORL	50	6	0.68	4	0.958
Outra	27	5	0.68	5	0.038
Precipitante mecânico	28	6	0.38	5	0.047
Iatrogenia	71	12	0.45	9	0.067
Fármacos	47	9	0.29	6	0.167
Cirurgia	17	0	0.18	0	0.52
Desidratação	12	3	0.49	2	0.43
Sem factor de risco	77	22	<0.001	10	0.022
Múltiplos factores de risco	268	32	0.20	16	<i>0.46</i>

Em itálico, as variáveis em que a associação com o mau prognóstico foi negativa; ++ 381 doentes com menos de 50 anos; SNC, sistema nervoso central; d., doença; ORL, otorrinolaringologia

Quadro 4. Associação de terapêuticas com o prognóstico aos 6 meses em 616 doentes com trombose venosa cerebral (Análise bivariada)

	Nº casos	mRankin>2	P	Morte	p
Heparina i.v	397	57	0.70	26	0.72
HBPM terapêutica	215	19	<i>0.007</i>	9	<i>0.058</i>
Qualquer heparina terapêutica	513	67	0.15	33	0.397
Qualquer heparina < 7 dias início	274	38	0.95	19	0.918
HBPM profilática	71	17	0.010	8	0.18
Anticoagulante oral	450	33	<i><0.001</i>	10	<i><0.001</i>
Antiagregante plaquetário	75	7	0.22	2	0.128
Fibrinolítico local	13	5	0.03	4	0.004
Fibrinolítico sistémico	5	3	0.02	1	0.77
Qualquer fibrinolítico	16	8	<i><0.001</i>	6	<i><0.001</i>
Anticonvulsivante	272	54	<i><0.001</i>	27	0.006
Corticóide	146	26	0.127	17	0.008
Acetazolamida	60	12	0.157	6	0.45
Diurético	34	12	0.001	6	0.026
Antiosmótico	80	24	<i><0.001</i>	16	<i><0.001</i>
Punção lombar	23	1	0.293	1	0.63
Shunt	10	4	0.053	3	0.021

Em itálico, as variáveis em que a associação com o mau prognóstico foi negativa

A análise bivariada identificou diversas variáveis com uma associação significativa ao prognóstico ($P < 0.05$). Seleccionaram-se as variáveis em que $P < 0.10$ para efectuar a análise de regressão logística, e determinar as variáveis associadas de forma independente com o prognóstico aos 6 meses: “morte” e “morte ou dependência”.

No **quadro 5** mostra-se o resultado da análise de regressão logística para o estado funcional morte ou dependência ($mR > 2$) aos 6 meses de seguimento. As variáveis que se associaram de forma independente ao estado de “morte ou dependência” foram: género masculino, idade superior a 37 anos, alteração do estado mental, hemiparésia, coma, existência de trombose do sistema venoso cerebral profundo, de hemorragia cerebral e de neoplasia.

A área sob a curva ROC que resultou da aplicação deste modelo para prever a morte ou dependência aos 6 meses foi de 0.79 (IC 95% 0.74 - 0.84).

Quadro 5. Preditores de “morte ou dependência” aos 6 meses após trombose venosa cerebral (Análise de regressão logística)

Preditor	Morte / dependência		O R	IC 95%
	n/N	%		
Idade >37	56/308	18.2	1.8	1.1 - 3.1
Género masculino	32/158	20.3	1.8	1.1 - 3.1
Alteração do estado mental	38/134	28.4	2.3	1.3 - 4.0
Hemiparésia	49/226	21.7	2.0	1.2 - 3.4
GCS<9	15/31	48.4	4.5	2.0 - 10.2
Sistema venoso profundo	19/67	28.4	2.2	1.2 - 4.47
Hemorragia cerebral	51/241	21.2	2.0	1.2 - 3.3
Neoplasia	13/46	28.3	2.6	1.2 - 5.5

n= número de doentes com resultado (morte/dependência) e o preditor; N= total de doentes com o preditor; OR (odds ratio), razão de proporções; GCS, pontuação na escala de coma de Glasow

No **quadro 6** apresentam-se os resultados da análise de regressão logística em que se identificam os factores preditores de morte 6 meses após o diagnóstico de TVC. As variáveis que se associaram de forma independente ao risco de morte aos 6 meses foram: alteração do estado mental na admissão, coma até à admissão, trombose do seio longitudinal superior, trombose do sistema venoso cerebral profundo, hemorragia cerebral do hemisfério direito e neoplasia.

A área sob a curva ROC que resultou da aplicação deste modelo para prever a morte aos 6 meses foi de 0.83 (IC 95% 0.76-0.89).

Quadro 6. Preditores de morte aos 6 meses de seguimento de doentes com trombose venosa cerebral (Análise de regressão logística)

Preditor	Morte		OR	IC 95%
	n/N	%		
Alteração do estado mental	19/134	14.2	2.0	0.9 - 4.3
GCS<9	10/31	32.3	5.1	2.0 - 13.0
Seio longitudinal superior	36/380	9.5	3.0	1.2 - 7.9
Sistema venoso profundo	12/67	17.9	3.7	1.5 - 8.8
Hemorragia hemisfério cerebral dto	16/111	14.4	2.6	1.2 - 5.7
Neoplasia	16/46	34.7	8.3	3.5 - 20.0

n=número de doentes com resultado (morte) e o preditor; N= total de doentes com o preditor; OR (odds ratio), razão de proporções; GCS, pontuação na escala de coma de Glasow

Preditores de prognóstico no final do seguimento

Para a análise de variáveis associadas ao prognóstico “dependência ou morte” no fim do seguimento utilizou-se o método de análises de curvas de sobrevivência (Quadro 7). O tempo mediano de seguimento foi 16 meses (média=18.6 meses, DP=11.1).

Quadro 7. Associação de variáveis clínicas com “morte ou dependência” no último seguimento de 624 doentes com trombose venosa cerebral

	Nº casos (missing)	mRankin>2 (n=84)	p
Idade (média)		49 vs 38	<0.001
> 37 anos	312	59	0.002
Feminino/masculino	465/159	53/32	0.004
Tempo médio sintomas - admissão		25 vs 13	0.06
Tempo médio sintomas - diagnóstico		30 vs 16	0.05
Modo de início			0.19
Agudo	232 (1)	29	
Subagudo	345 (1)	46	
Crónico	45 (1)	10	
Sintomas e sinais			
Cefaleia	553 (1)	64	<0.001
Alteração visual	82 (3)	9	0.47
Papiledema	174 (10)	24	0.80
Diplopia	84	13	0.58
Estupor ou coma	87	25	<0.001
Afasia	119	23	0.06
Alteração estado mental	137	37	<0.001
Hemiparésia esquerda	127	30	<0.001
Hemiparésia direita	127	20	0.54
Qualquer parésia	232	43	0.007
Sinais piramidais bilaterais	22	7	0.008
Crise convulsiva focal	122	19	0.60
Crise generalizada	187	28	0.62
Qualquer convulsão	245	35	0.78
Sintomas sensitivos	34	1	0.09
Outros sinais corticais	21	6	0.16
Hipertensão intracraniana isolada	143	10	0.01
Escala de coma Glasgow			
14-15	478 (26)	51	<0.001
9-13	82 (26)	18	
3-8	31 (26)	15	
14-15 vs outra	478 (26)	51	<0.001
<9	31 (26)	15	<0.001

Em itálico, as variáveis em que a associação com o mau prognóstico foi negativa

Quadro 8. Associação das variáveis de imagem cerebral com o prognóstico “morte ou dependência” no último seguimento após trombose venosa cerebral

	Nº casos (missing)	mRankin>2	p
Localização da oclusão			
Seio longitudinal superior	387 (1)	59	0.13
Seio lateral esquerdo	279 (1)	34	0.34
Seio lateral direito	255 (1)	32	0.43
Seio Recto	112 (1)	19	0.20
Veia cortical	107 (1)	21	0.02
Veias cerebrais profundas	68 (2)	20	<0.001
Veias cerebelosas	3 (2)	1	0.40
Seio cavernoso	8 (1)	1	0.81
Veia jugular	74	8	0.67
> 1 seio dural ocluído	313 (1)	41	0.61
Lesão na TAC/RM			
Enfarte	290 (1)	47	0.13
Hemisfério esquerdo	193 (1)	30	0.45
Hemisfério direito	172 (1)	32	0.04
Fossa posterior	20 (1)	8	0.003
Hemorragia	245 (2)	47	0.003
Hemisfério esquerdo	154 (2)	22	0.99
Hemisfério direito	113 (2)	30	<0.001
Fossa posterior	10 (2)	3	0.23
Qualquer lesão	392 (1)	68	0.001
Lesões bilaterais	112 (2)	22	0.06
Lesão fossa posterior	26 (2)	9	0.002

Quadro 9. Associação de factores de risco com o prognóstico “morte ou dependência” no último seguimento após trombose venosa cerebral

	Nº casos	mRankin>2	p
Condição protrombótica	214	18	<i>0.002</i>
Genética	140	12	<i>0.04</i>
Adquirida	98	8	<i>0.04</i>
Neoplasia	46	15	<0.001
SNC	14	8	<0.001
Tumor sólido extra SNC	20	8	0.002
Hematológica	18	5	0.04
Distúrbios SNC	12	2	0.98
Doença hematológica não maligna	75	12	0.46
Vasculite	19	4	0.40
Outra doença sistémica inflamatória	11	2	0.88
Outra doença sistémica	14	1	0.41
Anovulatório ++	213	8	<0.001
Gravidez/puerpério ++	77	6	0.13
Infecção	77	10	0.89
SNC	13	4	0.05
ORL	51	7	0.96
Outra	27	5	0.41
Precipitante mecânico	28	6	0.38
Iatrogenia	71	14	0.07
Fármacos	47	11	0.02
Cirurgia	17	1	0.35
Desidratação	12	3	0.28
Sem factor de risco	78	23	<0.001
Múltiplos factores de risco	271	32	0.17

Em itálico, as variáveis em que a associação com o mau prognóstico foi negativa; ++, análise para as 381 doentes com menos de 50 anos

As variáveis que se associaram ao prognóstico “morte ou dependência” para um valor $P < 0,10$ entraram numa análise de regressão de Cox, cujos resultados se mostram no **quadro 10**.

Quadro 10. Preditores de prognóstico “morte ou dependência” no último seguimento (Análise de regressão de Cox)

Preditor	Morte/dependência		Hazard Ratio	IC 95%
	n/N	%		
Idade >37	26/312	8.3	2.0	1.2 - 3.3
Género masculino	32/159	20.1	1.6	1.0 - 2.5
Alteração do estado mental	37/137	27.0	2.0	1.2 - 3.1
GCS<9	12/31	38.7	2.7	1.4 - 4.6
Sistema venoso profundo	20/68	29.4	2.9	1.7 - 5.0
Hemorragia cerebral	47/245	19.2	1.9	1.2 - 3.0
Neoplasia	15/46	32.6	2.9	1.6 - 5.1
Infecção SNC	4/13	30.8	3.3	1.9 -17.2

n= número de doentes com o resultado (morte/dependência) e o preditor; N= total de doentes com o preditor; GCS, pontuação na escala de coma de Glasow; SNC, sistema nervoso central

Através da análise multivariada identificou-se um modelo de prognóstico que incluiu as seguintes variáveis independentes: idade superior a 37 anos, género masculino, alteração do estado mental, coma, trombose do sistema venoso cerebral profundo, hemorragia parenquimatosa cerebral, neoplasia e infecção do SNC. Este modelo classificou correctamente 86% dos casos, tendo especificidade de 99% e sensibilidade de 9%. A área sob a curva ROC que resultou da aplicação deste modelo para prever a morte ou dependência no final do seguimento foi de 0.80 (IC 95% 0.75-0.84).

Discussão

Os resultados obtidos nas análises multivariadas, para as diferentes fases de evolução e recuperação dos doentes com trombose venosa cerebral, mostraram de forma muito consistente que existem variáveis demográficas (idade > 37 anos, género masculino), clínicas (alteração do estado mental, coma (GCS<9)), de localização da TVC (sistema venoso cerebral profundo), de repercussão no parênquima cerebral (hemorragia cerebral) e de etiologia (neoplasia e infecção do SNC), que se associam de forma independente ao prognóstico da TVC.

Validade interna

No desenho do ISCVT procurou eliminar-se ou minimizar os enviesamentos que comprometessem a validade dos seus resultados e modelos de prognóstico. O diagnóstico de TVC foi definido adequadamente antes do estudo. A coorte de doentes

foi seguida por um período de tempo suficiente, habitualmente considerado adequado para avaliar a recuperação dos doentes. Houve um pequeno número de doentes sem seguimento (1.3%), o que minimiza o viés de atrição selectiva. Os dados foram obtidos de forma prospectiva. As medidas de prognóstico foram definidas com base numa escala fácil de aplicar. Estas medidas de prognóstico têm significado em termos funcionais, quer para a avaliação do clínico, quer do ponto de vista do doente. As variáveis preditoras são fáceis de identificar e foram definidas para que pudessem ser aplicadas da mesma maneira por todos os clínicos.

Existem alguns problemas e limitações neste estudo de coorte. Algumas das limitações são inerentes às próprias características da doença trombótica venosa cerebral. Uma das dificuldades diz respeito ao momento da inclusão no estudo, a partir do qual são identificadas as variáveis preditoras do prognóstico. Em princípio, o prognóstico deve ser estudado em doentes que estão na mesma fase da doença, já que os factores que afectam o prognóstico podem variar com o tempo. No caso da TVC é difícil estabelecer o ponto em que a doença seja igual na sua evolução para todos os doentes. Por isso estabeleceram-se vários tempos neste trabalho: o início dos sintomas, a data de hospitalização e a data do diagnóstico. Nenhum dos tempos (duração dos sintomas até ao diagnóstico ou até à admissão) revelou ser factor preditivo do prognóstico.

Um aspecto discutível refere-se à inclusão da variável “idade” no modelo de prognóstico, quando se pode verificar a não proporcionalidade da idade: o valor preditivo pode ser diferente consoante a altura em que se avalia a sua influência no prognóstico. Os indivíduos com mais de 37 anos têm pior prognóstico no final do seguimento ou aos 6 meses, mas os indivíduos mais jovens podem ter pior prognóstico na fase aguda (por menor distensibilidade intracraniana, maior hipertensão intracraniana e herniação).

Uma das limitações deste estudo foi a ausência de leitura centralizada das imagens de TAC ou RM cerebral, que reduz a fiabilidade em relação às variáveis relacionadas com a localização das oclusões venosas. No entanto, um estudo de concordância entre observadores de diferente formação (neurologistas e neurorradiologistas) mostrou existir boa ou excelente concordância no diagnóstico da maior parte das localizações das oclusões venosas,⁵ nomeadamente naquelas que foram associadas com o prognóstico (seio longitudinal superior, sistema venoso cerebral profundo). Nesse estudo, a concordância entre observadores foi baixa no diagnóstico de trombose de veia cortical e seio lateral esquerdo.⁵ Contudo, estas variáveis não foram incluídas nas análises multivariadas.

Validade estatística

O tamanho da amostra do ISCVT foi adequado para as análises multivariadas. Admitindo que o estado de prognóstico estudado “morte ou dependência” aos 6 meses ou no final de seguimento afectou mais de 80 doentes, puderam ser incluídas no modelo no mínimo 8 variáveis, seguindo a regra de que o número óptimo de “eventos” por variável num modelo para “resultados binários” é 10.^{6,7} Os dados necessários para estabelecer as predições são fáceis de utilizar e obter, o que torna o modelo fácil de aplicar na maior parte dos doentes e em várias partes do mundo.

Validade externa

Os modelos de prognóstico foram obtidos numa população de base hospitalar, incluindo hospitais que prestam vários níveis de cuidados e oriundos de vários países, para obter uma amostra representativa de doentes em várias regiões do mundo. A participação alargada permitiu ultrapassar enviesamentos de selecção e de referenciação. No entanto, houve uma participação fraca de países da Ásia e África pelo que os resultados não se podem generalizar a doentes dessas regiões. Foram excluídos doentes com idade pediátrica, o que impede também a aplicação destes resultados a doentes < de 15 anos.

Avaliação do modelo

Dos três modelos obtidos, o mais relevante é o modelo de prognóstico de morte ou dependência no final de seguimento. Este modelo tem elevada especificidade mas a sensibilidade é baixa. A previsão correcta global é elevada (86%), e a predição dos doentes que não têm mau prognóstico é excelente (99%). Pelo contrário, o modelo é fraco para identificar os doentes com mau prognóstico (9%). Esta dificuldade de identificar correctamente os doentes com pior prognóstico pode ter várias razões: 1) o carácter dinâmico da doença (o fenómeno trombótico pode não ter terminado no momento em que as características do doente são introduzidas no modelo); 2) existem outras variáveis importantes para o prognóstico que não são avaliadas (por exemplo, a circulação venosa colateral); 3) existem variáveis que por serem muito raras não foram incluídas no modelo, mas que quando surgem nos doentes estão fortemente associadas ao mau prognóstico (por exemplo, embolia pulmonar, estado de mal epiléptico); 4) os modelos identificados por análise de regressão logística têm frequentemente o problema de apresentar baixa sensibilidade para prever eventos pouco frequentes, como é o caso do “mau prognóstico” da TVC.

No entanto, a elevada especificidade é uma característica positiva deste modelo, que permite que seja usado para identificar correctamente os doentes com bom prognóstico, e reduzir o risco de os seleccionar para atitudes terapêuticas mais agressivas.

Implicações para a prática e investigação

Este estudo mostrou que é possível identificar variáveis preditoras de prognósticos desfavoráveis. Os doentes com essas características deverão ser monitorizados, e alguns poderão ser candidatos a intervenções terapêuticas mais agressivas. Estas variáveis podem ser usadas para estratificar doentes, como por exemplo em processos de aleatorização para ensaios terapêuticos na fase aguda da TVC. Este modelo deverá ser testado em coortes independentes para proceder à sua validação externa.

Referências

1. Lee KL, Pryor DB, Harrell FE Jr, Califf RM, Behar VS, Floyd WL, et al. Predicting outcome in coronary disease. Statistical models versus expert clinicians. *Am J Med* 1986;80:553-60.
2. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F; for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
3. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997.
4. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20:828.
5. Ferro JM, Morgado C, Sousa R, Canhão P. Interobserver agreement in the magnetic resonance location of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2007;Mar;14(3):353-6.
6. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1503-1510.
7. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A stimulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379.

3.2. Validação externa do modelo de prognóstico do

ISCVT

Parte dos dados deste capítulo foram apresentados à “14th European Stroke Conference”, Bologna 2005 e submetidos à *Cerebrovascular Disease*

Ferro, JM, Canhão, P, Crassard, I, Bousser M-G, Dutra A, Massaro A, Mackowiak-Cordiolani M-A, Leys D, Fontes J . External validation of a prognostic model of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Cerebrovasc Dis 2005; 19 (suppl. 2):154.

Resumo

Introdução

Para avaliar a validade externa do modelo de prognóstico a longo prazo da trombose venosa cerebral (TVC) obtido na coorte do ISCVT, procedeu-se à sua validação em duas coortes independentes de TVC.

Método

Procedeu-se à validação do modelo de prognóstico de “morte ou dependência” no último seguimento do ISCVT, obtido por análise de regressão de Cox. Este modelo incluiu as variáveis preditoras: idade superior a 37 anos, género masculino, coma, alteração do estado mental, hemorragia cerebral na TAC/RM de admissão, trombose do sistema venoso cerebral profundo, infecção do sistema nervoso central e neoplasia. Utilizaram-se duas amostras de TVC independentes para validação: 1) série prospectiva do estudo cooperativo português VENOPORT (91 doentes); 2) 169 doentes com TVC incluídos prospectivamente em 5 centros que participaram no ISCVT, após o período de recrutamento.

Resultados

O valor preditivo do modelo de prognóstico foi semelhante nas duas coortes independentes do ISCVT. Este modelo teve um elevado valor para predizer os casos com bom prognóstico (99%), embora a capacidade de prever o mau prognóstico fosse baixa (10 a 13%).

Conclusão

O valor preditivo global do modelo nas coortes independentes foi semelhante ao obtido na coorte de origem, demonstrando-se a sua validação externa. Confirmou-se que este modelo é bastante útil para evitar intervenções em doentes com bom prognóstico, e orientar a selecção de doentes em risco de ter mau prognóstico para terapêuticas mais agressivas ou ensaios terapêuticos.

Abstract

Background

As there are no validated prognostic models to predict functional outcome after cerebral vein and dural sinus thrombosis (CVT), we performed an external validation of the International Study on Cerebral vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) prognostic model in two validation samples.

Methods

We perform validation study of ISCVT prognostic model obtained by Cox regression. This model includes 8 variables predictors of “death or dependence” at the end of the follow-up: age>37 year, male gender, coma, mental status disturbance, brain hemorrhage on admission CT/MR, thrombosis of the deep cerebral venous system, and risk factors “any malignancy” and CNS infection. We used two validation samples: 1) the prospective VENOPORT sample (91 patients); 2) a sample of 169 consecutive CVT patients admitted to 5 ISCVT participating centres after the end of the ISCVT recruitment period.

Results

ISCVT prognostic model had high predictive value in both validation samples. Although the model showed high predictive value to identify cases with good prognosis (99%), sensitivity to predict poor prognosis was low.

Conclusions

The predictive value of the ISCVT prognostic model was similar in the test and in the two validation samples, providing external validity for the model. We confirmed that this model is useful to avoid aggressive interventions in patients with good prognosis, and to select patients with increased risk of poor prognosis for close monitoring or therapeutical trials.

Introdução

O processo de desenvolver e validar modelos de prognóstico tem sido largamente discutido na literatura.¹ A utilidade dos modelos de prognóstico depende da sua validade externa, isto é, da capacidade de manter adequacidade diagnóstica quando aplicados a doentes e contextos diferentes daqueles em que foram desenvolvidos.² É portanto, um passo essencial no desenvolvimento dos modelos de prognóstico, avaliar o seu funcionamento e capacidade preditiva em amostras independentes daquelas em que foram derivados. O modelo de prognóstico obtido na coorte de trombozes venosas cerebrais do “International Study on Cerebral vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT) prevê de forma adequada o prognóstico nessa amostra de doentes com trombose venosa cerebral (TVC).³ Uma vez que nos interessa descrever um modelo de prognóstico que seja válido a aplicar em qualquer outro grupo de doentes, o objectivo deste trabalho foi proceder à sua validação externa, validando-o em outras amostras de doentes com TVC.

Método

Modelo de prognóstico “morte ou dependência” do ISCVT

O modelo de prognóstico que se pretendeu validar foi desenvolvido na amostra de derivação do ISCVT, uma coorte de 624 doentes adultos com o diagnóstico confirmado de trombose venosa cerebral sintomática, descrito em detalhe na secção anterior deste **Capítulo**. O modelo foi obtido por análise de regressão de Cox. Identificaram-se oito variáveis associadas de forma independente ao prognóstico “morte ou dependência” no final do seguimento. (**Quadro 1**)

Quadro 1. Variáveis associadas ao risco do prognóstico “morte ou dependência” no final do seguimento de doentes incluídos no ISCVT

	Hazard Ratio	IC 95%
Idade > 37	2.0	1.2 – 3.3
Género masculino	1.6	1.0 – 2.5
Alteração estado mental	2.0	1.2 – 3.1
GCS < 9	2.7	1.4 – 4.6
Trombose sistema venoso profundo	2.9	1.7 – 5.0
Hemorragia cerebral	1.9	1.2 – 3.0
Neoplasia	2.9	1.6 – 5.1
Infecção SNC	3.3	2.0 – 17.2

GCS, pontuação na escala de coma de Glasgow

Amostras de validação

Utilizaram-se duas amostras independentes de doentes com TVC, obtidas prospectivamente, em duas alturas diferentes no tempo.

Amostra 1 – 91 doentes

A amostra 1 foi obtida de um estudo multicêntrico português (20 centros).^{4,5} No estudo VENOPORT, foram incluídos doentes de duas maneiras: uma retrospectiva e outra prospectiva. Para o estudo de validação foi usada a amostra prospectiva, que compreendeu 91 doentes incluídos consecutivamente entre 1995 e 1998, antes do início do ISCVT. No VENOPORT foi feito o registo dos dados necessários para a validação do modelo de prognóstico do ISCVT (variáveis preditoras do prognóstico). Os doentes foram seguidos prospectivamente e foi avaliada a sua capacidade funcional usando a escala modificada de Rankin,⁶ a mesma escala utilizada na amostra de derivação.

Amostra 2 – 169 doentes

A partir de 2001, após terminar a inclusão no ISCVT, efectuou-se o registo prospectivo de doentes com TVC em cinco centros que participaram nesse estudo (Hospital de Santa Maria, Lisboa; Hospital de S. Marcos, Braga; Lille University Hospital, Lille; H Lariboisière, Paris; Hospital da Clínicas da Universidade de S. Paulo, S. Paulo).

Esta amostra foi colectada com o objectivo de proceder à validação externa do modelo de prognóstico do ISCVT. Para este estudo prospectivo foram registados os dados necessários à validação do modelo de prognóstico: variáveis preditoras de prognóstico e prognóstico a longo termo avaliado com a escala de Rankin modificada (mR). Foram recrutados para esta amostra 169 casos de doentes com TVC sintomática.

Em ambas as amostras de validação, o diagnóstico de TVC foi confirmado por angiografia cerebral, ressonância magnética cerebral combinada com veno-RM, angio-TAC, por cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios de diagnóstico estabelecidos.⁷ As definições das variáveis de prognóstico, data de inclusão (dia de confirmação do diagnóstico por exame de imagem) e do prognóstico funcional⁶ foram semelhantes às do ISCVT.

Definição do prognóstico

Dicotomizou-se o prognóstico em bom (se pontuação na escala de Rankin 0-2) e mau prognóstico (se a pontuação na escala modificada de Rankin >2).

Análise estatística

O modelo de prognóstico do ISCVT foi usado para prever o prognóstico nos dois modelos de validação. Calcularam-se a sensibilidade, especificidade, percentagem dos bons e

maus prognósticos correctamente previstos, bem como as áreas compreendidas pelas curvas ROC (“Receiver Operating Characteristics”).

Usou-se o teste de qui-quadrado de Pearson (com correcção de continuidade quando apropriado) para comparar as características entre as três amostras de doentes com TVC.

Resultados

No **quadro 2** apresenta-se a distribuição, número e respectivas percentagens, das variáveis preditoras do prognóstico nas diferentes amostras de doentes com TVC. A duração mediana do seguimento foi de 16 meses no ISCVT, 12 meses e 6 meses respectivamente, nas amostras de validação 1 e 2.

Com excepção de maior frequência de hemorragia cerebral na TAC/ RM nos doentes do ISCVT, não se encontraram diferenças na distribuição da idade, género, alteração do estado mental na admissão, trombose do sistema venoso cerebral profundo e factores de risco, entre as três amostras do estudo. Não houve diferenças em relação ao prognóstico funcional nas amostras de derivação e validação.

Quadro 2. Distribuição das variáveis preditoras de mau prognóstico e do prognóstico na série do ISCVT e nas duas amostras de validação

	ISCVT N=624	Amostra 1 N= 91	Amostra 2 N= 169	p
Idade > 37	312 (50%)	43 (47%)	74 (44%)	0,27
Género masculino	159 (26%)	24 (26%)	31 (18%)	0,14
Estado mental	137 (22%)	19 (21%)	43 (25%)	0,58
GCS < 9	31 (5%)	10 (11%)	7 (4%)	0,05
Sistema venoso profundo	68 (11%)	7 (8%)	15 (9%)	0,52
Hemorragia cerebral	245 (39%)	27 (30%)	50 (30%)	0,02
Neoplasia	46 (7%)	2 (2%)	7 (4%)	0,08
Infecção SNC	13 (2%)	2 (2%)	3 (2%)	0,81
mR >2	84 (13%)	8 (9%)	14 (8%)	0,12

GCS, pontuação escala Coma de Glasgow; SNC, sistema nervoso central; mR, escala modificada de Rankin

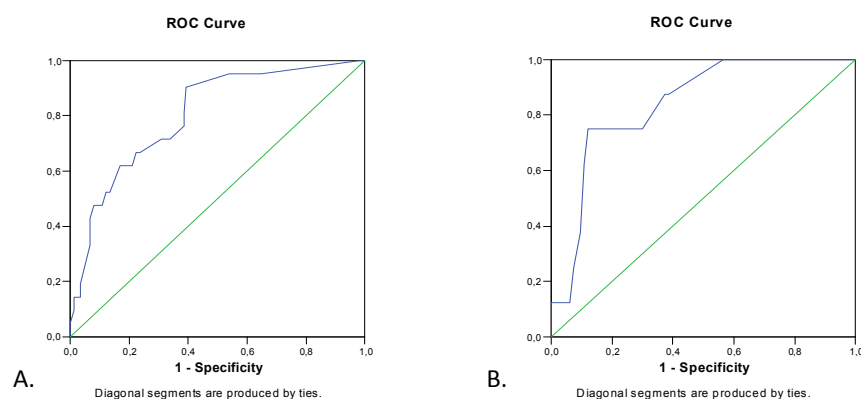
O modelo de prognóstico do ISCVT mostrou elevada capacidade de prever adequadamente o prognóstico nas duas amostras de validação em que foi

testado. **(Quadro 3)** A predição do bom prognóstico foi de 99% em todas as amostras. O mau prognóstico foi correctamente previsto numa pequena percentagem de casos (9% no ISCVT, 13 e 10% nas duas amostras de validação). Os resultados da aplicação do modelo nas duas coortes de validação foi sobreponível. **(Figura 1)**

Quadro 3. Predição do prognóstico em duas amostras independentes de doentes com trombose venosa cerebral pelo modelo de prognóstico originado da coorte do ISCVT

	ISCVT N=624	Amostra 1 N=91	Amostra 2 N=169
Predição correcta global	86%	91%	81%
Predição de bom prognóstico	99%	99%	99%
Predição de mau prognóstico	9%	13%	10%
Área sob a curva ROC	0.80	0.84	0.80

Figura 1. Áreas sob as curvas “ROC” nas amostras de validação de doentes com trombose venosa cerebral: A. Amostra 1; B. Amostra 2



Discussão

Um dos aspectos que caracteriza a qualidade dos modelos de prognóstico diz respeito à sua validade externa, isto é, a sua capacidade de prever o prognóstico quando aplicados a doentes e contextos diferentes daqueles em que foram desenvolvidos. Ao contrário do que acontece nos acidentes vasculares cerebrais arteriais⁸ e acidentes isquémicos

transitórios,⁹ em se procedeu à validação externa de alguns modelos de prognóstico, nenhum modelo de prognóstico de TVC foi até ao momento validado em amostras independentes.

Neste trabalho procedeu-se à validação externa do modelo de prognóstico a longo prazo do ISCVT em duas amostras independentes de TVC. O modelo mostrou elevada capacidade de prever o prognóstico nas duas amostras de validação. Este modelo demonstrou ter, nas amostras de validação, maior capacidade de prever o bom do que o mau prognóstico, como já tinha sido demonstrado e discutido anteriormente para a amostra do ISCVT.³ Uma das razões pode ser o reduzido poder estatístico para prever o mau prognóstico, relacionado com a sua baixa frequência, particularmente nas amostras de validação (10 a 14%).

Existem vários aspectos positivos relacionados com as amostras seleccionadas para validação: a dimensão, tendo em vista a raridade da doença; a utilização dos mesmos critérios de diagnóstico de TVC, e das mesmas definições da data de início – inclusão, e das variáveis de prognóstico; a utilização da mesma escala para avaliação do prognóstico funcional.

As variáveis de prognóstico são fáceis de compreender e de usar na prática clínica. A variável que pode levantar mais dificuldades na sua utilização é a “alteração do estado mental”. No caso da sua aplicação nas três amostras admite-se que tenha sido aplicada correctamente dado que foi definida previamente para os investigadores do VENOPORT e ISCVT.

As características das duas amostras de validação foram muito semelhantes às da amostra de derivação, provavelmente porque ambas foram extraídas de populações que participaram no ISCVT, embora não tenham sido concorrentes no tempo. É possível que por essa razão, o modelo de prognóstico tenha tido um comportamento semelhante na predição do prognóstico. Não é certo se este modelo tem um poder semelhante em amostras de doentes provenientes de outros centros, que tenham maior frequência de outras etiologias (por exemplo infecções, gravidez, anemia, desidratação) ou outros níveis de cuidados médicos. É por isso necessário proceder à validação deste modelo noutras amostras de TVC, nomeadamente originadas em zonas geográficas mais desfavorecidas, como a África ou Ásia.

Em conclusão, apesar das limitações para identificar os prognósticos desfavoráveis, o modelo do ISCVT, validado em amostras independentes da amostra em que foi obtido, pode vir a ser útil para orientar a selecção de doentes de alto risco para monitorização intensiva ou para terapêuticas experimentais. Poderá também ser usado para estratificar grupos de doentes em ensaios clínicos, o que por sua vez irá aumentar a capacidade de detectar diferenças clinicamente relevantes de intervenções terapêuticas efectuadas.

Referências

1. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
2. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515-24.
3. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F; for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
4. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaboration Study Group (VENOPORT) (2001). Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 11:177-182.
5. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J, for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (VENOPORT). Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the VENOPORT Study. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:272-278.
6. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow C, Slattery J. Interobserver agreement for stroke outcome assessment. *Stroke* 1989;20:828.
7. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997;33:27-29.
8. Tuhim S., Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Kase CS. Intracerebral hemorrhage: External validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol* 1991;29:658-663.
9. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.

3.3. Revisão sistemática dos modelos de prognóstico na trombose venosa cerebral

Resumo

Introdução

Para avaliar a qualidade dos modelos de prognóstico descritos na trombose venosa cerebral (TVC) efectuou-se uma revisão sistemática da literatura.

Método

Utilizou-se uma estratégia de pesquisa da Medline (1966- Julho 2007), reviram-se as referências dos artigos encontrados e pesquisou-se o arquivo pessoal, para identificar modelos de prognóstico de TVC identificados através de análises multivariadas em estudos prospectivos de TVC sintomáticas, em adultos.

Resultados

Foram incluídos 5 estudos na revisão sistemática, compreendendo entre 55 e 624 doentes. Identificaram-se 11 modelos de prognóstico: dois de morte na fase aguda, um de bom prognóstico a longo prazo, um de morte aos 6 meses, e os restantes de morte ou dependência às 12 semanas, 6 meses ou a mais longo prazo. Dois modelos, que testaram o prognóstico a longo prazo da TVC, preencheram critérios de boa qualidade e de exequibilidade. Apenas o modelo do ISCVT foi validado externamente. Os restantes modelos apresentaram várias limitações: pequena dimensão das amostras, problemas de validade externa (critérios de selecção, critérios de exclusão, referenciação), de validade interna (problemas de definição de variáveis), de validade estatística (número de eventos < 10/ variável preditora), de exequibilidade (variáveis não concorrentes no tempo, aplicação do modelo para calcular predições) ou ausência de validação externa.

Conclusão

Existem poucos modelos descritos para avaliar o prognóstico da TVC, e de uma forma geral apresentam fraca qualidade. Os modelos do ISCVT são os que apresentaram melhor qualidade de acordo com os diversos parâmetros analisados. Este modelo terá que ser validado noutras populações para melhorar a sua validade externa. A sua forma de aplicação poderá ser melhorada, mediante o desenvolvimento de uma “pontuação de risco”, para facilitar a sua utilização nas predições no doente individual.

Abstract

Introduction

To evaluate the quality of prognostic models described in cerebral venous thrombosis (CVT), we aimed to perform a systematic review of the literature.

Methods

To find prognostic models of CVT identified by multivariate techniques in prospective studies, we performed a MEDLINE search from 1966 to July 2007, checked all reference lists of studies found, and searched personal files.

Results

Five studies accomplished inclusion criteria, including between 55 e 624 patients. We found 11 prognostic models: 2 concerning acute death, one good long-term prognosis; one death at 6 months; the remaining, death or dependence at long-term prognosis. Two prognostic models, predicting long-term prognosis, fulfilled criteria of quality or feasibility. Only one model, one of the ISCVT, was further externally validated in independent samples. Several limitations were found in the remaining models: small number of patients, problems of external validity (selection criteria, exclusion criteria, referral), of internal validity (problems in the definition of predictive variables), of statistical validity (number of events < 10/ predictive variable), of feasibility (non-concurrent variables) and lack of external validation.

Conclusion

Prognostic models in CVT are rare and of poor quality. The models derived from ISCVT are those who present the best quality. Although it needs to be validated in other groups of patients to increase its external validity, an improvement in its application should be developed, for instance by developing a risk score, in order to be easier to apply in predicting outcome in individual patients.

Introdução

Poder prever o prognóstico de doentes com trombose venosa cerebral (TVC) tem implicações em termos clínicos e de investigação. Do ponto de vista clínico, é útil para orientar a terapêutica e dar previsões precisas do prognóstico aos doentes e seus familiares. Prever adequadamente o prognóstico de um doente pode evitar intervenções de risco em doentes que habitualmente vão ter um bom prognóstico, ou em contrapartida, seleccionar doentes com factores de mau prognóstico para essas intervenções. Do ponto de vista de investigação, é útil para comparar coortes diferentes de doentes, e em caso de ensaios clínicos, permitir uma alocação de tratamentos a grupos de doentes com características semelhantes em termos de factores confundidores de prognóstico.

Algumas variáveis têm sido apontadas como estando associadas a mau prognóstico de doentes com TVC (e.g., coma, presença de trombose do sistema venoso cerebral profundo ou de lesões cerebrais hemorrágicas). No entanto, como é uma doença pouco frequente, há poucos estudos que seguiram prospectivamente séries de doentes com TVC, e que analisaram adequadamente os factores de prognóstico ou que desenvolveram modelos de prognóstico da evolução da doença a longo prazo.

Os modelos de prognóstico do “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT), como vimos anteriormente neste **Capítulo**, têm baixa sensibilidade para prever os casos com mau prognóstico. É possível que existam outros modelos de prognóstico na literatura, ou que outras variáveis importantes para a previsão do prognóstico tenham sido descritas.

O objectivo deste trabalho foi efectuar uma revisão sistemática da literatura dos estudos que analisaram os factores preditores do prognóstico das TVC para:

1) identificar os modelos de prognóstico descritos na TVC; 2) avaliar a qualidade dos estudos que identificaram esses modelos; 3) verificar quais foram as variáveis associadas de forma independente ao prognóstico a longo prazo das TVC.

Método

Estratégia de pesquisa

Efectuou-se uma pesquisa na MEDLINE (1966- Julho de 2007). Em todos os estudos encontrados, analisou-se a lista de referências de estudos citados adicionais, até não se encontrarem mais estudos. Reviram-se os arquivos pessoais (JM Ferro, P Canhão) de artigos sobre TVC colectados ao longo dos anos.

Utilizou-se a seguinte estratégia de pesquisa:

- #1 Search "intracranial embolism and thrombosis"
- #2 Search intracranial thrombosis
- #3 Search sinus thrombosis, intracranial
- #4 Search intracranial embolism
- #5 Search cerebral veins/ or cavernous sinus/ or cranial sinus/ or dura mater
- #6 Search venous thrombosis/ or thrombosis/ or thromboembolism
- #7 Search ((#5)) AND (#6)
- #8 Search ((cerebral vein or cerebral venous or sinus) adj5 thrombo\$).tw.
- #9 Search cerebral vein and thrombo\$
- #10 Search cerebral vein and thrombosis
- #11 Search cerebral venous and thrombosis
- #12 Search sinus and thrombosis
- #13 Search (((((((#12)) OR (#11)) OR (#10)) OR (#7)) OR (#4)) OR (#3)) OR (#2)) OR (#1)
- #14 Search prognosis
- #15 Search prognos\$
- #16 Search outcome\$
- #17 Search survival\$
- #18 Search (((#14)) OR (#15)) OR (#16)) OR (#17)
- #19 Search predict\$
- #20 Search multivariate analysis
- #21 Search models, statistical
- #22 Search probability
- #23 Search regression analysis
- #24 Search logistic models
- #25 Search proportional hazards models
- #26 Search survival analysis
- #27 Search multivariate
- #28 Search (((((((#27)) OR (#26)) OR (#25)) OR (#24)) OR (#23)) OR (#22)) OR (#21)) OR (#20)) OR (#19)
- #29 Search ((#28)) AND (#18)
- #30 Search ((#29)) AND (#13)
- #31 Search ((#29)) AND (#13) Limits: Humans
- #32 Search ((#29)) AND (#13) Limits: All Adult: 19+ years, Humans

Eligibilidade

Esta revisão incluiu estudos que analisaram os factores de prognóstico de TVC se: 1) a TVC foi sintomática e confirmada por angiografia ou ressonância magnética (RM) cerebral; 2) incidiram em séries prospectivas de TVC, em adultos, com tempos de inclusão bem definidos, com seguimento dos doentes pelo menos até 3 meses após a TVC, medição adequada do prognóstico com escala funcional; 3) usaram métodos de análise multivariada para identificação de factores independentes de prognóstico. Os trabalhos publicados em resumo não foram incluídos no caso da informação ser insuficiente para analisar os aspectos relacionados com a metodologia. Excluíram-se as publicações que duplicaram dados ou foram restritas a sobreviventes.

Qualidade dos estudos

Os modelos de prognóstico foram classificados de acordo com as características relacionadas com a sua validade externa (até que ponto é que o modelo é generalizável?), validade interna (quais os enviesamentos dos modelos?), validade estatística, avaliação do modelo (qual é a qualidade do modelo nas suas predições?) e exequibilidade (é fácil ou prático utilizar o modelo?).

Construiu-se uma grelha para classificar os estudos encontrados de acordo com essas características:

Validade externa: origem (comunidade, hospitalar), critérios de exclusão, descrição das coortes (distribuição por género, idade, diagnóstico, duração da doença, apresentação clínica, lesões cerebrais, causas de TVC, tratamentos)

Validade interna: tamanho de amostra, descrição dos tempos de início de doença-inclusão, dados prospectivos, percentagem de doentes com perda de seguimento, medidas de prognóstico avaliadas, momento de avaliação do prognóstico, definição adequada das variáveis clinicamente válidas, factores preditores de prognóstico importantes não incluídos nas análises.

Validade estatística: número adequado de eventos para o número de variáveis testadas na análise multivariada, análise “stepwise” ou estudo da colinearidade (porque a regressão múltipla pode produzir resultados espúrios se todas as variáveis entram num modelo, e se algumas variáveis estiverem fortemente correlacionadas umas com outras (colinearidade); é porém menos provável que tal aconteça efectuando uma análise “stepwise”).

Avaliação do modelo: validação na coorte inicial (validação interna), validação externa; as predições do modelo são melhores que as predições clínicas? foram comentadas as consequências para a prática clínica da aplicação do modelo?

Exequibilidade do modelo: disponibilidade dos dados necessários para aplicar o modelo; descrição adequada do modelo e das variáveis do modelo; apresentação de intervalos de confiança para as predições.

Extracção de dados

Utilizou-se uma folha de registo padronizada para o registo dos dados:

Tipo de estudo, origem da coorte, critérios de inclusão e exclusão, definição de TVC, definição do tempo de diagnóstico da TVC; nº de doentes incluídos, descrição da coorte (género, idade, raça, patologias associadas, gravidade neurológica); variáveis de prognóstico incluídas no modelo, definição das variáveis de prognóstico; prognósticos estudados, sua definição, tempo e forma de avaliação; atrição; tipo de análise estatística, regressão múltipla “stepwise”, estudo da colinearidade, relação nº de eventos/ nº de variáveis de prognóstico; validação externa e interna; apresentação de intervalos de confiança no modelo de prognóstico.

Análise dos dados

Procedeu-se a:

- 1) análise da qualidade dos modelos identificados;
- 2) identificação das variáveis independentes associadas ao prognóstico da TVC nos vários modelos.

Resultados

A estratégia de pesquisa levou à identificação de uma revisão sistemática sobre a história natural da TVC¹ e de 25 estudos que avaliaram o prognóstico das TVC. Dos estudos encontrados, excluíram-se 20. As razões de exclusão foram: tipo de desenho (retrospectivo);²⁻¹² estudos com parte retrospectiva e outra prospectiva, sem análise separada da parte prospectiva;^{13,14} ausência de análise de preditores de prognóstico em estudos com desenho prospectivo^{15,16} ou apenas realização de análise bivariada;^{17,18} estudos de prognóstico em subgrupos de doentes de estudos já incluídos na revisão.^{19,20,21}

(Quadro 1)

Incluíram-se 5 estudos na revisão sistemática²²⁻²⁶. Os factores de prognóstico foram avaliados para a fase aguda da TVC e para o prognóstico a longo prazo, em 1²⁶ e 4²²⁻²⁵ estudos, respectivamente.

Quadro 1. Razões de exclusão de estudos com informação sobre prognóstico das trombozes venosas cerebrais

Retrospectivos: Sem análise de factores prognóstico

- Masuhr et al, 2004¹⁰ - 8 doentes (de uma série de 79 casos)
- Terazi et al, 2005¹² - 48 doentes
- Preter et al, 1996⁴ - 77 doentes
- Strupp et al, 2002⁷ - 40 doentes
- Buccino et al, 2003⁸ - 36 doentes

Retrospectivos: Com análise bivariada ou multivariada

- Barinagarrementeria et al, 1992² - variáveis: estupor ou coma, sinais piramidais bilaterais, convulsões generalizadas, sinais meníngeos, lesões bilaterais na TAC e LCR hemático
- Appenzeller et al, 2005¹¹ - 24 casos, análise bivariada
- Mehraein et al, 2003⁹ - 79 doentes; variável estupor ou coma
- Lleo et al, 1999⁵ - 17 doentes; variáveis: alteração estado de consciência e neoplasia
- Stolz et al 2000⁶ - 25 doentes; factores protrombóticos
- Bienfait, 1995³ - 62 doentes; variáveis: coma, hemiparésia

Retrospectivos e prospectivos, com análise multivariada

- Ferro et al, 2001¹³ - 142 doentes; variáveis preditoras de morte ou dependência na fase aguda: infecção SNC, encefalopatia e hemorragia na admissão; preditores de recuperação completa: ausência de encefalopatia, idade < 45 a, e anticoagulação
- Stolz et al, 2005¹⁴ - 79 doentes (37 retrospectivos e 42 prospectivos a partir de 1996; centro participou no ISCVT); variáveis preditoras de mau prognóstico: idade e alteração do estado de consciência

Prospectivos: Sem análise de factores prognóstico

- Cakmak et al, 2003¹⁶ - 16 doentes
- Baumgartner et al, 2003¹⁵ - 33 doentes

Prospectivos: Com análise bivariada

- Rondepierre et al, 1995¹⁷ - 18 doentes; < idade e síndrome de hipertensão intracraniana associadas a melhor prognóstico
- Stolz et al, 2002¹⁸ - 25 doentes; análise posthoc; Doppler transcraniano normal no início ou aos 90 dias, fluxo invertido na veia basal, alt da consciência, cefaleias, NIHSS na admissão, recanalização na RM de seguimento, enfarte venoso e idade
- Stolz et al, 2004¹⁹ - 37 doentes; recanalização RM não se associa a melhor prognóstico

Prospectivos, de análise de subgrupos incluídos noutros estudos publicados

- Ferro et al, 2005²⁰ - 51 doentes ; > 65 anos (subgrupo do ISCVT); com análise multivariada de factores prognóstico
- Girot et al, 2007²¹ - subgrupo do ISCVT lesões hemorrágicas; idade, género masculino, trombose do sistema venoso profundo, trombose do seio lateral direito, defeito motor.

Qualidade dos modelos

Validade externa

No **quadro 2** são apontadas as características dos estudos incluídos que permitem avaliar a sua validade externa. Em todos, a origem e coorte de insepção foram bem caracterizadas e definidos os critérios de exclusão. O estudo de de Bruijn²² é um ensaio clínico, tem alguns critérios de exclusão que devem ser considerados na interpretação dos resultados ou na generalização a outras populações.

Quadro 2. Características dos estudos em relação à sua validade externa

	Origem do estudo	Exclusões	Descrição coorte
de Bruijn, 2001 ²²	Multicêntrico (holandês e inglês) 14 hospitalares ensaio clínico, 1992-1996	<18 anos, trombose seio cavernoso, gravidez, condição mau prognóstico; indicação ou c-i heparina; PL por ↓ visão	Adequada
Ferro, 2002 ²³	Multicêntrico, nacional, hospitalar, 1995-1998	<15 anos, assintomático, trombose seio cavernoso	Adequada
Breteau, 2003 ²⁴	2 Hospitais (1 universitário) 1995-1998	< 15 anos, trombose seio cavernoso	Adequada
ISCVT 2004 ²⁵	Multicêntrico, internacional, 1998-2001	<15 anos, assintomático	Adequada
Canhão, 2005 ²⁶	Multicêntrico, internacional, 1998-2001	<15 anos, assintomático	Adequada

Validade interna

No **quadro 3** descrevem-se detalhadamente as características importantes para a avaliação da validade interna dos estudos incluídos na revisão sistemática. O tamanho de amostra foi descrito em todos os estudos; a descrição dos tempos de início de doença-inclusão e dia zero para contagem do seguimento não foi explícita em quase todos os estudos.

A definição das variáveis foi adequada. A maior parte das variáveis foram apropriadas para a predição de prognóstico. No entanto, algumas variáveis incluídas nos modelos

podem ter sido usadas de formas diferentes nos diferentes doentes (exemplo, alteração do estado mental, encefalopatia, agravamento). Em nenhum estudo é dada informação sobre a fiabilidade no diagnóstico das variáveis preditoras do prognóstico, sobretudo aquelas que podem levantar mais dificuldades (e.g., alteração de estado mental, trombose do sistema venoso profundo). No estudo do ISCVT uma das variáveis que foi importante para o prognóstico foi GCS<9, mas existem vários casos sem informação para esta variável.

Quadro 3. Características relacionadas com a validade interna dos estudos de trombose venosa cerebral

	Doentes Nº	Definição início TVC	Resultados	Atrição	Definição variáveis	Variáveis válidas
deBruijn 2001 ²²	59	Não	Longo termo (12 sem) mR ≥3	0	Sim	Sim
Ferro ²³ 2002*	91	Não na publicação de 2002	Longo termo (med 12 m) 1) mR ≥3 2) mR < 2 3) tempo até mR <2	1 (1%)	Não (tipo de agrava/)	± (variável agrava/)
Breteau ²⁴ 2003	55	Não	Longo termo (med 36 m) 1) mR ≥ 3 2) mR ≤ 2	0	Sim	Sim Alt cons ≤13; <i>não tem coma</i>
ISCVT ²⁵ 2004	624	Sim	6 meses: 1) Morte; 2) mR ≥ 3 Longo termo (med 18 m): mR ≥ 3	8 (1,3%)	Sim	Sim GCS m.d. <i>Variável mental</i>
Canhão ²⁶ 2005	624	Sim	Morte aos 30 dias	0	Sim	± (variável agrava/)

*parte prospectiva do estudo; mR, pontuação na escala de Rankin modificada; m.d., sem informação; agrava/, agravamento; alt cons, alteração do estado de consciência; em itálico aspectos negativos dos estudos

Em todos os estudos foram disponibilizadas as seguintes informações: percentagem de perda de seguimento, tipo e altura de avaliações do prognóstico. As medidas de prognóstico foram bem definidas em todos os estudos e avaliadas em tempo apropriado para o tipo de doença na maioria dos estudos; no entanto, 12 semanas, pode ser

insuficiente para avaliar o prognóstico da TVC.²² Em todos os estudos foram avaliados prognósticos relevantes para os doentes.

Avaliação dos modelos

As análises estatísticas foram adequadas na maior parte dos casos, com métodos de regressão logística, análise de colinearidade e regressão de Cox. Em dois estudos foi usado o método de regressão logística para avaliar os resultados ocorridos em tempos diferentes no seguimento, pelo que teria sido mais adequado efectuar estudos baseados em curvas de sobrevida e regressão de Cox.^{23,24} Na maior parte dos estudos não existiu uma relação apropriada nº de eventos/ nº de variáveis no modelo superior a 10.²⁷

Nenhum dos modelos foi avaliado adequadamente. Em nenhum se mostrou que a utilização dos modelos foi superior à predição clínica. Em poucas publicações foram referidas qualidades de predição dos modelos. Os valores preditivos e respectivos intervalos de confiança dos modelos não foram apresentados para nenhum dos modelos.

Em alguns dos trabalhos é discutida a importância prática de usar o modelo. Excepto o modelo do ISCVT,²⁵ nenhum outro foi validado interna ou externamente.²⁸

Em relação com a aplicabilidade dos modelos, em nenhuma das publicações são dados detalhes de como se pode usar os modelos para calcular predições. Além disso, alguns modelos incluem variáveis que requerem um atraso no tempo até que possam ser colectadas (ex., ausência de agravamento ou agravamento), pelo que não são úteis na prática clínica para efectuar predições no momento em que o doente é admitido ou em que o diagnóstico de TVC é estabelecido.

De acordo com os resultados obtidos nas tabelas 2, 3 e 4 estabeleceu-se um conjunto mínimo de critérios para considerar os estudos de boa qualidade: descrição adequada da coorte de inepção, avaliação do prognóstico em altura definida, atrição inferior a 10%, análise multivariada para a obtenção dos modelos de prognóstico, inclusão de pelo menos duas variáveis predictoras de prognóstico, e a relação 10 eventos/ variável preditora de prognóstico.

Apenas 3 modelos preencheram todos os critérios de boa qualidade: os modelos de morte ou dependência aos 6 meses e no final do seguimento do ISCVT,²⁵ e o modelo de recuperação completa no final do seguimento do VENOPORT.²³ No entanto, este último estudo tem a limitação de incluir a variável agravamento, que limita a exequibilidade do modelo. Os restantes modelos cumprem todos os requisitos mínimos, excepto o não cumprimento de relação 10 eventos/ variável preditora de prognóstico. O modelo de Lille²⁴ só identificou uma variável no modelo de bom prognóstico.

Variáveis de prognóstico identificadas nos modelos

Uma vez que se identificou um pequeno número de modelos de prognóstico, analisaram-se todas as variáveis preditoras de bom ou de mau prognóstico, na fase aguda e/ou a longo termo, em todos os modelos.

Sete variáveis foram consideradas preditoras de morte na fase aguda. Foram identificadas através de 2 modelos, a partir da mesma coorte de doentes. Um dos modelos foi obtido de variáveis disponíveis na admissão hospitalar e o outro com variáveis obtidas durante o internamento.²⁶ Essas variáveis foram: convulsão (2 modelos), alteração do estado mental (2 modelos), pontuação na escala de coma de Glasgow (GCS) <9 (2 modelos), trombose do sistema venoso cerebral profundo (2 modelos), lesão da fossa posterior (2 modelos), hemorragia cerebral do hemisfério direito (modelo na admissão), agravamento de defeito focal (modelo durante internamento) ou aparecimento de novos sinais focais (modelo durante internamento).²⁶

Treze variáveis foram identificadas em modelos de previsão de morte ou dependência aos 6 meses (ISCVT),²⁵ ou a longo prazo após uma mediana de tempo de seguimento entre 12 semanas e 36 meses.²²⁻²⁵ (**Quadro 5**)

Quadro 5. Variáveis preditoras de mau prognóstico em doentes com trombose venosa cerebral

Demográficas	Clínica	Neuroimagem	Etiologia
Idade > 37 ²⁵	Coma ^{22,23,25}	Hemorragia cerebral ^{22,25}	Cancro ou hemopatia maligna ^{24,25}
Género masculino ²⁵	Defeito neurológico no momento do diagnóstico ²⁴	Hemorragia hemisfério direito ²⁵	Infecção do sistema nervoso central ²⁵
	Encefalopatia ²³ , alteração do estado mental ²⁵	Trombose do sistema venoso cerebral profundo ²⁵	
	Hemiparésia ²⁵		
	Agravamento durante internamento ²³		

Nos diferentes modelos identificaram-se quatro variáveis associadas a bom prognóstico a longo prazo: hipertensão intracraniana isolada,²⁴ ausência de afasia,²³ não estar em coma,²³ e não existir agravamento.²³

A definição ou utilização de algumas variáveis levantam alguns problemas na aplicação nos modelos. É exemplo disso, a utilização da variável “agravamento após admissão hospitalar”, já que não é obtida no mesmo momento dos outros preditores do modelo de prognóstico, que entretanto podem ter também mudado.^{23,26} Pode, na situação extrema, acontecer que a variável “agravamento” tenha em si o próprio resultado “morte”. Outras variáveis podem não ter sido classificadas da mesma maneira em todos os doentes como “estado mental” ou “encefalopatia”, ou poderão vir a ser aplicadas de formas diferentes noutras coortes. A utilização da variável “trombose do sistema venoso cerebral profundo” foi definida como trombose de veias cerebrais profundas, e não inclui a trombose do seio recto. Quando aplicado o modelo noutras coortes, deverá ser utilizada a mesma definição.

Discussão

A revisão sistemática identificou cinco estudos de avaliação de prognóstico de TVC em que se obtiveram 11 modelos de prognóstico. A qualidade foi considerada adequada para 3 modelos.^{23,25} No entanto, dois desses modelos foram obtidos na mesma coorte em tempos diferentes,²⁵ e o outro modelo inclui uma variável (agravamento) que limita a sua exequibilidade.²³ Os dois modelos obtidos no ISCVT (morte ou dependência aos 6 meses e no final do seguimento) foram os que melhor preencheram os critérios de qualidade definidos.

Encontraram-se diversas limitações nos outros modelos. Essas limitações reduzem a sua validade interna, validade externa ou exequibilidade: pequena dimensão da amostra de doentes, proveniência de centros de referência, critérios de exclusão dos estudos, variáveis predictoras não concorrentes no tempo, variáveis cuja definição pode não ser semelhante para todos os doentes. Os estudos com mais probabilidade de conter viés de selecção ou de referenciação são os de deBruijn et al,²² que é um ensaio clínico com vários critérios de exclusão, e o de Breteau et al,²⁴ que incluiu doentes provenientes essencialmente de um hospital universitário.

Com a excepção do ISCVT,²⁵ um dos problemas principais foi o pequeno número de doentes incluídos nos vários estudos. A pequena dimensão das amostras reduziu a qualidade das análises estatísticas, reflectidas por um lado, nos grandes intervalos de confiança das razões de proporções (odds ratio (OR)) das variáveis dos modelos, e por

outro, na impossibilidade de incluir nos modelos um maior número de variáveis preditoras de prognóstico.

Em nenhum dos modelos foi apresentado o valor das predições e respectivos intervalos de confiança. Só o modelo do ISCVT, que analisou os preditores de “morte ou dependência” no final do seguimento²⁵ foi validado em coortes independentes de doentes com TVC.²⁸

O reduzido número de modelos de prognóstico na TVC contrasta com o elevado número de modelos de prognóstico descritos no acidente vascular cerebral (AVC) arterial. Com efeito, mais de oitenta modelos de prognóstico existem para prever o prognóstico dos doentes com AVC isquémico ou hemorrágico.²⁹ A principal razão para o reduzido número de estudos de modelos de prognóstico na TVC deve-se muito provavelmente à baixa incidência desta doença e sua raridade.

Uma vez que o objectivo da revisão sistemática foi avaliar a capacidade de prever o prognóstico da TVC, pretendeu-se identificar os modelos de prognóstico descritos até ao momento. Vários estudos foram excluídos por terem um desenho inapropriado ou terem realizado apenas análise bivariada, que é insuficiente para obter modelos de prognóstico. Identificou-se uma revisão sistemática¹ que teve por objectivo descrever a história natural da TVC, e não especificamente avaliar os modelos de prognóstico desta doença. Deste modo, a existência dessa revisão não invalida o estudo que nos propusemos realizar. A revisão sistemática de Dentali et al, analisou indiscriminadamente séries retrospectivas e prospectivas, o que diminui a sua qualidade; não encontramos nessa revisão outros estudos de TVC além dos identificados através da nossa estratégia de pesquisa.

Não se efectuou uma meta-análise formal dos modelos por várias razões: os estudos não reportaram os dados individuais; cada estudo usou combinações diferentes de factores preditivos; algumas das variáveis preditoras não foram registadas por todos os estudos; as avaliações do prognóstico não foram todas efectuadas nos mesmos tempos desde o início da TVC.

Em conclusão, os modelos de prognósticos mais válidos e exequíveis foram originados no ISCVT. As variáveis identificadas são fáceis de obter. Não é explícito, no entanto na publicação como é que o modelo pode ser usado na prática clínica para efectuar predições individualmente. Este modelo terá que ser validado noutras populações para melhorar a sua validade externa. A sua forma de aplicação poderá ser desenvolvida (já que a aplicação da fórmula matemática do modelo é pouco exequível) mediante o desenvolvimento de “pontuação de risco” para permitir a sua utilização para realizar predições no doente individual.

Referências

1. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006;15;108:1129-34.
2. Barinagarrementeria F, Carlos C, Arredondo H. Aseptic cerebral venous thrombosis: proposed prognostic scale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1992;2:34-39.
3. Bienfait HP, Stam J, Lensing AW, van Hilten JJ. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses in 62 patients. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1286-1291.
4. Preter M, Tzourio CH, Ameri A, Bousser MG. Long term prognosis in cerebral venous thrombosis. A follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996;27:243-246.
5. Lleo A, Marti-Fabregas J, Guardia E, Marti-Vilalta JL. Cerebral venous thrombosis. Study of 17 cases. *Med Clin (Barc)* 1999;113(14):537-40.
6. Stolz E, Kemkes-Matthes B, Potzsch B, Hahn M, Kraus J, Wirbartz A, Kaps M. Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2000;102(1):31-6.
7. Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome: a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol* 2002;249:1123-1124.
8. Buccino G, Scoditti U, Patteri I, Bertolino C, Mancina D. Neurological and cognitive long-term outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2003;107:330-335.
9. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:17-21.
10. Masuhr F, Mehraein S. Cerebral venous and sinus thrombosis: patients with a fatal outcome during intravenous dose-adjusted heparin treatment. *Neurocritic Care* 2004;1(3):355-61.
11. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat LT, Deus-Silva L, Voetsch B, Faria AV, Zanardi VA, Damasceno BP, Cendes F. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(5); 371-8.
12. Terazzi E, Mittino D, Ruda R, Cerrato P, Monaco F, Sciolla R, Grasso E, Leone MA. Cerebral venous thrombosis: a retrospective multicentre study of 48 patients. *Neurol Sci* 2005;25(6):311-5.
13. Ferro J, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-182.
14. Stolz E, Rahimi A, Gerriets T, Kraus J, Kaps M. Cerebral venous thrombosis: an all or nothing disease? Prognostic factors and long-term outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(2):99-107.

15. Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:459-461.
16. Cakmak S, Derex L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, Hermier M, Froment JC, Trouillas P. Cerebral venous thrombosis. Clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* 2003;60:1175-1178.
17. Rondepierre P, Hamon M, Leys D, Lederc X, Mournier-Vehrer F, Godefroy O, Janssens E, Pruvo JP. Thromboses veineuses cérébrales: étude de l'évolution. *Rev Neurol* 1995;151:100-104.
18. Stolz E, Gerriets T, Bodeker RH, Hugens-Penzel M, Kaps M. Intracranial hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2002;33(6):1645-50.
19. Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, Gerriets T, Rottger C, Siekmann R, Kaps M. Influence of Recanalization on Outcome in Dural Sinus Thrombosis: A Prospective Study. *Stroke* 2004;35(2):544 - 547.
20. Ferro JM, Canhão P, Bousser M-G, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005;36:1927-32.
21. Girot M, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, Leys D; ISCVT Investigators. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38 (2):337-342.
22. de Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:105-108.
23. Ferro J, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the VENOPORT Study. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:272-278.
24. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit J-L, Mackowiak-Cordoliani M-A, Girot M, Bertheloot D, Hénon H, Lucas C, Leclerc X, Fourrier F, Pruvo JP, Leys D. Cerebral venous thrombosis. 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003;250:29-35.
25. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
26. Canhão, P, Ferro, JM, Lindgren, AG, et al and ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005; 36:1720.
27. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A stimulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379.
28. Ferro, JM, Canhão, P, Crassard, I, Bousser M-G, Dutra A, Massaro A, Mackowiak-Cordoliani M-A, Leys D, Fontes J. External validation of a prognostic model of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19(suppl. 2):154.
29. Counsell C, Dennis M. Systematic Review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:159-170.

CAPÍTULO 4.

**Evolução na fase aguda das trombooses venosas
cerebrais**

4.1. Análise do agravamento neurológico

Parte dos dados deste capítulo foram apresentados à “12th European Stroke Conference”. Valencia 2003

Crassard I, Canhãõ P, Ferro JM, , Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Neurological worsening in the acute phase of cerebral venous thrombosis in ISCVT (International Study on Cerebral Venous Thrombosis). Cerebrovasc Dis 2003; 16(suppl. 4):60.

Resumo

Introdução

O curso clínico das trombozes venosas cerebrais (TVC) não foi analisado previamente. O objectivo deste estudo foi descrever e identificar factores preditores do agravamento neurológico na fase aguda da TVC no “International Study on Cerebral Venous Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Método

O ISCVT é um estudo multinacional, prospectivo, de observação que incluiu 624 doentes com TVC entre Maio de 1998 e Maio de 2001. Foi registado o agravamento neurológico, definido como o aparecimento de novo ou agravamento de sinais ou sintomas prévios, desde o diagnóstico de TVC até à alta hospitalar. Efectuou-se uma análise multivariada de regressão logística para identificar variáveis independentes associadas a agravamento neurológico.

Resultados

Cento e quarenta e dois doentes (22.7%) tiveram algum tipo de agravamento neurológico: deterioração do estado de consciência (82 doentes, 13.1%), perturbação do estado mental (43 doentes, 6.9%), convulsão (49 doentes, 7.8%), pioria de defeito focal (45 doentes, 7.2%), sinal focal de novo (42 doentes, 6.7%), intensificação da cefaleia ou de outros sintomas de hipertensão intracraniana (24 doentes, 3.8%), e redução da acuidade visual (12 doentes, 1.9%). O tempo mediano entre o início dos sintomas e o agravamento foi de 8 dias. Demonstraram-se novas lesões cerebrais em 50 dos 117 casos em que se repetiu TAC/RM (enfarte em 26, hemorragia em 33). Os factores preditores de agravamento foram: pontuação na escala de coma de Glasgow (GCS) <9 (OR=4.9, IC 95% 2.3-10.7), GCS entre 9 e 13 (OR= 3.6, IC 95% 2.2-6.0), sinais motores bilaterais (OR=3.1, IC 95% 1.2-8.1), enfarte cerebral na TAC/RMN de admissão (OR=1.8, IC 95% 1.2-2.7) e trombose do seio lateral direito (OR=1.6, IC 95% 1.1-2.5). Nos doentes que agravaram, os preditores independentes de mau prognóstico (Rankin >2) aos 6 meses foram: agravamento de sinal focal e deterioração do estado de consciência.

Conclusão

Nesta coorte multinacional de 624 doentes, quase um quarto de doentes sofreu agravamento após o diagnóstico de TVC. A alteração do estado de consciência foi o preditor mais forte do agravamento e de mau prognóstico.

Abstract

Background

The clinical course in the acute phase of cerebral venous thrombosis (CVT) is known to be highly variable and unpredictable but it has not so far been specifically studied. The aim of this study was to evaluate the neurological worsening during the acute phase and to identify its predictors, in the “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT) cohort.

Methods

ISCVT is a multinational, prospective and observational study that included 624 patients with CVT between 5/1998 and 5/2001. Data about worsening were collected in the inclusion form. Neurological worsening was defined as any new or increased neurological sign or symptom from the day of diagnosis to discharge. Multivariate analysis was performed to identify independent predictors of neurological worsening.

Results

Among the 624 patients, 142 (22.7%) worsened during the acute phase. Types of worsening were: depressed consciousness (82 patients, 13.1%), mental state disturbance (43 patients, 6.9%), seizure (49 patients, 7.8%), worsening of previous focal sign (45 patients, 7.2%), new focal sign (42 patients, 6.7%), increase of headache and/or other symptoms of increased intracranial hypertension (24 patients, 3.8%) and visual loss (12 patients, 1.9%). Median time from symptoms onset and worsening was 8 days. Neuroimaging was repeated in 117 patients disclosing new lesions in 50 patients (infarct in 26, hemorrhage in 33). Multivariate predictors of worsening were: GCS between 9 and 13 (OR= 3.6, 95 CI % 2.2-6.0), GCS <9 (OR=4.9, 95% CI 2.3-10.7), bilateral motor signs (OR=3.1, 95% CI 1.2-8.1), right lateral sinus thrombosis (OR=1.6, 95% CI 1.1-2.5) and infarct at admission CT/MRI (OR=1.8, 95% CI 1.2-2.7). Worsening of focal sign and of consciousness were independent predictors of poor prognosis (Rankin >2) in patients who worsened.

Conclusion

In this multinational cohort of 624 patients, almost one fourth had a neurological worsening. A decrease in the GCS was the strongest predictor of worsening and poor prognosis.

Introdução

É conhecida a variabilidade do curso clínico de doentes com trombose venosa cerebral (TVC).¹ Embora a maioria dos doentes melhore no decurso do internamento hospitalar, alguns agravam progressivamente, uns mantêm-se estáveis e outros agravam subitamente. Não existem estudos de descrição sistemática dos vários tipos de agravamento neurológico, de análise dos factores que lhes estão associados, nem das suas consequências no prognóstico da TVC. O objectivo deste trabalho foi analisar o agravamento neurológico após o diagnóstico de TVC, identificar os factores preditores do agravamento e avaliar o impacto do agravamento no prognóstico nos doentes incluídos no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).²

Método

População

Este estudo incidiu em doentes com o diagnóstico de TVC incluídos no ISCVT, descrito em detalhe no **Capítulo II**. O ISCVT é um estudo prospectivo de observação, multinacional e multicêntrico, onde foram incluídos consecutivamente 624 doentes, com mais de 15 anos, e com TVC sintomática. O diagnóstico de TVC foi confirmado por angiografia cerebral, ressonância magnética (RM) cerebral combinada com veno-RM, angio-TAC, por cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios de diagnóstico estabelecidos.¹

Dados colectados

Utilizou-se a seguinte informação para o estudo actual: dados demográficos, datas de início de sintomas, da admissão hospitalar e do diagnóstico de TVC; forma de instalação da TVC (aguda, subaguda, crónica); sintomas e sinais clínicos desde o início dos sintomas até ao diagnóstico; pontuação na escala de coma de Glasgow na admissão hospitalar; localização da TVC; número, tipo (edema, enfarte, hemorragia), dimensão e localização de lesões cerebrais no exame de imagem (TAC ou RM) da admissão; factores de risco para a trombose venosa cerebral; terapêuticas efectuadas; prognóstico funcional aos 6 meses avaliado com a escala de Rankin modificada (mR).³

Agravamento

Considerou-se existir agravamento de causa neurológica ou de causa não neurológica, se se verificasse deterioração de sintomas ou sinais prévios, ou aparecimento de novos sintomas ou sinais, após o diagnóstico da TVC. Para o estudo actual estudou-se apenas o agravamento de causa neurológica.

Analisaram-se os dados extraídos do formulário de inclusão relacionados com os tipos de agravamento durante a hospitalização: deterioração do estado de consciência, aparecimento de novos sinais focais, agravamento de defeitos neurológicos, convulsões, alteração da acuidade visual, cefaleias, pontuação mais baixa na escala de coma de Glasgow; datas de agravamento; repetição de exames de imagem cerebral e aparecimento de novas lesões cerebrais. (Apêndice 1)

Prognóstico

O prognóstico funcional foi classificado de acordo com a escala de Rankin modificada (mR).³

Considerou-se existir recuperação completa quando a pontuação aos 6 meses foi mR<2; recuperação incompleta mas independência quando mR=2; dependência ou morte se mR>2.

Análise estatística

As variáveis independentes que se consideraram poder estar associadas ao agravamento neurológico (variável dependente) foram: idade, género, etnia, sintomas e sinais, forma de instalação clínica, lesões cerebrais, localização das oclusões venosas, factores de risco para trombose venosa, terapêuticas.

Para identificar a associação entre as diversas variáveis independentes e a presença de agravamento neurológico efectuou-se análise bivariada mediante o teste do qui-quadrado (com a correcção de Yates quando necessário) ou o teste exacto de Fisher para variáveis categoriais, e com o teste *t de Student* ou ANOVA para variáveis contínuas. Para identificar as variáveis associadas de forma independente ao agravamento, as variáveis associadas com o agravamento na análise bivariada ($p < 0.10$) foram incluídas em análise multivariada, realizando-se uma análise de regressão logística (método “backward”).

Calcularam-se as razões de proporções (odds ratio (OR)) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para as variáveis retidas nos modelos preditores de agravamento neurológico.

Avaliou-se o impacto do agravamento neurológico na recuperação completa ou morte dependência na altura da alta e aos 6 meses, mediante análise bi e multivariada. Calcularam-se os OR e IC 95%.

Os dados foram analisados com o programa SPSS 11.0 para Windows.

Resultados

Apenas em 2 dos 624 casos, os dados acerca do agravamento não foram preenchidos no formulário de inclusão. Cento e quarenta e dois doentes (23%) sofreram agravamento neurológico, 101 do género feminino. A idade média dos doentes que sofreram agravamento foi de 40 anos.

A mediana do tempo desde o início dos sintomas da TVC e o agravamento neurológico foi de 8 dias (média 14 dias, DP=22 dias, entre 0 e 174 dias). A mediana do tempo desde a admissão hospitalar e o agravamento foi de 3 dias (média 6 dias, DP=9 dias, variou entre 0 e 53 dias). A mediana do tempo entre o diagnóstico e o agravamento foi de 2 dias (média 4 dias, DP=8 dias).

Sete doentes tiveram agravamento de causa não neurológica: trombose venosa dos membros inferiores em 4, tromboembolismo pulmonar em 1; trombose mesentérica em 1; flebite e bacteriémia em 1; oclusão da artéria carótida interna após angiografia em 1.

Tipos de agravamento neurológico

Registaram-se diferentes tipos de agravamento neurológico: deterioração do estado de consciência, perturbação do estado mental, crise convulsiva, deterioração de sinal focal prévio, sinal focal de novo, aumento da cefaleia e ou de outros sinais de hipertensão intracraniana e diminuição da acuidade visual. (**Quadro 1**)

Em 88 doentes (62%) identificou-se mais do que um tipo de agravamento neurológico.

Em alguns doentes verificou-se um tipo isolado de agravamento: 5 doentes com novos sinais focais, 20 com convulsão, 3 com agravamento de defeito visual. Em trinta e seis doentes não houve informação sobre a pontuação na escala de coma de Glasgow após a deterioração. Para os doentes com esta informação, calculou-se um decréscimo médio de 3 (DP= 4) pontos na escala de coma de Glasgow.

Em 117 dos 142 doentes (82%) que sofreram agravamento neurológico foi repetido um exame de imagem cerebral (TAC ou RM): em 50 doentes (43%) foram identificadas novas lesões parenquimatosas, em 26 doentes enfartes venosos (22%) e em 33 doentes (28%) hemorragias cerebrais. A maioria dos doentes teve mais do que um tipo de lesão.

Dos doentes que não sofreram agravamento neurológico, em 153 (32%) foi repetido um exame de neuroimagem (TAC ou RM cerebral). Em 7 doentes (5%) verificou-se a presença de novas lesões parenquimatosas cerebrais, edema ou enfarte em 6 casos (4%) e hemorragia em 3 casos (2%).

Quadro 1. Tipos de agravamento neurológico depois da admissão hospitalar em 624 doentes com trombose venosa cerebral

	Nº doentes (“missing”)	%
Agravamento neurológico	142	22.8
Deterioração do estado de consciência	82 (0)	13.1
Alteração do estado mental	43 (0)	6.9
Agravamento de defeito focal	45 (0)	7.2
Defeito focal de novo	42 (0)	6.7
Convulsão	49 (0)	7.9
Deterioração visual	12 (0)	1.9
Agravamento		
- Pior pontuação GSC	106 (36)	
14-15	37	34.9
9-13	27	25.5
< 9	42	39.6
- Repetição de TAC/RM	117 (0)	
Enfarte cerebral de novo	26	22
Hemorragia cerebral de novo	33	28
Qualquer lesão cerebral de novo	50	43

GCS, escala de coma de Glasgow; frequências das pontuações de GCS e de novas lesões na TAC/RM calculadas para os doentes com agravamento.

Tratamento

Cento e trinta e um (92%) dos 142 doentes que tiveram agravamento neurológico foram tratados com heparina. Oitenta e quatro doentes (64%) receberam heparina antes do agravamento, 26 doentes (20%) desde o dia do agravamento e 16 doentes (12%) após o agravamento. A instituição precoce de heparina (< 7 dias após o início dos sintomas) não se associou a menor frequência de agravamento.

Onze doentes (8%) foram tratados com fibrinólise, 88 doentes (62%) com antiepilépticos, 47 doentes (33%) com corticóides, 44 doentes (31%) com antiosmóticos, 15 doentes (11%) com diuréticos; 6 doentes foram submetidos a cirurgia: evacuação de hematoma cerebral (4), evacuação de hematoma subdural (1), craniectomia (1) e drenagem ventricular (2).

Modelo preditivo de agravamento neurológico

Os doentes que vieram a sofrer agravamento neurológico apresentaram várias características clínicas e radiológicas na admissão hospitalar com maior frequência do que os doentes sem agravamento neurológico (**Quadro 2**).

Quadro 2. Variáveis associadas ao agravamento neurológico (Análise bivariada)

	Com		Sem		p
	Agrava/	%	Agrava/	%	
>37 anos	75	53	236	49	0.445
Alteração estado mental	49	35	87	18	<0.001
Hemiparésia	75	53	157	33	<0.001
Sinais motores bilaterais	12	9	10	2	<0.001
Convulsão focal	35	25	86	18	0.075
Hipertensão intracraniana isolada	22	16	121	25	<i>0.016</i>
GCS>13	80	60	404	87	<i><0.001</i>
GCS 9-13	37	28	46	10	<0.001
GCS<9	16	12	14	3	<0.001
SLS	97	68	88	60	0.078
Seio lateral direito	69	49	186	39	0.038
Seio recto	33	26	74	15	0.004
Veia cortical	35	25	71	15	0.006
Sistema venoso profundo	29	20	39	8	<0.001
SLS isolado	9	6	68	14	<i>0.013</i>
Seio lateral isolado	21	15	121	25	<i>0.009</i>
+ do que 1 seio ocluído	80	56	231	48	0.089
Enfarte cerebral TAC/RM	87	61	201	42	<0.001
Hemorragia cerebral TAC/RM	73	51	171	36	<0.001
Hemorragia encefálica direita	45	32	67	14	<0.001
Qualquer lesão	117	82	273	57	<0.001
Lesões bilaterais	41	29	70	15	<0.001

SLS, seio longitudinal superior; em itálico as variáveis que se associaram negativamente ao prognóstico

O agravamento neurológico foi mais frequente nos doentes com (análise bivariada): alteração do estado de consciência, hemiparésia, sinais motores bilaterais, alteração do estado mental desde o início dos sintomas até à admissão hospitalar; enfarte ou

hemorragia na TAC ou RM na admissão; trombose do seio lateral direito, do seio recto, do sistema venoso cerebral profundo, ou de veia cortical.

Os doentes com agravamento neurológico tiveram com menor frequência a apresentação clínica na admissão de síndrome de hipertensão intracraniana isolada.

Não se encontraram diferenças na distribuição das seguintes variáveis entre os doentes com e sem agravamento neurológico: idade, género, forma de instalação dos sintomas, e distribuição de factores de risco.

A análise de regressão logística identificou as seguintes variáveis associadas de forma independente à ocorrência de agravamento neurológico: presença de sinais motores bilaterais, pontuação na escala de coma de Glasgow na admissão <9 ou entre 9-13, trombose do seio lateral direito, enfarte (ou edema) cerebral na TAC ou RM efectuadas na admissão. (**Quadro 3**)

Quadro 3. Características clínicas e radiológicas associadas à ocorrência de agravamento neurológico durante a fase aguda da trombose venosa cerebral (Análise de regressão logística)

Preditor de agravamento	n/N	%	OR	IC 95%
GCS <9	16/30	53	4.9	2.3-10.7
GCS 9-13	37/83	45	3.6	2.2 - 6.0
Sinais motores bilaterais	12/22	55	3.1	1.2 - 8.1
Trombose do seio lateral direito	69/255	27	1.6	1.1 - 2.5
Enfarte na TAC/RMN admissão	87/288	30	1.8	1.2 - 2.7

n= número de doentes que sofreram agravamento com o preditor; N= número total de doentes com o preditor; GCS, pontuação na escala de coma de Glasgow

Impacto do agravamento neurológico após a admissão no prognóstico

A duração mediana do internamento dos doentes com agravamento neurológico foi de 17 dias (média=25 dias, DP=17.5), superior ao tempo de internamento dos doentes sem agravamento (mediana=16 dias, média=19 dias, DP=13) ($p<0.001$).

O prognóstico na fase aguda dos doentes que sofreram agravamento neurológico foi pior do que o dos doentes sem agravamento: maior fatalidade [25/142 (18%) vs. 0/480 (0%), $p<0.001$]; maior fatalidade ou dependência [63/142 (44%) vs. 53/480 (11%), $p<0.001$]; menor recuperação completa [49/142 (34.5%) vs. 361/480 (75%), $p<0.001$].

Não existiu informação sobre o estado funcional aos 6 meses de 2 doentes com agravamento e de 6 doentes sem agravamento neurológico.

O prognóstico aos 6 meses foi pior nos doentes que sofreram agravamento comparado ao dos que não sofreram agravamento: maior frequência de morte ou dependência [44/140 (31%) vs 40/474 (8.4%), $p<0.001$]; menor recuperação completa [74/140 (54%) vs. 404/474 (85%), $p<0.001$].

Quando se analisou o impacto do agravamento neurológico no prognóstico mediante uma análise de regressão logística, identificou-se que o agravamento de sinais focais prévios (OR=5.3, IC 95% 2.9-9.7) e a depressão do estado de consciência (OR=3.0, IC 95% 1.4-6.8) se associaram de forma independente a pior prognóstico aos 6 meses ($mR>2$).

Discussão

Esta é a primeira série prospectiva com elevado número de doentes em que se registou de forma sistemática a ocorrência e o tipo de deterioração neurológica após o diagnóstico de TVC. Verificou-se o aparecimento de novos sintomas ou sinais neurológicos, ou deterioração de sinais prévios em elevada percentagem (23%) de doentes com TVC. Os doentes com maior risco de sofrer agravamento neurológico foram os que apresentaram alteração do estado de consciência, sinais motores bilaterais, trombose do seio lateral direito e enfarte ou edema cerebral na TAC ou RM na admissão. O agravamento durante o internamento associou-se a maior incapacidade a longo termo e a menor frequência de recuperação completa.

Os pontos fortes deste trabalho foram o registo sistemático e detalhado dos tipos de agravamento por todos os centros, reflectidos na ausência de dados com “falta de informação”. Desta maneira, reduziu-se possível viés de detecção de agravamento, que poderia ser registado com maior frequência nos doentes em pior estado neurológico na admissão, apenas reflectindo o facto de terem sido mais vigiados.

Outro aspecto importante foi a construção de um modelo que permite identificar os doentes em maior risco de agravamento após o diagnóstico de TVC. Doentes com alterações do estado de consciência, sinais motores bilaterais, enfarte ou edema cerebral na TAC ou RM na admissão e trombose do seio lateral direito estão em maior risco de piorar. É possível que a trombose do seio lateral direito se associe ao risco de agravamento, porque é através deste seio lateral que se faz a drenagem do sangue venoso da maior parte dos hemisférios cerebrais, sendo o seio lateral esquerdo por vezes hipoplásico. Infelizmente, e porque a leitura dos exames de neuroimagem não foi centralizada, não foi possível determinar se os doentes com agravamento e trombose do seio lateral direito tiveram com maior frequência hipoplasia do seio lateral contralateral.

Foi publicada, recentemente, uma revisão sistemática sobre a história natural da TVC.⁴ Infelizmente, não foi pesquisada ou relatada qualquer informação relacionada com o agravamento ou o curso neurológico dos doentes nos 19 estudos incluídos. No estudo multicêntrico português VENOPORT, 26 doentes (18%) pioraram depois da admissão. O agravamento foi mais frequente nos doentes com síndrome focal (25%) ou encefalopatia (20%), do que naqueles com o síndrome de hipertensão intracraniana isolada (7%).⁵ No entanto, parte deste estudo foi retrospectivo, pelo que pode ter havido viés na identificação do agravamento. Quando se analisou apenas a parte prospectiva do VENOPORT, identificou-se, através de análise de regressão logística, que a variável “agravamento depois de admissão” influenciou negativamente o prognóstico da TVC.⁶

Os doentes do ISCVT que pioraram durante o internamento tiveram um quadro de apresentação neurológica mais grave na admissão hospitalar. Não se pode excluir que as consequências da trombose inicial possam ter sido determinantes para o quadro inicial e o agravamento subsequente, apesar da terapêutica instituída. Não é possível pelo desenho do estudo verificar se as razões do agravamento estiveram associadas à progressão da trombose dural, extensão da trombose dural para veias corticais, ou falência da circulação venosa cerebral colateral. A instituição precoce de heparina não se associou a menor frequência de agravamento nesta coorte.

Em 43% dos doentes que tiveram agravamento neurológico e repetiram um exame de imagem cerebral, foram identificadas uma ou mais lesões cerebrais de novo. Também não existem dados neste registo para compreender a sua causa, nomeadamente se houve extensão do trombo para veias corticais, ou se corresponderam a aumento ou transformação hemorrágica de lesões parenquimatosas prévias. Estes dados poderiam ser melhor compreendidos se tivesse sido efectuada uma leitura centralizada dos exames e se realizados RM ou veno-RM de forma sistemática.

A metodologia usada neste trabalho não permite compreender os fenómenos subjacentes ao agravamento neurológico. Apenas com a utilização de meios complementares, num desenho adequado de estudo se poderão esclarecer as várias causas ou mecanismos subjacentes ao agravamento neurológico:

- 1) Dificuldade de reabsorção do LCR, por persistência ou extensão da trombose nos seios durais, ou por disfunção das granulações de Paccioni através das quais existe reabsorção do LCR.

O agravamento da hipertensão intracraniana pode traduzir-se em agravamento das cefaleias, aparecimento de edema papilar, diplopia, alteração da acuidade visual. Neste estudo não existem dados que permitam verificar se houve extensão da trombose nem foram utilizadas técnicas de RM para estudar a circulação do LCR em doentes com agravamento isolado do síndrome de hipertensão intracraniana.

2) Propagação do trombo, afectando outros seios durais, ou com extensão da trombose a veias corticais. Este mecanismo pode conduzir a aparecimento de sinais neurológicos de novo. Não foram repetidas de forma sistemática RM ou veno-RM, para verificar se houve extensão da trombose venosa. Não foram incluídas ponderações RM com gradiente echo (T2*) para visualizar a extensão de trombose às veias corticais.⁷

3) Aumento da pressão venosa e capilar devido à oclusão venosa, subsequente modificação das lesões cerebrais já existentes, com aumento da zona de edema vasogénico, aparecimento de edema citotóxico, ou transformação hemorrágica das lesões; esta modificação pode conduzir a agravamento ou aparecimento de sinais focais. Como já referido, não existem dados de imagem cerebral no ISCVT para verificar a contribuição de alguns destes factores para o agravamento neurológico (repetição de RM cerebral; RM de difusão para verificar as características de edema vasogénico/citotóxico).⁸⁻¹⁰

4) Contribuição ou falência de sistema venoso colateral, que apresenta marcada variabilidade inter-individual, e que pode não ser eficaz ou entrar em falência caso não seja restabelecida a permeabilidade venosa. Este aspecto não foi de todo considerado ou estudado no presente estudo.

5) Função do sistema fibrinolítico endógeno e de coagulação, que podem contribuir para capacidade de recanalização ou progressão de trombose (estudo da fibrinólise endógena, de factores da coagulação e situações pró-coagulantes). No presente trabalho, a existência de doenças protrombóticas não se associou a maior frequência de agravamento neurológico. No entanto, não foi estudado o sistema fibrinolítico.

As principais conclusões deste estudo são: 1) é frequente ocorrer agravamento neurológico após o diagnóstico de TVC; 2) é possível prever quais os doentes que estão em maior risco desse agravamento.

A implicação prática destes resultados é a implementação de monitorização e vigilância de doentes em risco de agravamento, e se necessário recurso a terapêuticas mais agressivas, como trombólise local ou craniectomia descompressiva.

Sugerem-se algumas implicações para a investigação, como o estudo de variáveis que podem condicionar a evolução e a história natural das TVC: a activação do sistema de coagulação e de fibrinólise endógeno, o estudo da recanalização ou extensão de trombose venosa, e o estudo da circulação venosa cerebral colateral.

O recurso a métodos de estudo de imagem cerebral (RM para compreender fenómenos a nível de parênquima cerebral e de hemodinâmica venosa) e modelos de doença trombótica venosa no animal poderão esclarecer melhor alguns dos fenómenos subjacentes ao agravamento neurológico.

Referências

1. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
2. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997.
3. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20:828.
4. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006;15;108:1129-34.
5. Ferro J, Correia M, Pontes C et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-182.
6. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J, for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (VENOPORT). Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the VENOPORT Study. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:272-278.
7. Cakmak, S, Hermier, M, Montavont, A, Derex L, Manguiere F, Trouillas P, Nighoghossian N. T2*-weighted MRI in cortical venous thrombosis. *Neurology* 2004; 63:1698.
8. Rother J, Waggle K, van Bruggen N, de Crespigny AJ, Moseley ME. Experimental cerebral venous thrombosis: Evaluation using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1353-1361.
9. Corvol JC, Oppenheim C, Manai R, Logak M, Dormont D, Samson Y, Marsault C, Rancurel G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:2649-2652.
10. Makkat S, Stadnik T, Peeters E, Osteaux M. Pathogenesis of venous stroke: Evaluation with diffusion- and Perfusion-weighted MRI. *J Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2003;12(3):132-136.

4.2. Análise da morte: causas e preditores

Parte dos dados deste capítulo são baseados na publicação:

Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke 2005; 36:1720-1725.

Resumo

Introdução

As causas de morte dos doentes com trombose venosa cerebral (TVC) não foram sistematicamente pesquisadas em estudos prévios. Propusemo-nos a analisar as causas de morte e os factores preditivos de morte durante a fase aguda de TVC no “International Study on Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT), com o objectivo de identificar as causas de morte potencialmente preveníveis e tratáveis.

Método

O ISCVT é um estudo observacional prospectivo multicêntrico e multinacional que incluiu 624 doentes com TVC ocorrendo entre Maio de 1998 e Maio de 2001. Vinte e sete doentes (4.3%) morreram na fase aguda, 21 (3.4%) nos primeiros 30 dias desde o início dos sintomas. Avaliaram-se os formulários de inclusão dos doentes e um questionário analisando as causas de morte. Efectuou-se uma análise de regressão logística para identificar os preditores de morte ocorrida nos primeiros 30 dias após o início dos sintomas de TVC. Calcularam-se as razões de proporções [odds ratio (OR)] e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%).

Resultados

O tempo mediano entre o início dos sintomas e a morte foi de 13 dias, e entre o diagnóstico de TVC e a morte de 5 dias. As principais causas da morte foram a herniação transtentorial devido a efeito de massa unilateral (10 doentes) ou devido a edema cerebral difuso ou múltiplas lesões parenquimatosas (10 doentes). Identificaram-se os seguintes factores preditores independentes de morte: coma na admissão (OR=8.8, IC 95% 2.8-27.7), alteração do estado mental (OR=2.5, IC 95% 0.9 –7.3), trombose do sistema venoso cerebral profundo (OR=8.5, IC 95% 2.6-27.8), hemorragia cerebral do hemisfério direito (OR=3.4, IC 95% 1.1-10.6), e lesão cerebral da fossa posterior (OR=6.5, IC 95% 1.3-31.7). O risco de morte aumentou na presença de agravamento de defeito focal ou aparecimento de novos defeitos focais.

Conclusões

As principais causas de morte aguda foram neurológicas, sendo o mecanismo mais frequente o de herniação transtentorial. Doentes em maior risco de morte podem ser identificados e necessitar de terapêutica individualizada.

Abstract

Background

The causes of death of patients with cerebral venous thrombosis (CVT) were not systematically addressed in previous studies. We aimed to analyze the causes and predictors of death during the acute phase of CVT in the International Study on Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), in order to identify preventable or treatable causes.

Methods

ISCVT is a multinational (21 countries) prospective observational study including 624 patients with CVT occurring between May 1998 and May 2001, in which 27 patients (4.3%) died during the acute phase, 21 (3.4%) within 30 days from symptoms onset. Inclusion forms and a questionnaire assessing the causes of death were analysed. A logistic regression analysis was performed to identify the predictors of death within 30 days from symptoms onset of CVT. Odds ratio (OR) and respective 95% confidence intervals (95% CI) were calculated.

Results

Median time between onset of symptoms and death was 13 days, and between diagnosis and death 5 days. Causes of death were mainly transtentorial herniation due to unilateral focal mass effect (10 patients), or due to diffuse oedema and multiple parenchyma lesions (10 patients). Independent predictors of death were: coma (OR=8.8, 95% CI 2.8-27.7), mental disturbance (OR=2.5, 95% CI 0.9 –7.3), deep CVT thrombosis (OR=8.5, 95% CI 2.6-27.8), right intracerebral hemorrhage (OR=3.4, 95% CI 1.1-10.6), and posterior fossa lesion (OR=6.5, 95% CI 1.3-31.7). Worsening of previous focal or de novo focal deficits increased the risk of death.

Conclusions

The main causes of acute death were neurologic, the most frequent mechanism being transtentorial herniation. Patients at risk may be identified and require individual treatment.

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) é um tipo de acidente vascular cerebral pouco frequente, muitas vezes descrito como tendo como características a imprevisibilidade do curso clínico e do prognóstico.¹ No passado, o diagnóstico de TVC era quase exclusivamente estabelecido por autópsia, e por isso esta doença era considerada como sendo quase sempre mortal.²⁻⁴ Nas primeiras séries de doentes com TVC diagnosticadas por angiografia cerebral, a morte ocorreu entre 30 e 50% dos doentes.⁵ Nas séries mais recentes de TVC, a frequência de fatalidade variou entre 4 e 33%.⁶⁻¹¹ No “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT), morreram 4.3% dos doentes na fase aguda da TVC, 3.4% dentro dos primeiros 30 dias após o início dos sintomas.¹²

No ISCVT cerca de 14% dos doentes teve mau prognóstico no final do seguimento, sendo a morte aguda um determinante desse mau prognóstico. Justifica-se, portanto, uma análise separada da morte aguda. Por outro lado, as causas de morte na fase aguda da TVC foram raramente analisadas, sobretudo em séries grandes de doentes. Se se identificarem as causas da morte dos doentes, poder-se-á planear tratamentos específicos de forma a que esta possa ser evitada.

Os objectivos deste estudo foram: 1) analisar a fatalidade durante o curso da TVC; 2) descrever as principais causas de morte; 3) identificar factores preditores da morte aguda.

Métodos

População em estudo

Este estudo incidiu em doentes com o diagnóstico confirmado de TVC incluídos no ISCVT, estudo descrito em detalhe no **Capítulo II**. O ISCVT é um estudo prospectivo de observação, multinacional e multicêntrico. Foram incluídos 624 doentes consecutivos com mais de 15 anos, com TVC sintomática entre Maio de 1998 e Maio de 2001. O diagnóstico de TVC foi confirmado por angiografia cerebral, ressonância magnética cerebral combinada com veno-RM, angio-TAC, por cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios de diagnóstico estabelecidos.¹

Dados colectados

Para o presente estudo utilizou-se a seguinte informação dos formulários de inclusão do ISCVT: dados demográficos, datas de início de sintomas, da admissão hospitalar e do diagnóstico de TVC; sintomas e sinais clínicos desde o início dos sintomas até ao diagnóstico; pontuação na escala de coma de Glasgow na admissão hospitalar;

localização das oclusões venosas; número, tipo (edema, enfarte, hemorragia), dimensão e localização de lesões cerebrais; factores de risco para a TVC; tipos de agravamento durante a hospitalização (deterioração do estado de consciência, aparecimento de novos sinais focais, agravamento de defeitos neurológicos, convulsões, alteração da acuidade visual, cefaleias, outros); tratamento; prognóstico.

Os síndromas clínicos de apresentação foram dicotomizados em síndrome de hipertensão intracraniana isolada (qualquer combinação de cefaleia, vômitos e edema papilar com ou sem diminuição da acuidade visual ou parésia do VI nervo craniano, na ausência de outros sintomas ou sinais) e outros síndromas de apresentação clínica.

Além do registo de dados no formulário de inclusão, foi enviado um questionário aos investigadores dos centros que tinham reportado casos de morte, com o objectivo de ser atribuída uma causa de morte. (Apêndice 5) Classificaram-se as causas de morte em: 1) herniação transtentorial, secundária a edema difuso ou lesões múltiplas bilaterais (hematoma ou enfarte) ou a efeito de massa focal unilateral (hematoma ou enfarte);¹³ 2) embolia pulmonar;¹⁴ 3) edema pulmonar neurogénico;¹⁵ 4) estado de mal epiléptico; 5) doença subjacente; 6) morte súbita não testemunhada; 7) qualquer combinação das causas mencionadas; 8) outra.

Análise da morte

Analisaram-se todos os doentes que faleceram durante a hospitalização do episódio de inclusão de TVC, bem como as causas de morte.

Não foram objecto deste estudo as mortes que ocorreram no período de seguimento dos doentes com TVC.

Compararam-se as causas de morte precoce (ocorrida antes da mediana do tempo entre o início dos sintomas e a morte) com as de morte tardia (ocorrida depois da mediana do tempo entre o início dos sintomas e a morte).

Para a análise dos preditores de morte, incluíram-se os doentes que morreram dentro dos 30 dias após o início dos sintomas. Como a duração da hospitalização é muito variável, avaliaram-se os dados do seguimento para identificar os doentes que morreram após alta hospitalar, mas ainda dentro do período de 30 dias após o início dos sintomas da TVC.

Análise estatística

Realizou-se uma análise descritiva para descrever os doentes que morreram durante a fase aguda da TVC (demografia, características clínicas, variáveis de imagem e factores

de risco). Calcularam-se médias, desvios padrão, variação e mediana para as variáveis contínuas. Em relação a variáveis categoriais, calcularam-se número e percentagem para cada categoria analisada.

Efectuou-se análise bivariada para identificar as variáveis associadas à "morte dentro de 30 dias", usando o teste do qui-quadrado (quando necessário com a correcção de Yates) ou o teste exacto de Fisher para as variáveis categoriais, e o teste *t de Student* para variáveis contínuas.

Efectuou-se uma análise de regressão logística (método "backward") e calcularam-se as razões de proporções (odds ratio (OR)) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) para as variáveis associadas com a "morte dentro de 30 dias" retidas na análise bivariada ($P < 0.10$).

Calcularam-se a sensibilidade, especificidade, a área abaixo da curva ROC "Receiver Operating Characteristics" para os modelos preditivos de morte.

Os dados foram analisados com o programa SPSS 11.0 para o Windows.

Resultados

1) Descrição dos doentes

Vinte e sete (4.3%) dos 624 doentes faleceram no decurso da fase aguda da TVC, 21 (3.4%) nos primeiros 30 dias desde o início dos sintomas. Nenhuma destas mortes se verificou depois da alta. A morte ocorreu em mediana 13 dias depois do início dos sintomas (média 21 dias, DP=24.5), e 5 dias depois do diagnóstico (DP=15.8 dias, média 11 dias).

Considerando os doentes que faleceram nos primeiros 30 dias de evolução, a morte ocorreu em mediana 9 dias (média 10.6 dias, DP=6.4) depois do início dos sintomas, e em mediana 4 dias (média 5.3 dias, DP=4.5) depois do diagnóstico.

Não se encontraram diferenças nos intervalos de tempo entre o início dos sintomas até à admissão ou até ao diagnóstico de TVC, entre os doentes que faleceram e os que não faleceram.

O **quadro 1** descreve as características individuais de base e os factores de risco para TVC nos doentes que morreram.

Quadro 1. Características clínicas e factores de risco em doentes com trombose venosa cerebral que faleceram durante a hospitalização

Casos	Sexo/ idade	Sintomas/ sinais até admissão	GCS	Factores de risco
1	♂ 35	Mental, hemiparésia, hemianópsia, convulsão	14	LLA, PL, l-asparaginase
2	♂ 33	Cefaleia, papiledema, diplopia, mental	15	
3	♀ 25	Cefaleia, afasia, mental, coma	md	
4	♀ 46	Convulsão	15	
5	♂ 75	Cefaleia, papiledema, vertigem	15	Leucemia
6	♂ 53	Cefaleia, hemiparésia, convulsão	15	Défice Proteína C
7	♀ 29	Cefaleia, coma	6	CO
8	♂ 39	Cefaleia, papiledema, afasia, mental, hemiparésia	12	Desidratação, policitemia
9	♀ 30	Cefaleia, papiledema, mental, coma	5	Puerpério
10	♀ 74	Afasia, mental, convulsão, coma	6	Desidratação, TCE
11	♀ 48	Cefaleia, mental, coma	5	Anemia, APCs<, artrite, danazol, salazopirina
12	♀ 23	Cefaleia, convulsão, coma	md	
13	♀ 40	Cefaleia, hemihipostesia, convulsão	6	CO
14	♀ 47	Cefaleia, diplopia, afasia, mental, parésia, convulsão, coma	3	CO, anemia
15	♀ 42	Cefaleia, mental, coma	9	MEA
16	♂ 36	Cefaleia, papiledema, afasia, convulsão, coma	13	
17	♀ 27	Cefaleia, diplopia, hemiparésia, convulsão	15	CO, ORL, trombose
18	♂ 65	Parésia bilateral, convulsão, coma	7	VIH, ORL, PL
19	♀ 25	Cefaleia, afasia, mental, hemiparésia, coma	11	CO
20	♀ 28	Cefaleia, mental, hemiparésia, convulsão	14	Puerpério
21	♂ 25	Cefaleia, papiledema, hemiparésia, mental, convulsão	11	
22	♀ 37	Cefaleia, papiledema, parésia bilateral, convulsão	12	Puerpério, anemia
23	♀ 22	Cefaleia, papiledema, hemiparésia, convulsão, coma	6	Endocardite, ORL, meningite,
24	♂ 81	Cefaleia, mental, convulsão, coma	3	ORL, choque séptico
25	♀ 31	Cefaleia, papiledema, mental, hemiparésia, convulsão	14	CO
26	♀ 49	Cefaleia, hemiparésia	15	Mutação protrombina
27	♂ 69	Cefaleia, alt visual, afasia, convulsão	15	

GCS, Glasgow coma scale; LLA, leucemia linfoblástica aguda; PL, punção lombar; APC, défice da proteína C activada; CO, anovulatório; MEA, adenomatose endocrinológica múltipla; ORL, infecção ORL; md, sem informação

No **quadro 2** descrevem-se as localizações das oclusões venosas e as alterações do parênquima cerebral descritas na TAC ou RM cerebral efectuada na altura da admissão hospitalar. Descrevem-se ainda os tratamentos efectuados nos doentes que faleceram.

Quadro 2. Localização da trombose cerebral, alterações parenquimatosas e terapêuticas dos doentes com trombose venosa cerebral que faleceram durante a hospitalização

Casos	Lesão TAC/RM	Local da Trombose	Terapêutica
1	Enf & Hem dt	SLS	Heparina, urokinase local, ACV, corticoides, anti-osmóticos
2	Hem dt	SLS,SR	HBPM, corticóides
3	Enf & Hem esq	SLS, SL bil	HBPM
4	Hem esq, HSA	SL dt	Heparina, ACV, corticoides, anti-osmóticos
5	-----	SL e jugular esq	Heparina, ACV, corticoides
6	Hemorragia dt	SLS, Vc	Heparina, fibrinólise local, ACV
7	-----	SLS,SL bil,SR/SVP, Vc	HBPM; heparina, fibrinólise iv, ACV
8	Hemorragia bilateral	SLS,LS/ jugular esq, SR	HBPM, ACV, corticóides, anti-osmóticos, ventilação
9	Enf esq & post.	SLS,SR/SVP	Heparina
10	Enf & Hem bilateral	SLS,SL bil, Vc	Heparina ACV
11	Enf bilateral	SVP	Heparina
12	Enf dt & post.	SLS,SL bil,SR	Heparina
13	Hem bilateral	SLS, SVP,SL dt, jugular	HBPM, urokinase local ACV, sedação
14	Enf & Hem dt	SLS, SVP, SL esq	Heparina, ACV
15	Enf & Hem esq	SR, SVP	Heparina, ACV, corticoides, anti-osmóticos
16	Hemorragia esq	SLS, SL bil, jugular dt	Heparina, ACV, corticoides, anti-osmóticos
17	Enf esq & Hem post.	SLS, SR,SVP,SL bil	Heparina, ACV, antibióticos, shunt
18	Enf bilateral, Hem dt	SLS, Vc	HBPM, ACV, anti-osmóticos
19	Enf bilateral, Hem dt	SLS,SR,SVP,SLbil,Vc	Heparina, fibrinólise, trombossucção, ACV, anti-osmóticos, ventriculostomia
20	Hemorragia dt	SLS, Vc	Heparina, ACV, anti-osmóticos
21	Hemorragia dt	SLS, Vc	Heparina, ACV, anti-osmóticos
22	Hemorragia dt	SLS, Vc	Heparina, ACV, anti-osmóticos
23	Enf bilateral e post	SLS	ACV
24	Enf bilateral, Hem dt	SLS,SL bil, Vc	Heparina, ACV, corticoides
25	Enf bilateral	SLS,SR,SVP,SL bil, Vc	Heparina, ACV, corticoides, anti-osmóticos
26	Enf & Hem dt	SLS,SL dt	Heparina, trombólise mecânica, anti-osmóticos pentotal
27	Enf & Hem esq	SLS, Vc	Antiplaquetários, ACV

Hem, hemorragia; Enf, enfarte; dt direito; esq, esquerdo ; post, fossa posterior; SLS, seio longitudinal superior; SR, seio recto; SL, seio lateral; Vc, veia cortical; SVP, sistema venoso profundo; HBPM, heparina de baixo peso molecular; ACV, anticonvulsivante

As seguintes características clínicas foram mais comuns nos doentes que morreram comparativamente com os que não morreram: alteração do estado mental ($p<0.001$), alteração da consciência ($p<0.001$) e convulsões ($p=0.002$) na admissão. Por outro lado, o síndrome de hipertensão intracraniana isolada foi menos frequente como forma de apresentação clínica no grupo de doentes que morreu ($p=0.023$).

Relativamente às características imagiológicas analisadas, o grupo de doentes que faleceu teve com maior frequência trombose do seio longitudinal superior ($p=0.023$), trombose de veias corticais ($p=0.004$) e do sistema venoso cerebral profundo ($p<0.001$). A presença de lesões cerebrais na TAC ou RM da admissão foi mais frequente nos doentes que faleceram ($p=0.002$), nomeadamente lesões hemorrágicas ($p=0.002$), lesões hemorrágicas do hemisfério cerebral direito ($p=0.001$), e lesões da fossa posterior ($p=0.004$).

Em 583 formulários de inclusão dos doentes, existiu informação em relação à dimensão das lesões cerebrais. As dimensões das lesões cerebrais foram significativamente maiores nos doentes que faleceram comparadas às dos sobreviventes. Doze de 25 doentes que faleceram (48%) apresentaram lesões cerebrais com maior diâmetro superior a 5 cm, em contraste com 106 dos 558 dos doentes sobreviventes (19%) (OR= 3.9, IC 95% 1.8-8.9; $p<0.001$).

Todos os doentes que faleceram, sofreram agravamento neurológico depois da admissão hospitalar (mediana=6.2 dias depois da admissão, média=8 dias, DP=10.6) (**Quadro 3**). Compararam-se os tipos de agravamento entre os doentes que faleceram e os agravamentos dos doentes que sobreviveram. Os doentes que faleceram apresentaram com maior frequência os seguintes tipos de agravamento neurológico: alteração do estado mental ($p<0.001$), agravamento de defeito focal prévio ($p<0.001$), aparecimento de novo sinal focal ($p<0.001$).

O aparecimento de novas lesões cerebrais foi mais frequente nos doentes que morreram comparativamente aos sobreviventes ($p<0.001$), quer se tratasse de enfarte ou edema ($p=0.007$), ou de hemorragia cerebral ($p<0.001$).

Com excepção de 2 casos, todos os doentes que faleceram foram tratados com heparina, em proporção semelhante à dos doentes que sobreviveram.

Cinco doentes que deterioraram, apesar do tratamento com heparina, foram tratados com fibrinólise. Em 4 doentes foi efectuada administração local de trombolítico nos seios durais ocluídos, e num trombolítico foi infundido por via endovenosa sistémica.

Quadro 3. Curso clínico e causas de morte nos doentes com trombose venosa cerebral

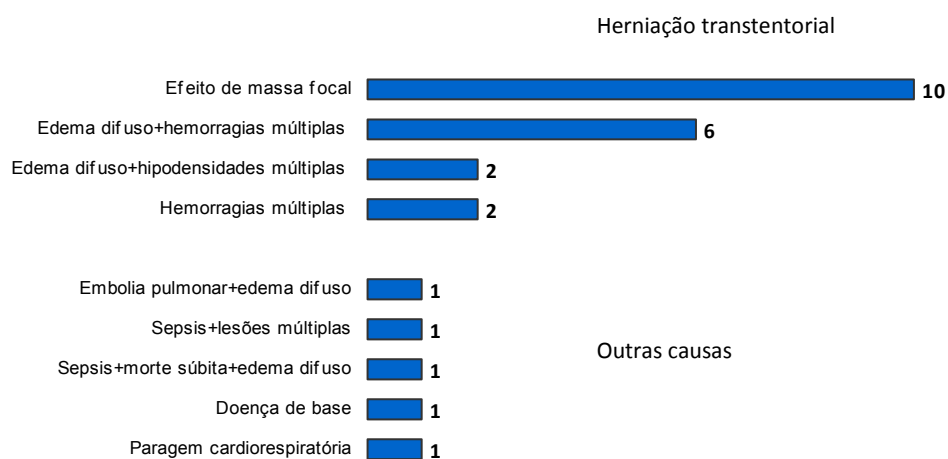
Casos	Tipo de agravamento	Novas lesões	Causa de morte
1	Mental, coma	Sim	Herniação (Hemorragia)
2	Morte súbita	?	Herniação (Hemorragia)
3	Agrav&novos sinais focais, deter. consciência	Sim	Herniação (Hemorragia)
4	Deterioração estado de consciência	Sim	Herniação (Hemorragia)
5	Convulsão, novos sinais focais, mental, deterioração estado de consciência	Não	Paragem cardio-respiratória
6	Novos sinais focais, convulsão, mental, deterioração estado de consciência	Sim	Herniação (Hemorragia)
7	Mental e deterioração estado de consciência	Sim	Herniação (múltiplas:hem,edema)
8	Agrav & novos sinais focais, convulsão, deterioração estado de consciência; médica	Sim	Sepsis, múltiplas lesões hem. e edema
9	Deterioração estado consciência	?	Herniação (múltipla: enf, edema)
10		?	
11	Deterioração estado consciência	Sim	Herniação (múltiplas hemorragias)
12		desc	Herniação (múltiplas: enf, edema)
13	Agrav & novos sinais focais, mental, deterioração consciência	Sim	Herniação (múltiplas: hem, edema)
14	Agrav sinais focais, convulsão, deter consciência	Sim	Herniação (múltiplas: hem, edema)
15	Agrav sinais focais, mental, deter. consciência	Sim	
16	Novos sinais focais, deter. consciência	Não	Herniação (Hemorragia)
17	Agrav & novos sinais focais, consciência, mental	Sim	Herniação (Hemorragia)
18	Agrav sinais focais, convulsão, deter. consciência	Não	Doença subjacente-VIH
19	Agrav & novos sinais focais, mental, deter. consciência	Sim	Herniação (múltiplas: hem, edema)
20	Agrav sinais focais, deter. consciência	Não	Herniação (Hemorragia)
21	Agrav & novos sinais focais, deter. Consciência	Sim	Herniação (múltiplas: hem, edema)
22	Deterioração consciência	?	Herniação (Hemorragia)
23	Deterioração consciência	Sim	Sepsis, EPN, (múltiplas: hem, enf)
24	Deterioração consciência, novos sinais focais	Sim	EP, HIC, edema
25	Agrav & novos sinais focais, deter. consciência	Sim	Herniação (edema difuso)
26	Agravamento sinais focais	Sim	Herniação (múltiplas: enf, edema)
27	Mental, novos sinais focais, convulsão, deter. consciência	Sim	Herniação (Hemorragia)

Agrav, agravamento; deter, deterioração; Hem, hemorragia; enf, enfarte; EPN, edema pulmonar neurogénico; EP, embolia pulmonar; HIC, hipertensão intracraniana

2) Causas de morte

A causa de morte foi adjudicada por dois investigadores independentes, de acordo com os resultados do questionário e o formulário de inclusão. Os investigadores devolveram 21 dos 27 questionários em que se definiu a causa de morte. As causas mais frequentes de morte foram: herniação transtentorial, devida a efeito de massa focal unilateral (10 doentes) ou devida a lesões múltiplas e edema cerebral difuso (10 doentes). (**Quadro 3 e figura 1**)

Figura 1. Causas de morte em doentes com trombose venosa cerebral.



Causas de mortes precoces e tardias

Avaliaram-se as causas de morte de acordo com a altura da doença em que ocorreram. Consideraram-se mortes precoces (vs. tardias) se ocorridas antes (vs. depois) da mediana do tempo entre o início dos sintomas e a morte (13 dias).

As causas de morte precoce (13 doentes) foram diferentes das causas de morte tardia (14 doentes). Todas as mortes precoces foram devidas a herniação transtentorial provocada por lesões múltiplas e edema difuso (7 doentes) e efeito de massa focal unilateral (6 doentes). As mortes tardias foram mais frequentemente atribuídas a causas diferentes de herniação transtentorial (7 doentes): paragem cardio-respiratória numa doente com 75 anos e leucémia; morte súbita em doente com dificuldade respiratória e múltiplas lesões hemorrágicas cerebrais; doença subjacente em doente com infecção pelo VIH; embolismo pulmonar em doente com edema cerebral difuso na TAC, que estava tratado com heparina; sepsis em dois doentes, e não classificável em um doente.

3) Modelo preditivo de morte

Algumas características clínicas foram mais frequentes nos doentes que morreram do que nos sobreviventes (análise bivariada): alteração do estado mental ($p < 0.001$), alteração do estado de consciência ($p < 0.001$), convulsões até à admissão ($p = 0.010$). O síndrome de hipertensão intracraniana isolado foi menos frequente nos doentes que morreram ($p = 0.008$). A trombose do seio longitudinal superior ($p = 0.012$), do seio recto ($p = 0.034$), de veias corticais ($p = 0.002$), do sistema venoso cerebral profundo ($p < 0.001$), a presença de lesões cerebrais ($p = 0.001$), sobretudo hemorrágicas ($p < 0.001$) e na fossa posterior ($p = 0.020$) foram mais frequentes na admissão hospitalar dos doentes que morreram comparados com os sobreviventes.

Certos tipos de agravamento foram mais frequentes nos doentes que faleceram: alteração do estado mental ($p < 0.001$), agravamento de defeito focal prévio ($p < 0.001$), novo defeito focal ($p < 0.001$) e convulsões ($p = 0.018$).

A análise de regressão logística identificou as seguintes variáveis independentes predictoras de morte até aos 30 dias depois do início dos sintomas: convulsão, alteração do estado mental, pontuação na escala de coma de Glasgow < 9 , trombose do sistema venoso cerebral profundo, hemorragia cerebral do hemisfério direito na TAC/RMN da admissão, e lesão da fossa posterior. (**Quadro 4**) Este modelo mostrou ter uma sensibilidade de 16%, especificidade de 100%, sendo a área abaixo da curva ROC de 0.91 (IC 95% 0.86-0.97).

Quadro 4. Preditores de morte na fase aguda da trombose venosa cerebral (Análise de regressão logística)

Preditores na admissão	n/N	%	OR	IC 95%	p
Convulsão	15/245	6.1	5.4	1.5 –19.7	0.010
Alteração estado mental	12/137	8.8	2.5	0.9 –7.3	0.097
GCS <9 na admissão	8/31	25.8	8.8	2.8-27.7	<0.001
Trombose sist. venoso profundo	9/68	13.2	8.5	2.6-27.8	<0.001
Lesão fossa posterior	4/26	15.4	6.5	1.3-31.7	0.021
Hemorragia cerebral direita	10/113	8.8	3.4	1.1-10.6	0.036

n= número de doentes com o factor predictor que morreram; N= número total de doentes com o predictor; OR, razão de proporções (odds ratio)

Uma vez que os doentes que faleceram apresentaram agravamento da sua situação clínica, acrescentou-se ao modelo anterior as variáveis relacionadas com os diferentes tipos de agravamento (excepto a deterioração do estado de consciência para evitar

incluir o resultado no preditor, já que todos os doentes que morrem têm agravamento da consciência). As variáveis retidas neste modelo foram: convulsão, alteração do estado mental, pontuação na escala de coma de Glasgow <9, trombose do sistema venoso cerebral profundo, lesão da fossa posterior, agravamento de defeito focal ou aparecimento de novos sinais focais. (**Quadro 5**)

Este modelo mostrou maior sensibilidade do que o anterior (26%), mantendo elevada especificidade (99.7%) e área abaixo curva ROC=0.94 (IC 95% 0.89-0.98).

Quadro 5. Preditores de morte aguda incluindo variáveis relacionadas com o tipo de agravamento neurológico durante o internamento

Preditores na admissão e internamento	n/N	%	OR	IC 95%	p
Convulsão	15/245	6.1	4.6	1.3-16.6	0.020
Alteração estado mental	12/137	8.8	3.4	1.0-11.0	0.044
GCS<9 na admissão	8/31	25.8	13.1	3.8-45.4	<0.001
Sistema venoso profundo	9/68	13.2	4.1	1.1-14.7	0.032
Lesão fossa posterior	4/26	15.4	6.1	1.1-33.5	0.036
Agravamento sinal focal	10/46	21.7	5.3	1.5-18.9	0.011
Sinal focal de novo	8/43	18.6	4.6	1.2-17.8	<0.001

n= número de doentes com o factor preditor que morreram; N= número total de doentes com o preditor; OR, razão de proporções (odds ratio)

Discussão

O ISCVT é a maior série prospectiva de doentes com TVC, colectada em numerosos centros em diferentes países. Nesta série a fatalidade na fase aguda foi baixa (4.3%). A causa mais frequente de morte foi herniação transtentorial, devida a lesão cerebral hemorrágica unilateral, a edema difuso e lesões bilaterais. Foram identificados factores preditivos de morte até 30 dias após o início dos sintomas da TVC: convulsões, alteração do estado mental e alteração do estado de consciência (pontuação na escala de coma de Glasgow < 9) até à admissão hospitalar, trombose do sistema venoso profundo, e existência de lesão hemorrágica cerebral no hemisfério direito ou lesão na fossa posterior.

A frequência de fatalidade verificada no ISCVT foi mais baixa do que na maioria dos estudos efectuados anteriormente, mesmo se considerarmos os que decorreram em condições específicas, como a gravidez ou puerpério. No **quadro 6** apresentam-se as percentagens de fatalidade e respectivos intervalos de confiança a 95%, descritas em séries recentes de TVC que incluíram mais de 20 doentes.^{7,11-12,16-29}

Quadro 6. Morte na fase aguda em várias séries recentes de trombose venosa cerebral

Autor	Ano	Total Casos	Nº mortes (%)	IC 95%
Einhäupl ¹⁶	1991	71	10 (14)	8-24
Ameri ¹⁷	1992	110	6 (6)	3-11
Barinagarrementeria ¹⁸	1992	78	18 (23)	15-34
Cantu ⁷	1993	46	15 (33)	21-47
Daif ¹¹	1995	40	4 (10)	4-23
Brucker ²⁰	1998	42	1 (2)	0.4-12
Bergui ²¹	1999	26	2 (8)	2-24
De Bruijn ²²	2001	59	6 (10)	5-21
Ferro ¹¹	2001	142	9 (6)	3-12
Baumgartner ²³	2003	33	0 (0)	0-10
Breteau ²⁴	2003	55	2 (4)	1-12
Mehraein ²⁵	2003	79	8 (10)	5-19
Soleau ²⁶	2003	31	5 (16)	7-33
ISCVT¹²	2004	624	27 (4)	3-6
Gravidez ou puerpério				
Sanchetee ²⁷	1992	25	3 (12)	4-30
Cantu ⁷	1993	67	6 (9)	4-18
Hamouda-M'Rad ²⁸	1995	33	12 (36)	22-53
Nagaraja ²⁹	1999	150	26 (17)	11-25
ISCVT¹²	2004	77	3 (4)	1-11

Uma das possíveis explicações para o baixo valor de fatalidade demonstrado no ISCVT pode ser a inclusão de doentes em melhor condição clínica e a não identificação ou diagnóstico de doentes com quadros clínicos mais graves. Estes doentes podem ter falecido imediatamente no serviço de urgência dos hospitais ou ter sido internados em unidades de cuidados intensivos onde morreram sem o conhecimento dos neurologistas que participaram no ISCVT. Para diminuir este potencial viés de selecção, solicitou-se repetidamente aos investigadores para procurar casos de TVC nos serviços de Neuroradiologia, Neurocirurgia, Unidades de Cuidados Intensivos e outros departamentos dos seus hospitais.

Por outro lado, é possível que os valores apresentados nas outras séries de TVC possam ser sobrestimados devido a viés de referência, por internamento de casos mais graves e complicados em centros universitários ou de cuidados terciários.

As causas de morte de doentes com TVC não foram pesquisadas de forma sistemática em estudos prévios. As séries de autópsia descritas inicialmente, foram ricas em detalhes

relacionados com a localização dos seios durais e veias ocluídos e com as lesões parenquimatosas, mas em geral não explicaram a causa da morte. Estudos de autópsia atribuíram a morte a causas como embolia pulmonar, doença cardíaca, caquexia e marasmus, e lesões intracranianas.²⁻⁵ Muitos casos estiveram associados a doenças infecciosas, que actualmente são menos comuns. Identificámos apenas um caso de morte devido a embolia pulmonar, que é inferior do que previamente sugerido,³⁰ e que pode ser o resultado da ampla utilização de heparina nos doentes incluídos no ISCVT. É possível que um outro doente que sofreu morte súbita e dificuldade respiratória possa ter tido embolia pulmonar, embora tal diagnóstico não tivesse sido confirmado.

A causa da morte em séries mais recentes de TVC foi raramente estudada ou divulgada. No estudo multicêntrico português VENOPORT, foram descritas as seguintes causas de morte: edema cerebral com ou sem crises convulsivas, anóxia cerebral devido a crise convulsiva, e paragem cardiorespiratória.¹¹ Outras séries descreveram herniação transtentorial provocada por enfarte hemorrágico,³¹ acidente na intubação conduzindo a paragem cardiorespiratória,³¹ e falência séptica multiorgãos.²¹

No presente estudo, as principais causas de morte foram neurológicas, e a mais frequente foi a herniação transtentorial, devido a lesão focal hemorrágica ou a múltiplas lesões com edema cerebral difuso. Esta distinção parece ser importante para a selecção de terapêutica individualizada. A cirurgia descompressiva mediante craniectomia e a evacuação cirúrgica do hematoma foi sugerida para doentes com TVC há vários anos por Krayenbull.⁵ No entanto, só muito esporadicamente foi reportada esta intervenção.^{32,33} De acordo com o que encontramos no ISCVT, dever-se-á considerar efectuar craniectomia descompressiva em doentes com progressiva herniação, sobretudo na presença de lesão cerebral unilateral.

Nenhum modelo preditivo de morte na TVC foi reportado até ao momento, embora alguns modelos preditivos da combinação “morte e dependência” tenham sido descritos.^{10,24,34} Existe considerável variabilidade no curso clínico, com inesperadas melhorias ou agravamentos, no acidente vascular de origem venosa. Em parte, esta variabilidade explica a baixa sensibilidade do modelo preditivo encontrado. Acrescentando as variáveis relacionadas com as características dos doentes na altura da admissão hospitalar às variáveis associadas ao curso clínico, somos capazes de identificar mais doentes em risco de morrer, tal como aqueles que desenvolvem novos sinais focais ou que têm agravamento de sinais neurológicos prévios. No entanto, a sensibilidade do modelo mantém-se baixa e persistem limitações na predição individual do prognóstico em relação à sobrevivência aguda.

Os resultados deste estudo têm importantes implicações:

Em primeiro lugar, demonstrou-se que a fatalidade da TVC é baixa, e é possível identificar alguns dos doentes que se encontram em maior risco de morte. Estes doentes devem ser monitorizados e o seu agravamento clínico deverá ser considerado como uma indicação para uma terapêutica mais agressiva.

Em segundo lugar, dado o potencial para a recuperação neurológica após a TVC, deverá avaliar o papel da craniectomia descompressiva em doentes com agravamento do seu estado clínico devido a lesão parenquimatosa produzindo efeito de massa. Sugere-se, como próximo passo de investigação, efectuar um registo prospectivo deste tipo de intervenção, analisando a exequibilidade, as alturas em que são preconizadas, o defeito neurológico apresentado, o tipo de cirurgia efectuado (craniectomia descompressiva, evacuação do hematoma), mortalidade aguda e recuperação a longo prazo.

Referências

1. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997;33:27-29.
2. Garcin R, Pesteil M. *Thrombophlébites cérébrales*. Paris, Masson et Cie, 1949.
3. Barnett HJM, Hyland HH. Non-infective intracranial venous thrombosis. *Brain* 1953;76:36-49.
4. Kalbag RM, Woolf AL. *Cerebral venous thrombosis*. London, University Press, 1967.
5. Krayenbuhl H. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg* 1967; 14:1-24.
6. Bousser MG, Chiras J, Sauron B et al. Cerebral venous thrombosis. A review of 38 cases. *Stroke* 1985;16:199-213.
7. Cantú C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-1884.
8. deVeber G, Andrew M, Adams C et al for The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in childhood. *NEJM* 2001;345:417-423.
9. Einhäupl KM, Masuhr F. Cerebral venous and sinus thrombosis- an update. *European Journal of Neurology* 1994;1:109-126.
10. de Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:105-108.
11. Ferro J, Correia M, Pontes C et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-182.
12. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
13. Plum F, Posner JB. *The diagnosis of stupor and coma*. 3rd Edition. F.A. Davis Company, Philadelphia. 1980.
14. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1301-36.
15. Simon RP. Neurogenic pulmonary oedema. *Neurol Clin* 1993;11:309-323.
16. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
17. Ameri A, Bousser MG. Cerebral Venous Thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10:87-111.
18. Barinagarrementeria F, Cantu C, Arredondo H. Aseptic cerebral venous thrombosis: proposed prognostic scale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1992;2:34-39.
19. Daif A, Awada A, Al-Rajeh S et al. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995; 26:1193-1195.
20. Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M, Stieglbauer K, Felber S, Trenkler J, Deisenhammer E, Aichner F. Heparin treatment in acute cerebral sinus venous thrombosis: a retrospective clinical and MR analysis of 42 cases. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:331-337.
21. Bergui M, Bradac GB, Daniele D. Brain lesions due to cerebral venous thrombosis do not correlate with sinus involvement. *Neuroradiology* 1999;41:419-424.
22. de Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.
23. Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:459-461.
24. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit J-L, Mackowiak-Cordoliani M-A, Girot M, Bertheloot D, Hénon H, Lucas C, Leclerc X, Fourrier F, Pruvo JP, Leys D. Cerebral venous thrombosis. 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003;250:29-35.

25. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:17-21
26. Soleau SW, Schmidt R, Stevens S, Osborn A, MacDonald JD. Extensive experience with dural sinus thrombosis. *Neurosurgery* 2003;52:534-544.
27. Sanchettee PC, Dhamija RM, Roy AK, Venkataraman S. Peripartum cerebral venous thrombosis. *J Assoc Physicians India* 1992;40:664-6
28. Hamouda-M'Rad I, Mrabet A, Ben Hamida M. Thromboses veineuses et infarctus artériels cérébraux au cours de la grossesse et du post-partum. *Rev Neurol (Paris)* 1995;151:563-568.
29. Nagaraja DD, Haridas TT, Taly AB, Veerendrakumar MM, Subbukrishna DK. Puerperal cerebral venous thrombosis: therapeutic benefit of low dose heparin. *Neurol India* 1999;47:43-46.
30. Diaz JM, Schiffman JS, Urban ES, Maccario M. Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: syndrome rediscovered. *Acta Neurol Scand* 1992;86:390-6.
31. Rondepierre P, Hamon M, Leys D, Lederx X, Mournier-Vehrer F, Godefroy O, Janssens E, Pruvo JP. Thromboses veineuses cérébrales: étude de l'évolution. *Rev Neurol* 1995;151:100-104.
32. Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A. Emergent decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: report of three cases. *Neurosurgery* 1999;45:626-30.
33. Petzold A., Smith M. High Intracranial Pressure, Brain Herniation and Death in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*, February 1, 2006; 37(2): 331 - 331.* Response: P. Canhão, and J. M. Ferro
34. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J, for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (VENOPORT). Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the VENOPORT Study. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:272-278.

CAPÍTULO 5

Trombose venosa cerebral - A apresentação como hipertensão intracraniana isolada nem sempre é benigna

Parte dos dados deste capítulo foram apresentados à “15th Meeting of the European Neurologic Society”, Viena 2005.

Canhão P, Ferro JM, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, Stam J, for the ISCVT Investigators. Dural sinus thrombosis presenting as isolated intracranial hypertension: always benign? J Neurol 2005;252 (suppl. 2):II/29.

Resumo

Introdução

As trombozes venosas cerebrais (TVC) que se apresentam com o síndrome de hipertensão intracraniana (HI) isolada são habitualmente consideradas como tendo bom prognóstico. O objectivo deste trabalho foi descrever o curso clínico e prognóstico de doentes com HI isolada incluídos no estudo prospectivo “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Método

Definiu-se HI isolada como qualquer combinação de cefaleias, vômitos ou edema papilar, com ou sem défice visual ou parésia VI nervo craniano, sem outros sintomas ou sinais neurológicos. Descreveu-se o curso clínico e prognóstico a longo prazo dos doentes com HI isolada, e comparou-se com os de outras formas de apresentação (teste de qui-quadrado, teste *t de Student*). Analisaram-se os subgrupos de doentes com HI isolada sem lesões cerebrais e os que tiveram confirmação de HI (edema papilar e/ou aumento da pressão do LCR).

Resultados

A HI isolada ocorreu em 143 (23%) dos 624 doentes incluídos no ISCVT. Nos doentes com esta apresentação clínica, foi mais frequente a trombose do seio lateral (87% vs. 69%, $p<0.001$), e menos frequente a do seio longitudinal superior (55% vs. 64%, $p=0.033$) e do sistema venoso profundo (5% vs. 13%, $p=0.008$). Ocorreu agravamento neurológico em 22 doentes (15%): aparecimento de defeito focal (11), deterioração de consciência (9), perturbação do estado mental (5), convulsão (4), diminuição da acuidade visual (6). No último seguimento (tempo mediano de 14 meses), verificou-se maior frequência de recuperação completa nos doentes com HI isolada (90% vs. 76%, $p<0.001$), e menor frequência de morte ou dependência (7% vs. 16%, $p=0.008$) comparativamente aos doentes com outras formas de apresentação. Durante o seguimento, os doentes com HI isolada tiveram mais frequentemente cefaleias intensas (21% vs. 13%, $p=0.019$) e queixas visuais (13% vs. 5%, $p=0.003$). Os resultados foram semelhantes no subgrupo de doentes com HI isolada sem lesões cerebrais (119 doentes) e no com confirmação de HI (76 doentes).

Conclusões

Apesar do excelente prognóstico da maioria dos doentes com TVC que se manifesta com o síndrome de HI isolada, pode ocorrer agravamento clínico na fase aguda. No seguimento foram frequentes cefaleias intensas e queixas visuais, pelo que estas complicações deverão ser monitorizadas.

Abstract

Background

Cerebral venous thrombosis (CVT) presenting as isolated intracranial hypertension (IH) is usually associated with good prognosis. The aim of this study was to describe the clinical course and outcome of CVT patients presenting with isolated IH enrolled in the prospective International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT).

Methods

ISCVT included 624 CVT patients. Isolated IH was defined as any combination of headache, vomiting and papilloedema, with/without visual loss or abducent nerve palsy, without other neurological symptoms or signs. Clinical course and long-term outcome were analyzed in patients with isolated IH, and compared with patients with other clinical presentations (chi-square, *t student* tests). Subgroup analyses were performed for isolated IH patients without CT/MRI cerebral lesions and for patients with confirmed IH (papilledema and/ or increased CSF pressure).

Results

143 (23%) patients had isolated IH at admission. Lateral sinus thrombosis was more frequent in patients with IH (87% vs. 69%, $p<0.001$), whether the superior sagittal sinus (55% vs. 64%, $p=0.033$) and deep cerebral venous system (5% vs. 13%, $p=0.008$) were less frequently occluded. Neurological worsening occurred in 22 (15%) patients: depressed consciousness (9), mental state disturbance (5), focal deficit (11), seizure (4) and visual loss (6). At last follow-up (median time 14 months), complete recovery was more frequent in isolated IH (90% vs. 76%, $p<0.001$), and death or dependent occurred less often (7% vs. 16%, $P=0.008$). Visual complaints (13% vs. 5%, $p=0.003$) and severe headaches (21% vs. 13%, $p=0.019$) during follow-up were more frequent among patients with isolated IH. Similar results were obtained in the subgroups of isolated IH patients without cerebral lesions (119 patients) and with confirmed IH (76 patients).

Conclusions

Although most patients with CVT presenting with isolated IH have an excellent outcome, clinical worsening is not rare and severe headaches and visual impairment may be long-term complications.

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) caracteriza-se por enorme diversidade de apresentações clínicas, desde a presença de cefaleias isoladas,¹ à existência de sinais focais, perturbação do estado mental, convulsões ou coma.² A hipertensão intracraniana (HI) isolada é uma das formas clínicas de apresentação de TVC.² Foi sugerido em três séries de casos de TVC que os doentes com esta forma de apresentação têm um prognóstico excelente.^{3,4,5} No entanto, estas séries incluíram um pequeno número de doentes, e têm pouca informação acerca do prognóstico a curto e a longo prazo.

O objectivo deste estudo foi descrever o curso clínico e prognóstico a longo prazo dos doentes com TVC que se apresentaram clinicamente como HI isolada, incluídos no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).⁶

Método

Coorte

Este estudo analisa doentes incluídos no ISCVT.⁶ O ISCVT é um estudo prospectivo de observação, multinacional, multicêntrico, que incluiu 624 doentes consecutivos adultos com TVC sintomática. A inclusão de doentes iniciou-se em Maio de 1998 e terminou em Maio de 2001. O diagnóstico de TVC foi confirmado por um dos seguintes meios auxiliares: angiografia clássica, angio-TAC, ressonância magnética (RM) cerebral com ou sem angio-RM, cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios estabelecidos.²

Dados registados no formulário de inclusão

Utilizou-se no presente trabalho a informação registada no formulário de inclusão: dados demográficos; datas de início de sintomas, internamento e confirmação de diagnóstico; sintomas e sinais desde o início até ao diagnóstico, pontuação na escala de coma de Glasgow (GCS) na admissão; resultados de imagem cerebral por tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM) na admissão, respeitante à existência de lesões parenquimatosas cerebrais e localização das oclusões dos seios durais ou veias; realização ou não de punção lombar (PL), valor de pressão de saída do líquido céfalo-raquidiano (LCR) na PL, exame citoquímico do LCR; factores de risco para TVC; tratamento; agravamento neurológico e tipos de agravamento; prognóstico.

Os tratamentos foram prescritos de acordo com a decisão do médico assistente, e registados sistematicamente.

Consideraram-se três modos de instalação de TVC: agudo (se o tempo decorrido desde o início dos sintomas até ao internamento foi inferior a 48 horas); subagudo (se foi > 48 h e < 30 dias) e crónico (se maior do que 30 dias).²

Prognóstico

O prognóstico funcional foi classificado de acordo com a escala de Rankin modificada (mR)⁷ na altura da alta, aos 6 meses, 1 ano e anualmente a partir daí. O prognóstico foi classificado de acordo com a escala modificada de Rankin (mR) em: recuperação completa (mR<2), recuperação incompleta mas independência (mR=2), e dependência ou morte (mR>2).

Registaram-se os seguintes dados durante o seguimento: cefaleias intensas (requerendo repouso ou hospitalização), defeito da acuidade visual (considerado grave se acuidade visual < 4/10, quantificada com escala optométrica), convulsões; recorrência de TVC; ocorrência de outros eventos trombóticos; tratamento.

Definição de HI isolada

As formas de apresentação clínica foram classificadas considerando os sintomas e sinais desde o início até à altura do diagnóstico de TVC.

Definiu-se HI isolada, como qualquer combinação de cefaleias, náuseas, vómitos, ou edema papilar, associado ou não a alterações visuais, ou diplopia por parésia do VI nervo craniano, independentemente dos resultados na TAC/RM. Não foram considerados com este quadro, os doentes com outros sintomas ou sinais no exame neurológico até à altura do diagnóstico.

Definiu-se HI isolada confirmada, qualquer combinação de cefaleias, náuseas ou vómitos ou parésia do VI nervo craniano, com edema papilar e/ou aumento da pressão de saída do LCR, sem outros sintomas ou sinais neurológicos, independentemente dos achados na TAC/RM.

Análise estatística

Efectuou-se uma análise descritiva dos doentes com HI isolada. Os doentes com este quadro clínico foram comparados com doentes com outras formas de apresentação, usando testes de qui-quadrado para variáveis dicotómicas (com a correcção de Yates, quando necessário), e o teste de *t de Student* para variáveis contínuas. Considerou-se existência de diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0.05$.

Efectuou-se uma análise bivariada para identificar as variáveis associadas a agravamento neurológico nos doentes com o quadro de HI isolada. As variáveis com significância estatística ($p < 0.10$) foram incluídas na análise de regressão logística (método “backward”) para identificar preditores independentes de agravamento. Calcularam-se as razões de proporções (odds ratio (OR)) e intervalos de confiança a 95% (IC 95%).

Realizaram-se análises de subgrupo para:

1) Casos de HI isolada sem lesões do parênquima cerebral na TAC ou RM na admissão. Compararam-se as características clínicas e o prognóstico entre os doentes com HI isolada sem lesões cerebrais e síndromas clínicos diferentes de HI, usando o teste de qui-quadrado para variáveis dicotómicas (quando necessário com a correção de Yates), e o teste de *t de Student* para variáveis contínuas. Considerou-se existir diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0.05$.

2) Doentes com HI isolada confirmada. Compararam-se as características clínicas e o prognóstico entre os doentes com HI isolada confirmada e doentes com síndromas clínicos diferentes, usando o teste de qui-quadrado para variáveis dicotómicas (quando necessário com a correção de Yates), e o teste de *t de Student* para variáveis contínuas. Considerou-se existir diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0.05$.

Os dados foram analisados com o programa SPSS 12.0 para Windows.

Resultados

População do estudo

Cento e quarenta e três doentes (23%) preencheram os critérios da definição de HI isolada. Cento e quarenta doentes (98%) tiveram cefaleias, 64 doentes (46%) edema papilar, 35 doentes (25%) queixaram-se de alterações da acuidade visual e 22 doentes (15%) de diplopia. Em 44 doentes (31%) foi medida a pressão de saída de LCR. A agregação de sintomas, sinais e resultados de medição da pressão LCR classificou 76 doentes no subgrupo de HI isolada confirmada.

Características Demográficas, Clínicas, e de Exames de Neuroimagem dos doentes com HI isolada (Quadro 1)

Cento e cinco doentes (73%) pertenceram ao género feminino. A maior parte dos doentes teve uma forma de instalação dos sintomas subaguda (59%) ou aguda (30%). O tempo mediano desde o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi de 7 dias.

O seio ocluído com mais frequência na HI isolada foi o seio lateral (124 doentes, 87%) independentemente do lado [esquerdo em 69 casos (48%) e direito em 74 casos (52%)]. Em 73 doentes (51%) houve oclusão de mais do que um seio dural. Em 25 doentes foi documentada lesão cerebral: edema ou enfarte em 17 (12%) e hemorragia em 13 (9%).

Quadro 1. Características demográficas, clínicas e de imagem cerebral dos doentes com Hipertensão Intracraniana (HI) isolada e outras apresentações clínicas

	HI isolada N= 143	Outras apresentações N= 481	p
Idade (média, DP)	37, DP=13	40, DP=16	<i>0.019</i>
Género feminino	105 (73%)	360 (75%)	0.733
Tempo médio até admissão	22 d, DP=89	12 d, DP=44	0.205
Tempo médio até diagnóstico	26 d, DP=92	16 d, DP=46	0.226
Início agudo	43 (30.1%)	189 (39%)	<i>0.045</i>
Início subagudo	84 (58.7%)	262 (55%)	0.380
Início crónico	16 (11.2%)	29(6%)	0.037
Cefaleia	140 (98%)	413 (86%)	<0.001
Edema papilar	64 (46%)	110 (23%)	<0.001
Alteração visual	33 (23%)	49 (10%)	<0.001
Diplopia	25 (18%)	59 (13%)	0.109
Lesão TAC/RM	25 (18%)	367 (76%)	<0.001
Trombose SLS	78 (55%)	309 (64%)	<i>0.033</i>
Trombose seio lateral	124 (87%)	330 (69%)	<0.001
Trombose seio recto	28 (20%)	84 (18%)	0.570
Trombose s. venoso profundo	7 (5%)	61 (13%)	<i>0.008</i>
Trombose isolada seio lateral	52 (36%)	90 (19%)	<0.001
Trombose isolada SLS	13 (9%)	64 (13%)	0.176

Em itálico, as variáveis que se associaram negativamente à HI isolada; SLS, seio longitudinal superior; DP, desvio padrão

Em 63 doentes (44%) foi efectuada punção lombar, mais frequentemente do que em doentes sem esta apresentação clínica (34%). Em 40 dos 44 doentes (91%) em que se medi a pressão de saída do LCR confirmou-se o aumento de pressão. Em 41 doentes (67%) o número de células do LCR foi normal, em 20 detectou-se aumento de células (em 16 casos entre 6 e 30 células, e nos restantes superior a 30). Dos doentes com aumento de células no LCR, apenas em três foi considerado existir meningite ou infecção do SNC. Num dos doentes, com lúpus eritematoso disseminado e síndrome nefrótica, com quadro crónico de cefaleias e trombose do seio longitudinal superior (SLS), foi identificado criptococo neoformans no LCR; um doente com cefaleias com duração superior a 15 dias e trombose do seio lateral, teve aumento de células sem agente microbiano identificado no LCR; o outro doente, com 3 dias de evolução de cefaleias e

trombose do seio lateral e veia jugular, teve infecção de seios perinasais e cerebrite. Em nenhum dos doentes com aumento de células houve quadro clínico de síndrome meníngeo, razão pela qual que se classificou a apresentação clínica como de cefaleias associadas a hipertensão intracraniana isolada. Em 61 doentes foi feita quantificação do nível de proteínas do LCR: normal em 40 doentes (66%), <45 mg/dL em 21 doentes, >75 mg/de em 5 doentes.

Factores de risco em doentes com HI isolada

No **quadro 2** apresentam-se os factores de risco para TVC mais frequentemente identificados nos doentes com HI isolada.

Quadro 2. Factores de risco para a TVC: doentes com o quadro de hipertensão intracraniana isolada e outras formas de apresentação clínica

	HI isolada N %	Outras apresentações N %	p
Trombofilia	53 (37.1%)	161 (34%)	0.427
Genética	36 (25.2%)	104 (22%)	0.371
Adquirida	21 (21.4%)	77 (16%)	0.703
Neoplasia	8 (5.6%)	38 (8%)	0.354
SNC	2 (1.4%)	12 (2.5%)	0.649
Tumor sólido fora SNC	5 (3.5%)	15 (3.1%)	1.000
Hematológica	3 (2.1%)	15 (3.1%)	0.722
Fístula dural	2 (1.4%)	10 (2%)	0.862
D. hematológica não neoplásica	11(7.7%)	64 (13%)	0.070
Vasculite	8 (5.6%)	11 (2%)	0.081
Outras doenças inflamatórias sistémicas	1 (0.7%)	10 (2%)	0.460
Outras doenças sistémicas	2 (1.4%)	12 (3%)	0.437
Puerpério/ Gravidez	6 (6.7%)*	71 (25%)**	<0.001
Contraceptivos	59 (66.3%)*	143 (51%)**	0.013
Infecção	24(16.8%)	53 (11%)	0.066
SNC	3 (2.1%)	10 (2%)	1.000
ORL	17 (11.9%)	34 (7%)	0.065
Outra	9 (6.3%)	18 (4%)	0.188

Doentes podem ter mais que 1 factor de risco. Percentagens calculadas para 89* e 279** mulheres com menos de 50 anos; SNC, sistema nervoso central; ORL, otorrinolaringologia; D, doença; em itálico a variável associada negativamente à HI isolada

Os factores de risco mais frequentes foram a trombofilia, genética ou adquirida, contraceptivos orais e infecção. Quatro doentes tiveram o diagnóstico de doença de Behçet e quatro o de lúpus eritematoso disseminado. Em 13% dos doentes não se encontrou nenhum factor de risco.

Tratamento

A maioria dos doentes com HI isolada (85%) foi tratada com anticoagulação. (**Quadro 3**) Durante o internamento, realizou-se PL evacuadora para reduzir a pressão intracraniana em 8 doentes. Em 5 doentes foi colocado shunt para derivação do LCR (4 ventrículo-peritoneais, 1 lumbo-peritoneal). Depois da alta não foram colocados mais shunts de derivação de LCR.

Quadro 3. Terapêuticas efectuadas nos doentes com TVC com hipertensão intracraniana isolada e outras formas de apresentação clínica

	HI isolada N %	Outras apresentações N %	p
Qualquer heparina, dose terapêutica	122 (85%)	398 (83%)	0.469
Heparina I.V	94 (66%)	307 (64%)	0.676
HBPM	53 (37%)	165 (34%)	0.543
Fibrinolítico local seio dural	3 (2%)	10 (2%)	1.000
Anticoagulante oral	116 (81%)	339 (71%)	0.012
Antiagregante plaquetário	17 (12%)	60 (13%)	0.852
Acetazolamida	26 (18%)	35 (7%)	<0.001
Corticosteroides	33 (23%)	117 (24%)	0.750
Manitol	11 (8%)	71 (15%)	0.028
Punção lombar	8 (6%)	15 (3%)	0.169
Shunt	5 (4%)	5 (1%)	0.094
Anticonvulsivante	11(8%)	266 (55%)	<0.001

HBPM, Heparina de baixo peso molecular; em itálico a variável associada negativamente à HI isolada

Evolução clínica

Vinte e dois doentes (15%) com HI isolada pioraram após a admissão: aparecimento de defeito focal em 11 doentes, deterioração do estado de consciência em 9, perturbação do estado mental em 5, defeito visual em 6, e convulsões em 4. Alguns doentes tiveram

mais do que um tipo de agravamento. Dezassete doentes que pioraram repetiram TAC ou RM sendo identificada uma nova lesão cerebral em 7.

Efectuou-se uma análise bivariada, seguida de análise regressão logística para identificar os doentes com HI isolada em risco de sofrer deterioração neurológica durante o internamento. A presença de trombose do seio lateral direito (OR=11.1, IC 95% 2.7–45.9; $p<0.001$) e a presença de lesão hemorrágica na TAC ou RM na admissão (OR=8.5, IC 95% 1.8–39.7; $p=0.007$) foram preditores independentes de agravamento neurológico nos doentes com esta forma de apresentação clínica na admissão hospitalar.

Prognóstico

Prognóstico funcional

Na altura da alta, a maior parte dos doentes apresentou recuperação completa (123, 86%). Dez (7%) ficaram independentes mas não tiveram recuperação completa e 10 (7%) tiveram alta dependentes (mR=3, 6 doentes; mR=4, 3 doentes). Nenhum doente com HI isolada faleceu durante o internamento.

Ao fim do tempo de seguimento mediano de 14 meses, 129 (90%) doentes recuperaram completamente. Dez (7%) doentes permaneceram dependentes. Os doentes com HI isolada que sofreram agravamento durante o internamento não tiveram pior prognóstico (recuperação completa em 21 doentes; mR=2 no outro doente). Seis doentes com HI isolada morreram durante o seguimento. Em três, a causa da morte esteve relacionada com a doença subjacente (neoplasia); um doente morreu por enfarte miocárdio; um doente anticoagulado morreu devido a hemorragia gastro-intestinal. A causa de morte foi desconhecida num caso.

Alterações visuais

Durante o seguimento, 18 doentes (13%) com HI isolada tiveram alterações visuais. Na altura do diagnóstico da TVC, 13 desses doentes apresentaram edema papilar, e 10 alteração visual; outro doente sofreu agravamento durante a hospitalização, consistindo esse agravamento em alteração visual.

No último seguimento, 12 doentes (8%) mantiveram queixas visuais: redução grave da acuidade visual em 5 (4%), defeitos de campo visual em 2 (defeito de campo altitudinal num caso, perda de visão no quadrante superior direito, noutra caso), acuidade visual entre 8/10 e 9/10 em 2 casos. O defeito visual não foi especificado em 3 doentes.

Seis doentes recuperaram dos defeitos visuais no último seguimento: um tinha apresentado alteração grave da visão aos 6 meses de seguimento; 2 recuperaram da redução da acuidade visual e obscurações; em 3, os defeitos visuais não tinham sido devidamente caracterizados.

Três dos 18 doentes com queixas visuais foram tratados com punção lombar evacuadora. Em três doentes foi colocado shunt de derivação de LCR: num caso, o defeito visual grave manteve-se inalterável no último seguimento; num doente, o defeito visual melhorou ligeiramente (num olho passou de visão de 3/10 para 5/10, e no outro olho manteve-se 2/10); num outro doente, o defeito visual desapareceu.

Cefaleias intensas

Trinta doentes (21%) com HI isolada reportaram cefaleias intensas durante o seguimento. As cefaleias intensas foram mais frequentes nos primeiros 6 meses após a alta (19 doentes), mas também foram registadas no seguimento de 1 ano (14 doentes) ou de 2 anos (6 doentes). Nove doentes reportaram cefaleias intensas várias vezes. Um dos doentes foi submetido a punções lombares evacuadoras, e três tinham sido submetidos a colocação de derivação ventrículo-peritoneal durante a admissão hospitalar. Em três dos doentes confirmou-se recorrência de TVC num desses episódios de cefaleia intensa.

Comparação entre HI isolada e outros síndromas de apresentação clínica

Comparados aos doentes com outras formas de apresentação clínica (481 doentes), os doentes com HI isolada foram mais novos (idade média 37 vs. 40 anos, $p=0.019$), tiveram um início crónico dos sintomas com maior frequência, e um início agudo com menor frequência. **(Quadro 1)** A presença de lesões cerebrais na TAC ou RM na admissão foi menos frequente na HI isolada do que nas outras formas de apresentação clínica.

A trombose do seio lateral foi mais frequente na HI isolada do que nas outras apresentações clínicas, tal como a trombose isolada do seio lateral. Pelo contrário, a trombose do SLS e do sistema venoso cerebral profundo foram menos frequentes nos doentes com HI isolada comparativamente às outras apresentações clínicas. **(Quadro 1)**

O uso de contraceptivos orais foi mais frequente nas doentes com HI isolada comparativamente às mulheres com outras formas clínicas de apresentação (66.3% vs. 51.3%, $p=0.013$). As mulheres com HI isolada tiveram menos frequentemente TVC associada a gravidez ou puerpério. **(Quadro 2)**

Não houve diferença na administração de terapêutica anticoagulante entre as duas formas de apresentação clínica. A utilização de acetazolamida foi mais comum no grupo de doentes com HI isolada.

Registou-se menor frequência de agravamento neurológico nos doentes com HI isolada em comparação às outras formas de apresentação (15% vs. 26%, $p=0.007$).

Prognóstico

Doentes com HI isolada tiveram melhor prognóstico funcional do que os doentes com outras apresentações clínicas. No final do seguimento, foi mais frequente a recuperação completa nos doentes com HI isolada do que nos doentes com outras apresentações [129 (90%) vs. 362 (76%), $p<0.001$] e menos frequente morte ou dependência [10 (7%) vs. 75 (16%), $p=0.008$].

Durante o seguimento, os doentes com HI isolada tiveram mais queixas visuais do que os doentes com outras formas de apresentação clínica (13% vs. 5%, $p=0.003$). Os doentes com HI isolada referiram com maior frequência cefaleias intensas do que os doentes com outras formas de apresentação clínica (21% vs. 13%, $p=0.019$). Por outro lado, a ocorrência de convulsões após a alta foram menos comuns nos doentes com HI isolada do que nos outros síndromas clínicos (4% vs. 14%, $p<0.001$). A recorrência de TVC foi semelhante em ambas apresentações clínicas (3% vs. 2%, $p=0.940$).

Análises de subgrupo

1) HI isolada sem lesões cerebrais

A distribuição e frequência de características clínicas, modo de início, e localização dos seios ocluídos foram semelhantes nos doentes com HI isolada com (25 casos) e sem (118 casos) lesões cerebrais. Os doentes com HI isolada sem lesões cerebrais tiveram agravamento neurológico com menor frequência do que os doentes com lesão [14 (12%) vs. 8 (32%), $p=0.027$]. Não se encontrou diferença no prognóstico na alta e no fim do seguimento entre os doentes com HI isolada com ou sem lesões cerebrais.

O prognóstico funcional foi significativamente melhor no subgrupo de doentes com HI isolada sem lesões cerebrais relativamente a doentes com formas de apresentação clínica diferente de HI [último seguimento: $mR<2$, 104 (89%) vs. 364 (76%), $p=0.002$; $mR>2$, 10 (9%) vs. 75 (16%), $p=0.05$].

2) Síndrome de HI isolada confirmada

Setenta e seis doentes preencheram os critérios de classificação de síndrome de HI confirmada, 68% do género feminino. Comparados aos outros doentes com HI isolada, este subgrupo de doentes teve com mais frequência um início crónico (18% vs. 3%, $p=0.006$), e menos frequentemente um início agudo (18% vs. 42%, $p=0.002$). O prognóstico foi semelhante ao dos outros doentes com HI isolada, bem como a frequência das complicações no seguimento [cefaleias intensas em 20 doentes (27%), alterações visuais em 13 (17%)].

O prognóstico funcional foi significativamente melhor no subgrupo de doentes com HI confirmada relativamente aos doentes com outras formas de apresentação clínica

[último seguimento: mR<2, 67 (88%) vs. 364 (76%), p=0.016); mR >2, 7 (9%) vs. 75 (16%), p=0.145].

Discussão

A HI isolada foi uma forma de apresentação clínica de TVC frequente numa coorte que reuniu um grande número de doentes com esta patologia. Ocorreu em cerca de um quarto dos casos de TVC. Os doentes com HI isolada tiveram melhor prognóstico do que os doentes com outras formas de apresentação clínica. No entanto, 15% dos doentes sofreu deterioração neurológica durante o internamento hospitalar. O longo seguimento dos doentes permitiu caracterizar a frequência com que surgem algumas complicações nesta forma de apresentação clínica. Esta informação é muito incipiente em estudos anteriores. Depois da alta, os doentes que tiveram o quadro de HI isolada referiram com maior frequência cefaleias intensas e queixas visuais do que os que tiveram outras formas de apresentação clínica.

A frequência de HI isolada em outras séries de TVC tem variado entre 20⁸ e 44%.³ Esta variabilidade pode resultar do pequeno número de doentes incluídos nessas séries e de viés de selecção. Por exemplo, pode ser mais baixa em hospitais universitários para onde são referenciados doentes mais graves,⁸ ou pode ser elevada em hospitais com clínicas de cefaleias.⁴

Apesar de geralmente se referir que os doentes com esta apresentação clínica têm melhor prognóstico,^{3,4,5} o curso clínico da HI isolada na TVC nunca tinha sido detalhado. O maior estudo publicado é um estudo francês, em que se reuniram 59 doentes entre 1975 e 1998.⁴ Neste estudo, foram excluídos os doentes que durante o internamento apresentaram outros sinais ou sintomas neurológicos. Como tal, não foi avaliado o curso clínico e as razões do agravamento neurológico. Os doentes com HI isolada nessa série tiveram muito bom prognóstico.⁴

Apesar de termos confirmado que o prognóstico dos doentes com HI isolada é mais favorável do que o dos doentes com outras formas de apresentação clínica, tornou-se evidente que uma percentagem de doentes pode sofrer agravamento neurológico. Este dado é clinicamente relevante, e justifica que estes doentes sejam mantidos sob vigilância. A trombose do seio lateral direito e existência de lesão cerebral hemorrágica na TAC ou RM cerebral na admissão foram factores preditores do agravamento neurológico. A maior frequência de deterioração em doentes com trombose do seio lateral direito poderá ser explicada pelo facto de que na grande maioria dos casos este é o seio lateral dominante e drena a maioria do sangue encefálico, comparado com o seio

lateral esquerdo, que é frequentemente hipoplásico. Não pudemos testar esta hipótese dado que não obtivemos os exames neuroradiológicos para leitura centralizada.

Um quinto dos doentes com HI isolada teve cefaleias incapacitantes durante o seguimento, numa percentagem superior à dos doentes com outras formas de apresentação clínica. Esta queixa foi tão frequente nos doentes com o quadro clínico de HI isolada como no subgrupo de doentes em que a hipertensão intracraniana foi confirmada. Não se pode excluir que exista um viés de evocação/memória nos doentes que tiveram uma doença que se manifestou essencialmente por cefaleia. Infelizmente, não temos dados da prevalência das cefaleias nestes doentes antes da TVC, que podia ajudar a clarificar esta hipótese. Uma explicação possível é a persistência de hipertensão intracraniana, pelo menos em alguns casos. Uma das limitações do presente estudo é a descrição incompleta das características das cefaleias consideradas como incapacitantes, dos exames que foram efectuados e medições da pressão do LCR nesses doentes.

Outros sintomas frequentes no seguimento de doentes com HI isolada foram as queixas visuais. Uma das limitações deste estudo é a ausência de quantificação sistemática da acuidade visual e dos campos visuais na alta e durante o seguimento. Esta avaliação é fundamental para quantificar o curso dos problemas visuais. Os sintomas visuais, tal como alguns casos de cefaleias intensas, podem ter sido causados por hipertensão intracraniana, embora não documentada nesses doentes.

Uma crítica a este estudo pode ser a definição de HI isolada. Decidiu analisar-se o grupo de doentes nos quais a queixa principal foi a cefaleia, porque este é um grupo de doentes muito frequente do espectro clínico da TVC, e para o qual é relevante conhecer o curso e prognóstico. Não podemos excluir que alguns doentes possam ter tido cefaleia isolada sem características clínicas de hipertensão intracraniana isolada. Com efeito, as cefaleias não foram caracterizadas nos formulários de inclusão dos doentes.

Idealmente, dever-se-ia incluir no síndrome de HI isolada apenas os casos com hipertensão intracraniana provada, pela presença de edema papilar ou por medição de pressão aumentada na punção lombar. No entanto, sabemos que o edema papilar leva algum tempo a desenvolver-se. Deste modo, excluir doentes pela ausência de papiledema pode, à partida, originar viés de classificação, por exemplo, por exclusão de doentes com hipertensão intracraniana menos grave ou aqueles com início mais agudo ou subagudo. Por outro lado, usou-se uma definição de hipertensão intracraniana que não requer a informação da pressão de saída do LCR na punção lombar. Efectuou-se medição de pressão de LCR em menos de um terço dos doentes que tiveram cefaleia como sintoma principal. Restringir a definição de HI isolada aos casos com medição de pressão de LCR iria, com grande probabilidade, introduzir viés de selecção.

Considerando estes problemas da classificação do quadro de apresentação clínica, ao usar uma definição restritiva de HI isolada baseada na presença de edema da papila e/ou pressão aumentada de LCR, ter-se-ia certamente uma amostra bem definida de HI confirmada mas com vários enviesamentos possíveis, que limitariam a generalização dos resultados. Para ultrapassar esta crítica, efectuou-se uma análise do subgrupo de doentes com HI confirmada. Apesar de o agravamento durante a hospitalização ter sido menos frequente neste subgrupo de doentes, o prognóstico na alta, a longo prazo e complicações foram muito semelhantes ao grupo de doentes não teve confirmação de hipertensão intracraniana.

Conclusões

Apesar de não ser sempre benigna, a grande maioria dos doentes com TVC com o quadro de HI isolada teve muito bom prognóstico. Este estudo analisou a evolução intra-hospitalar de doentes com HI isolada, demonstrando que pode ocorrer agravamento neurológico, e que a HI isolada pode sofrer mudança para outro tipo de forma clínica. Identificaram-se factores preditores de agravamento: existência de trombose do seio lateral direito e de hemorragia cerebral na TAC/ RM.

Alguns doentes não recuperaram completamente. Esta série, com um tempo longo de seguimento, confirmou existirem queixas visuais frequentes e cefaleias incapacitantes após a alta.

As implicações para a prática dos resultados deste estudo são:

- 1) Monitorizar doentes na fase aguda da TVC, sobretudo aqueles em risco de agravamento;
- 2) Monitorizar, quantificar e caracterizar os defeitos visuais e, tal como com as cefaleias intensas, confirmar se resultam da persistência de hipertensão intracraniana; dever-se-á ser activo na identificação e tratamento de hipertensão intracraniana;
- 3) Dada a frequência com que surgem cefaleias intensas durante o seguimento, é importante ter um estudo de imagem venosa cerebral após a alta dos doentes para avaliar o grau de recanalização venoso. Desta forma, será mais fácil estabelecer ou excluir o diagnóstico de recorrência de TVC num doente que surja com cefaleias incapacitantes durante o seguimento.

Referências

1. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1084-1087.
2. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997;33:27-9.
3. Rondepierre P, Hamon M, Leys D, Leder X, Mournier-Vehrer F, Godefroy O, Janssens E, Pruvo JP. Thromboses veineuses cérébrales: étude de l'évolution. *Rev Neurol* 1995;151:100-104.
4. Biousse V, Ameri A, Bousser M-G. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999;53:1537-1542.
5. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit J-L, Mackowiak-Cordoliani M-A, Girot M, Bertheloot D, Hénon H, Lucas C, Leclerc X, Fourrier F, Pruvo JP, Leys D. Cerebral venous thrombosis. 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003;250:29-35.
6. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
7. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20:828.
8. de Bruijn SFTM, Budde M, Teunisse S et al. for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Long-term outcome of cognition and functional health after cerebral venous sinus thrombosis. *Neurology* 2000;54:1687-1689.

CAPÍTULO 6

Etiologia das trombozes venosas cerebrais

6.1. Estudo de diferenças regionais da etiologia da trombose venosa cerebral

Parte dos dados deste capítulo foram apresentados à “12 th Meeting of the European Neurological Society”. Berlim, 2002.

Canhão P, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Stam J, Ferro JM, ISCVT collaborators. Predisposing conditions for cerebral vein thrombosis. J Neurol 2002; vol 249 (suppl. 1)

Resumo

Introdução

A informação sobre os factores de risco (FR) para as trombozes venosas cerebrais (TVC) tem sido baseada em séries provenientes de centros isolados. O objectivo deste estudo é descrever a variabilidade regional de etiologia de TVC no estudo prospectivo de observação “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Método

Os FR para a TVC foram registados; a sua frequência foi descrita por país, e analisada nos países com mais do que 20 doentes incluídos. A frequência dos FR foi comparada entre: 1) regiões do mundo de acordo com o desenvolvimento económico, “Produto Nacional Bruto” (PNB) per capita (alto vs. médio-baixo); 2) países do Norte e Centro vs. Sul da Comunidade Europeia (CE) (teste de qui-quadrado, com a correcção de Yates quando apropriado, diferenças significativas se $p < 0.05$).

Resultados

Foram incluídos 624 doentes, de 89 centros em 21 países. Os FR mais frequentes foram: contraceptivos orais (46% das mulheres), condições protrombóticas (27%), gravidez ou puerpério (17% das mulheres), infecções ORL (8%), infecções SNC (5%), outras infecções (4%), neoplasia (8%), vasculite (8%), outras doenças sistémicas (14%), alterações não neoplásicas SNC (5%). Nos países com médio-baixo PNB, a gravidez/puerpério (47% vs. 9%), e doenças sistémicas incluindo anemia (23% vs. 11%) foram mais frequentes. Nos países com alto PNB, foram mais frequentes o uso de contraceptivos orais (50% vs. 28%), condições protrombóticas (31% vs. 12%), e alterações SNC (6% vs. 1%). A gravidez/puerpério foi mais frequente nos países do Norte e Centro em relação ao Sul da CE (13% vs 5%).

Conclusões

Encontraram-se variações regionais na distribuição dos FR na coorte do ISCVT. Estes resultados podem indicar: 1) diferenças na frequência de FR de trombozes venosas no mundo; 2) diferenças regionais na pesquisa etiológica; 3) variações genéticas entre as populações; 4) diferença no uso de contraceptivos.

Abstract

Background

Information on predisposing conditions for cerebral vein and dural sinus thrombosis (CVT) is largely based on single centre case series. The aim of this study was to describe CVT regional variation of risk factors (RF) between different countries or world regions in the “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Methods

Risk factors were described in all countries. The most frequent RF were described in countries with more than 20 patients, and compared between 1) world regions according GNI (high vs. medium-low); 2) countries of North and Centre vs. South of European Community (EC). Comparison was performed with chi-square, with Yates correction when necessary. Differences were considered significant if $p < 0.05$.

Results

624 patients were included from 89 centres in 21 countries. The most frequent risk factors were: oral contraceptives (46% of the women), prothrombotic conditions (27%), pregnancy/puerperium (17% of the women), ENT infections (8%), CNS infections (5%), other infections (4%), CNS disorders (5%), cancer (8%), vasculitis/APL (8%), and other systemic diseases (14%). Several regional differences on RF were found: pregnancy/puerperium (47% vs. 9%), and systemic diseases (23% vs. 11%) were more frequent in medium-low GNI countries. Oral contraceptives (50% vs. 28%), CNS disorders (6% vs. 1%) and prothrombotic conditions (31% vs. 12%) were more frequent in high GNI countries. Among EC countries, there was higher frequency of CVT related pregnancy/puerperium in Central-Northern EC (13% vs. 5%).

Conclusions

Some regional variations in CVT risk factors were found within the ISCVT cohort. These results may indicate: 1) differences in the main predisposing conditions worldwide; 2) regional differences in diagnostic work-up; 3) genetic variations between populations; 4) differences in oral contraceptive use.

Introdução

A informação sobre os factores predisponentes ou de risco (FR) para as trombozes venosas cerebrais (TVC) tem sido baseada em séries pequenas de doentes de centros hospitalares ou universitários. Estas séries, sujeitas a diversos viés de selecção, não permitem generalizar para a população em geral a frequência e tipo de FR encontrados. Por outro lado, é possível que determinados factores de risco possam exercer uma influência diferente de acordo com a origem dos doentes. Por exemplo, é possível que exista variabilidade na distribuição dos factores protrombóticos hereditários entre populações, na frequência de doenças infecciosas, na taxa da natalidade, acesso a cuidados médicos, ou na utilização de fármacos entre os vários países ou regiões geográficas.

O objectivo deste estudo foi descrever e analisar variações regionais entre países ou regiões geográficas na distribuição dos FR para a TVC, nos doentes incluídos no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Métodos

O ISCVT é um estudo prospectivo multicêntrico, multinacional, de observação, que incluiu 624 doentes com mais de 15 anos, entre Maio de 1998 e Maio de 2001. A TVC foi confirmada por RM/veno-RM, angiografia cerebral, angio-TAC, biópsia ou autópsia, de acordo com critérios estabelecidos.¹ No formulário de inclusão dos doentes anexou-se uma lista detalhada orientadora da pesquisa de factores de risco para a TVC (Apêndice 1). Sugeriu-se aos investigadores que o estudo etiológico fosse o mais completo possível. No fim do estudo, enviou-se um questionário a todos os centros para avaliar a frequência com que o estudo protrombótico foi efectuado e a extensão da avaliação analítica.

Descrição dos factores de risco

Efectuou-se a descrição dos factores de risco e as suas combinações.

Incluíram-se nas condições genéticas protrombóticas o défice de proteína C, de proteína S, de antitrombina III, Factor V de Leiden e mutação do gene da protrombina G20210A, homozigotia do gene da metileno-tetrahydro-folato redutase (MTHFR) 677TT na presença de hiperhomocisteinémia.

Os defeitos protrombóticos considerados adquiridos foram: o síndrome antifosfolipídico, síndrome nefrótico, hiperhomocisteinémia na ausência de homozigotia para o gene da MTHFR.

Considerou-se existir um factor precipitante mecânico sempre que tivesse ocorrido até 1 mês antes do diagnóstico de TVC (e.g., traumatismo crânio-encefálico, punção lombar, inserção de catéter na veia jugular).

Vários FR foram classificados como iatrogénicos: cirurgia, punção lombar, catéter nas veias jugular ou subclávia, fármacos protrombóticos com excepção de anovulatórios.

Análise estatística

Procedeu-se a uma análise descritiva, descrevendo e comparando o número e percentagem de FR por país. Comparou-se a frequência entre os FR entre os países com mais de 20 doentes incluídos.

Dividiram-se os países em dois grupos, de acordo com critérios de parâmetros económicos (países de elevado vs. médio-baixo “Produto Nacional Bruto per capita” (“PNB per capita”) (World Bank categories).² Compararam-se as frequências dos FR entre os países de elevado “PNB per capita” (EUA, Canadá, Comunidade Europeia (CE), Austrália) vs. médio-baixo “PNB per capita” (México, Brasil, Uruguai, Chile, Peru, China, Índia) com o teste de qui-quadrado (quando necessário com a correcção de Yates). Considerou-se existir diferenças estatisticamente significativas se $p < 0.05$.

Dentro da CE compararam-se as frequências dos factores de risco entre os países do Norte e Centro da CE (França, Holanda, Bélgica, Reino Unido, Áustria, Suécia, Luxemburgo, Alemanha) vs. do Sul da CE (Espanha, Portugal, Itália) com o teste de qui-quadrado (quando necessário com a correcção de Yates). Considerou-se existir diferenças estatisticamente significativas se $p < 0.05$.

Resultados

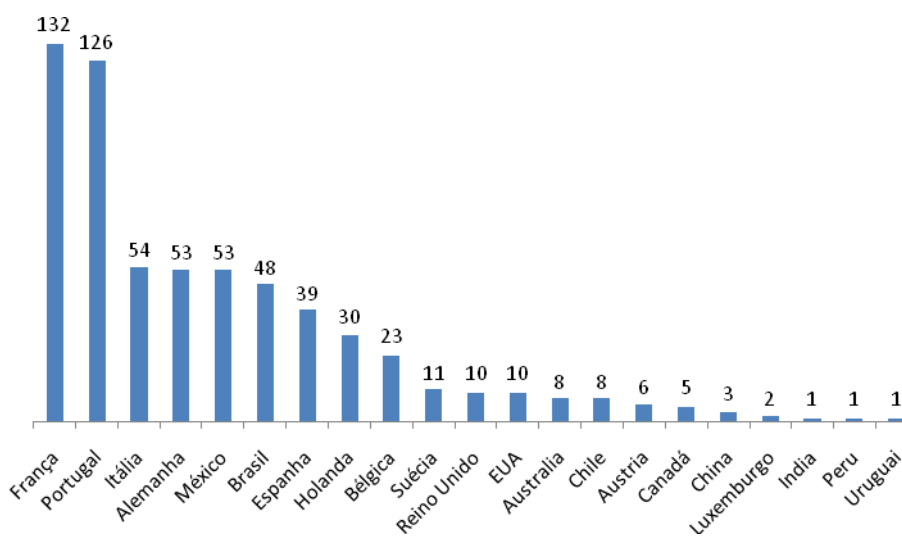
Na **figura 1** apresenta-se a distribuição do número de casos de TVC incluídos por país.

A descrição dos FR está detalhada no **Capítulo II**. Em 78 doentes (12.5%) não foi identificado nenhum FR. Os FR mais frequentes foram a trombofilia, genética ou adquirida, uso de anovulatórios, infecções, neoplasia, gravidez ou puerpério, condições hematológicas não malignas em que a maior parte foi representada por anemia.

Setenta e cinco por cento dos centros responderam que o estudo de condições protrombóticas foi efectuado de forma sistemática aos doentes com TVC, tendo sido efectuado para cerca de 80% dos casos.

Quatrocentos e nove doentes foram oriundos de regiões de elevado “PNB per capita” e 115 de regiões de médio-baixo “PNB per capita”. Não se encontraram diferenças significativas entre os vários países e regiões do mundo na distribuição por género e idade, formas de apresentação clínica, curso clínico e o prognóstico a curto ou longo prazo nos doentes com TVC. O tempo mediano desde o início dos sintomas e o diagnóstico foi superior nos países com médio-baixo “PNB per capita” comparativamente aos países com elevado “PNB per capita” (9 dias vs. 7 dias, $p=0.013$).

Figura 1. Número de doentes com trombose venosa cerebral incluído por país no ISCVT



Encontrou-se variabilidade na distribuição de alguns FR nos diferentes países: condições protrombóticas hereditárias (entre 10% no México e 46% em Itália), contraceptivos orais (entre 2% no México e 68% na Bélgica), gravidez/puerpério (entre 0% na Bélgica e 85% no México), condições hematológicas não malignas (entre 3% na Holanda e 34% no México), infeções (entre 4% na Alemanha e 26% na Bélgica), e iatrogenia (entre 6% no Brasil e México, e 19% em Itália). (**Quadro 1**)

Quadro 1. Frequência (%) dos principais factores de risco de trombose venosa cerebral nos países com mais de 20 doentes incluídos no ISCVT

	Protrombótica; hereditária	C.O.*	Gravidez* Puerpério	Hematológica não maligna	Infecções	Imatrogenia
França	32; 24	59	16	17	17	10
Portugal	30; 18	66	6	9	18	8
Itália	56; 41	69	7	4	7	19
Alemanha	45; 36	40	40	11	6	17
México	25; 9	3	85	34	4	6
Brasil	27; 13	59	16	17	10	6
Espanha	33; 21	68	5	15	10	13
Holanda	33; 20	65	6	3	17	7
Bélgica	57; 30	79	0	9	26	17
Total	34; 22	55	20	12	12	11

C.O, contraceptivo oral; * percentagens efectuadas para as mulheres com menos de 50 anos

Repetiu-se a análise da distribuição das condições protrombóticas considerando apenas os centros que referiram ter efectuado o rastreio dessas situações em todos os casos (total 425 doentes). Não se detectou diferença significativa na distribuição das condições protrombóticas entre os vários países ($p=0.2$). No entanto, continuou a existir variabilidade na distribuição das condições protrombóticas hereditárias entre os países (entre 10% no México e 46% na Itália; $p=0.05$).

No **quadro 2** apresentam-se, com mais detalhe, as diferentes frequências das mutações entre os vários países e respectivos intervalos de confiança de 95%. Estes dados foram calculados tendo como base o número total dos casos em que o estudo protrombótico foi efectuado. Uma vez que a maior parte das vezes os investigadores não referiram o estado de homo ou heterozigotia da mutação MTHFR, não se analisou a frequência da homozigotia para o gene da MTHFR.

Quadro 2. Frequência das mutações associadas a trombose venosa cerebral nos países com mais de 20 doentes incluídos no ISCVT

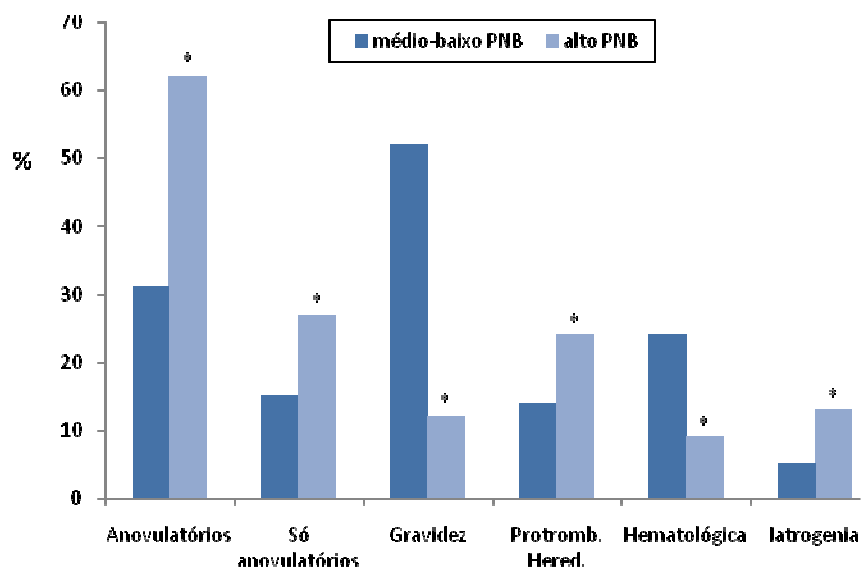
	Factor V Leiden		Protrombina G20210A	
	%	IC 95%	%	IC 95%
França	8	4 - 14	10	5 - 17
Portugal	3	0.8- 10	1.5	0.3 - 8
Itália	7	2 - 18	27	16 - 42
Alemanha	3	0.5- 13	10	4 - 24
México	0		0	
Brasil	6	2 - 19	3	0.5- 15
Espanha	6	2 - 18	11	4 - 25
Holanda	17	6 - 39	0	
Bélgica	9	2 - 38	36	15 - 65
Total	6	4 - 8	9	7 - 12

Encontraram-se várias diferenças na distribuição de alguns factores de risco entre regiões com diferente grau de desenvolvimento económico. (**Figura 2**) Nos países com médio-baixo “PNB per capita”, a gravidez ou puerpério foi mais frequente (52% versus 12%, $p < 0.001$), bem como condições hematológicas não malignas/anemia (24% versus 9%, $p < 0.001$). Por outro lado, nos países com elevado “PNB per capita”, foram mais frequentes: uso de contraceptivos orais (62% versus 31%, $p < 0.001$), condições protrombóticas hereditárias (25% versus 13%, $p = 0.008$) e iatrogenia (13% versus 5%, $p = 0.021$). Dentro das trombofilias, não se verificou diferença na distribuição do Factor V Leiden (5% vs. 3.5%), tendo sido mais frequente a mutação do gene de protrombina nas regiões de elevado vs. médio-baixo “PNB per capita” (6.7% vs. 1.9%, $p = 0.026$). Não se verificou diferença significativa em relação aos outros FR, nomeadamente em relação a causas infecciosas.

Na CE identificaram-se algumas diferenças na distribuição dos FR. (Figura 3) Nos países do Norte e Centro da CE verificou-se maior frequência de TVC associada a gravidez/puerpério (18% vs. 6%, $p = 0.004$), neoplasia do SNC (5% vs. 1%, $p = 0.006$) e precipitantes mecânicos (8% vs. 3%, $p = 0.042$). Nos países do Sul da CE, foi mais frequente o diagnóstico de vasculite (4% vs. 1%, $p = 0.034$), embora o número de doentes afectados fosse muito pequeno. O maior número de vasculites no Sul da Europa não se deveu a maior frequência de casos de doença de Behçet, e deve ser valorizado com

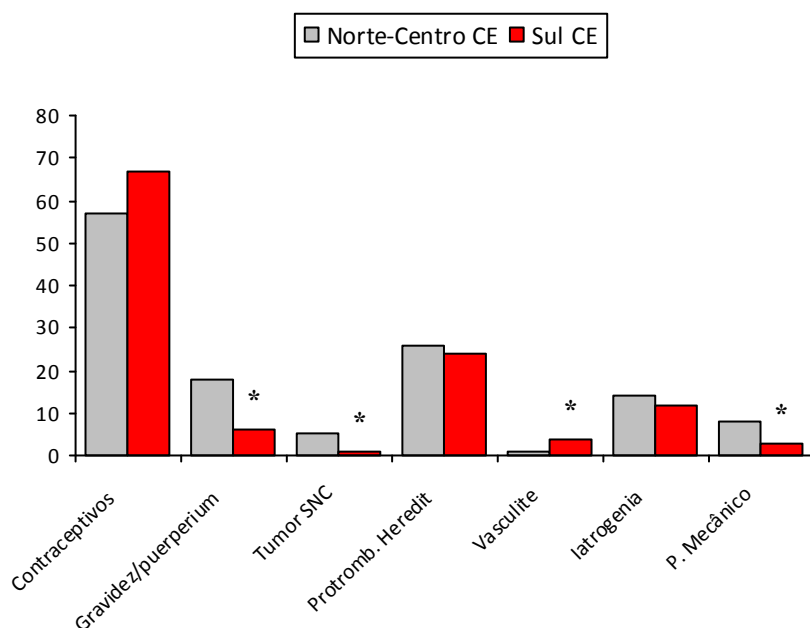
cautela dado o pequeno número de doentes a que se refere. Não se encontraram diferenças nas frequências de factor V Leiden (6.7% vs. 3.2%) e de mutação do gene de protrombina (6.7 vs. 7.3%) entre o Norte e Centro da CE e o Sul.

Figura 2. Distribuição da frequência de alguns factores de risco consoante o nível económico das regiões (PNB per capita) do globo



Não se registaram diferenças na frequência de casos sem etiologia determinada entre os países de elevado vs. médio-baixo “PNB per capita” (12% vs. 14%, $p=0.612$) nem entre as regiões do Norte ou Centro vs. Sul da CE (14% vs. 11%, $p=0.278$).

Figura 3. Distribuição da frequência de alguns factores de risco nas subdivisões Norte-Centro e Sul dos países da Comunidade Europeia, participantes no ISCVT



Discussão

Este estudo documentou variação na distribuição de alguns FR para TVC entre os vários países participantes no ISCVT, nomeadamente entre países com diferente desenvolvimento económico, e entre países do Norte e Centro vs. Sul da Comunidade Europeia. Países com médio-baixo “PNB per capita” tiveram com mais frequência TVC associada a gravidez ou puerpério, e a condições hematológicas não malignas (anemia). Por outro lado, nos países com elevado “PNB per capita” foram mais frequentes o uso de anovulatórios, estados protrombóticos hereditários, e precipitantes iatrogénicos.

Existem vários factores ou explicações possíveis para as variações encontradas: 1) diferenças na distribuição dos principais FR na população (e.g., gravidez, uso de anovulatórios, intervenções terapêuticas mais agressivas e iatrogenia); 2) viés de detecção de casos com TVC; 3) diferença na avaliação dos FR nos vários centros; 4) variações genéticas entre as populações.

Uma das limitações dos resultados deste estudo refere-se ao carácter não obrigatório de avaliação etiológica nos centros que participaram no ISCVT. Solicitou-se aos investigadores que fossem assinalados os FR para cada doente, numa lista exaustiva anexa ao protocolo de inclusão. A pesquisa desses factores ficou, contudo, ao critério dos investigadores. O facto de a percentagem de doentes sem FR identificados ser bastante baixa nos vários centros e nas regiões com diferente desenvolvimento económico sugere que a pesquisa dos factores de risco foi bastante completa. Também a favor disso, é a elevada frequência com que foi reportada a existência de múltiplos factores de risco.

No ISCVT pode ter havido viés de identificação de trombofilia. Com o objectivo de avaliar a gravidade deste tipo de viés, enviou-se um questionário aos diferentes centros para verificar qual a extensão do estudo etiológico realizado. Confirmou-se, pelas respostas a este questionário, que cerca de 80% dos casos de TVC foram submetidos a uma investigação completa dos factores protrombóticos hereditários ou adquiridos. O resultado deste inquérito permitiu analisar a frequência desses factores por países, avaliando os casos em que a investigação foi completa. Confirmou-se, após esta avaliação, maior frequência de estados protrombóticos hereditários nas regiões com elevado “PNB per capita” do que nas de médio-baixo “PNB per capita”.

Estas diferenças regionais podem ser atribuídas a diferente intensidade na pesquisa dos factores protrombóticos e a uso de diferentes tecnologias. Podem também resultar do pequeno número de doentes em cada centro, ou traduzir a existência de variação genética entre diferentes populações. Com efeito, um estudo recente na Ásia mostrou uma baixa frequência de trombofilia hereditária (5%) numa série de 109 doentes.³ No entanto, outros estudos efectuados em regiões de médio-baixo “PNB per capita” contrariam estes resultados, tendo mostrado maior frequência de factores protrombóticos genéticos ou adquiridos do que os detectados no ISCVT.^{4,5}

Parte das diferenças da frequência de factores protrombóticos hereditários pode resultar da distribuição variável de mutações em diversas partes do mundo. Uma análise da distribuição da mutação de factor V de Leiden em várias populações identificou uma frequência alélica de 4.4% do factor V de Leiden;⁶ a frequência de portadores desta mutação atingiu cerca de 15% nos gregos e de 8.8% no Reino Unido.⁶ Um estudo holandês referiu uma frequência 2.5% de portadores desta mutação.⁷ Fora da Europa, a mutação do factor V de Leiden é muito rara, com frequências alélicas de 0.6% na Ásia menor, e não ocorrendo em populações do sudeste da Ásia, África, Austrália e continente americano.^{5,6} Nos EUA foi apontada uma frequência de cerca de 6%.⁸

A prevalência da variante do gene da protrombina G20210A variou entre 0.7 a 4% num estudo que incluiu diversos centros.⁹ É maior no sul da Europa (3%)^{9,10}

comparativamente ao norte (1.7%),⁹ e é muito rara nos descendentes de África e Ásia.^{9,11} Outro exemplo sobre a variação da distribuição de mutações refere-se à mutação do gene da MTHFR. A homozigotia para a mutação do gene MTHFR 677TT surge em cerca de 10 a 12% dos caucasianos,¹² e em cerca de 3.1% dos Indianos Asiáticos.¹³

Um dos FR clássicos de TVC é a infecção, em particular do sistema nervoso central, seios perinasais ou ouvido. A importância deste factor como desencadeante de TVC tem diminuído ao longo do tempo, denotando níveis mais elevados de cuidados de saúde primários e terapêutica precoce de infecções. Ao contrário do esperado, não se encontrou diferença na frequência das infecções entre os países participantes no ISCVT consoante o grau de desenvolvimento económico. Isso pode reflectir melhor nível de cuidados nos centros que participaram no ISCVT comparativamente a outros centros ou países não representados neste estudo, como da África ou Ásia. Antes de assumir que a importância deste factor de risco para a TVC está a decair, é necessário avaliar a sua frequência em outros centros. A série de doentes com TVC da Arábia Saudita⁴ e a recentemente publicada do Irão¹⁴ reflectem a diminuição da infecção como factor de risco de TVC, estando de acordo com os resultados que descrevemos. No entanto, outras séries da Índia⁵, Paquistão e Médio-Oriente³ sugerem que a infecção continua a ser um FR importante afectando cerca de 18% dos doentes dos doentes com TVC.

Um dos principais FR nas regiões de médio-baixo “PNB per capita” no ISCVT foi a gravidez ou puerpério. A elevada frequência de TVC associada a gravidez ou puerpério em alguns centros pode dever-se a um viés de diagnóstico de TVC, em centros com larga experiência de TVC nesse contexto clínico.¹⁵ No entanto, pode também reflectir a elevada natalidade local. Por outro lado, as circunstâncias em que a gravidez e os partos ocorrem nesses centros podem contribuir para o aumento do risco trombótico nessa população (desidratação das doentes em trabalho de parto, parto sem assistência médica e sem cuidados de assepsia, rituais de privação de água no período imediato pós-parto, co-existência de alterações hematológicas como anemia, possíveis defeitos nutricionais, como falta de suplemento de folato que pode provocar hiperhomocisteinémia.¹⁶ Este número elevado de TVC associadas a gravidez ou puerpério foi também verificado em séries recentes de outras regiões de médio-baixo “PNB per capita” que não participaram no ISCVT (26-31%).^{3,5}

Da mesma forma, a baixa frequência de uso de contraceptivos orais em alguns centros reflecte a baixa utilização de contraceptivos na população em geral. O baixo consumo de contraceptivos (5-15%) foi também descrito em séries que não participaram no ISCVT de regiões com médio-baixo “PNB per capita”.³⁻⁵

Nos países da Comunidade Europeia verificou-se maior frequência de gravidez nos países do Norte e Centro da Europa comparativamente aos do Sul. Estes dados poderão

corresponder a maior exposição recente a este factor de risco na tentativa de aumentar a natalidade. A diferença de casos de vasculite, precipitantes mecânicos ou tumor cerebral baseia-se em pequeno número de casos de TVC, pelo que poderá ser uma falsa diferença.

Em conclusão, embora o número de doentes com TVC provenientes de regiões de médio-baixo “PNB per capita” seja relativamente pequeno no ISCVT e não representativo das populações nestas regiões geográficas, este estudo sugere importantes diferenças na distribuição dos FR entre as populações.

Estas variações regionais dos factores de risco na TVC deverão ser melhor investigadas mediante estudos noutros centros que não participaram no ISCVT. Uma implicação para a investigação será considerar estas potenciais diferenças quando se compararem ou agruparem dados de diferentes centros, bem como no planeamento de ensaios clínicos.

Referências

1. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997;33:27-29.
2. The World Bank. www.worldbank.org
3. Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, Kamal AK. Cerebral Venous Thrombosis. A descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke* 2008;39:2707-2711.
4. Daif A, Awada A, al-Rajeh S, Abduljabbar M, al Tahan AR, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995;26(7):1193-1195.
5. Kalita J, Bansal V, Misra UK, Phadke RV. Cerebral venous thrombosis in a tertiary care setting in India. *QJM* 2006;99(7):491-492.
6. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-34.
7. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-08.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:912-17.
9. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reistma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A Prothrombin Variant. *Thrombosis and Haemostasis* 1998;79(4):706-708.
10. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;18:338(25):1793-1797.
11. Nagaraja D, Kruthika –Vinod TP, Christopher R. The prothrombin gene G20210A variant and puerperal cerebral venous and sinus thrombosis in South Indian women. *J Clin Neurosci* 2007;14(7):635-638
12. Den Heijer, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292-9.
13. Chambers JC, Ireland H, Thompson E, Reilly P, Obeid OA, Refsum H et al. Methylene tetrahydrofolate reductase 677 C→T mutation and coronary heart disease risk in UK Indian Asians. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2448-52.
14. Saadatnia M, Mousavi SA, Haghghi S, Aminorroaya A. Cerebral vein and sinus thrombosis in Isfahan-Iran: a changing profile. *Can J Neurol Sci* 2004;31(4):474-477.
15. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium; review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-4.
16. Nagaraja D, Noone ML, Bharkat Kumar VP, Christopher R. Homocysteine, folate and vitamin B12 in puerperal cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci* 2008;15;272(1-2):43-47.

6.2. Estudo de mutações protrombóticas em doentes com trombose venosa cerebral

Parte dos dados deste capítulo foram apresentados à “16th European Stroke Conference”, Glasgow 2007.

Gouveia L, Peralta R, Batista M V, Lopes G, Pita F, Mateus P, Palmeiro A, Lourenço M, Correia-Antunes F, Ferro JM, Canhão P. Prothrombotic mutations in cerebral venous thrombosis. Cerebrovasc Dis 2007, Vol. 23, Suppl. 2:48

Resumo

Introdução

O factor V de Leiden e a mutação do gene da protrombina G20210A são factores de risco (FR) para trombose venosa cerebral (TVC). Outras mutações associadas a risco aumentado de trombose venosa periférica não foram estudadas sistematicamente em doentes com TVC. O objectivo deste estudo foi descrever a frequência de mutações potencialmente protrombóticas numa série de doentes com TVC.

Método

Estudo descritivo de análise de frequências de 11 mutações protrombóticas: Factor V de Leiden (R506Q), Factor V H1299R, mutação do gene da protrombina G20210A, Fibrinogénio beta 455 G-A, inibidor do activador do plasminogénio-1 (PAI-1) 4G/5G, glicoproteína IIIa (GPIIIa) plaquetário L33P, metileno-tetrahydro-folato redutase (MTHFR) C677T, enzima conversora da angiotensina (ACE) I/D, Fibrinogénio alfa TaqI, Factor VII R353Q, Factor XIII V34L. A genotipagem dos diferentes loci foi realizada por amplificação do DNA por PCR seguida de digestão com enzimas de restrição, sequenciação directa e/ou separação em gel de electroforese. Incluíram-se doentes com TVC diagnosticada entre 1995 a 2006 em vários centros Portugueses.

Resultados

Foram incluídos 64 doentes (49 mulheres; idade média 42.4±15.8 anos). A frequência alélica das mutações estudadas foi: factor V Leiden 4.0%, protrombina G20210A 5.5%, factor V H1299R 9.5%, fibrinogénio beta 455 G/A 10.5%, fibrinogénio alfa (TaqI) 32.1%, PAI-1 4G/5G 43.8%, GPIIIa L33P 11.8%, MTHFR 677TT 38.3%, ECA I/D 37.5%, factor VII R353Q 8.7%, Factor XIII V34L 18%.

Conclusões

Obtiveram-se valores da frequência do factor V de Leiden e da mutação do gene da protrombina G20210A numa população portuguesa de TVC. O significado da elevada frequência dos genótipos MTHFR 677TT e ACE I/D, e da baixa frequência da variante V34L do factor XIII, deverá ser analisado em estudos de tipo caso-controlo. Estes estudos deverão incluir análise de interacção com outros FR para a trombose venosa.

Abstract

Background

Factor V Leiden and prothrombin mutation G20210A are two recognized risk factors associated with cerebral venous thrombosis (CVT). Other genetic mutations that predispose to a higher risk of systemic venous thrombosis were not studied in series of CVT patients. The aim of this study was to describe the frequency of several potential prothrombotic mutations in a series of CVT patients.

Methods

Descriptive study analyzing the frequency of 11 polymorphisms: Factor V Leiden (R506Q), Factor V H1299R, Prothrombin G20210A, Fibrinogen beta 455 G-A, inhibitor plasminogen activator-1 (PAI-1) 4G/5G, glycoprotein GPIIIa (GPIIIa) L33P, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, angiotensin-converting-enzyme (ACE) I/D, Fibrinogen alfa (TaqI), Factor VII R353Q, Factor XIII V34L. Genotyping was done by DNA amplification by PCR. We included patients with CVT diagnosed in several Portuguese Neurology Departments between 1995 and 2006.

Results

Sixty four patients were included (49 women, mean age 42.4±15.8 years). Allelic frequency of the study mutations was: factor V Leiden 4.0%, prothrombin G20210A 5.5%, factor V H1299R 9.5%, fibrinogen beta 455 G/A 10.5%, fibrinogen alfa (TaqI) 32.1%, PAI-1 4G/5G 43.8%, GPIIIa L33P 11.8%, MTHFR C677T 38.3%, ACE I/D 37.5%, Factor VII R353Q 8.7%. Factor XIII V34L 18.7%.

Conclusion

Data of prothrombin mutation and Factor V Leiden were obtained in a Portuguese CVT series. The significance of apparently high frequency of MTHFR 677CT and ACE I/D polymorphisms, and low frequency of factor XIII 34L, should be analyzed in an adequate case-control study, including analysis of interaction with other risk factors.

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença rara, cada vez mais diagnosticada devido ao progresso de técnicas não invasivas de estudo de imagem cerebral. Cerca de 14% dos doentes morre ou fica com alguma incapacidade.¹ Em mais de 80% dos doentes são identificados factores de risco (FR) para a TVC, sendo múltiplos em cerca de 60% dos casos.¹ Os FR mais frequentes são os factores protrombóticos, adquiridos ou hereditários, neoplasias, infecções, gravidez ou puerpério, fármacos.^{1,2}

Foram descritos vários factores protrombóticos que aumentam o risco de TVC.³ (**Quadro 1**)

Quadro 1. Factores de risco protrombóticos para a trombose venosa cerebral

Hereditários	
Comuns	
	Mutação G1691A gene factor V (factor V Leiden)
	Mutação G20210A gene protrombina (factor II)
	Mutação C677T homozigota gene da enzima metileno-tetrahydro-folato redutase*
Raros	
	Défice de antitrombina III
	Défice de proteína C e S
Muito raros	
	Disfibrinogénemia
	Homocistinúria homozigota
Provavelmente hereditários ou adquiridos	
	Aumento VIII, IX, XI ou fibrinogénio
Adquiridos	
	Síndrome anti-fosfolipídico
	Hiperhomocisteinémia ligeira a moderada

* na presença de hiperhomocisteinémia

Dentro dos factores protrombóticos hereditários, o papel do factor V Leiden (mutação no gene do factor V G1691A, que causa resistência à proteína C activada) e da mutação do gene da protrombina 20210G>A (transição de guanina para adenina na posição 20210 na região 3' do gene da Protrombina) está bem estabelecido no aumento do risco de

TVC.⁴ É conhecido também o papel da interação de outros FR e estas mutações, nomeadamente o aumento de risco de TVC na presença destas mutações e exposição a contraceptivos orais.⁴⁻⁷

Os resultados de vários estudos em doentes com TVC são inconsistentes sobre a influência da mutação C677T do gene da metileno-tetrahydro-folato redutase (MTHFR C677T) (substituição de C >T no par de base 677 levando à mudança de alanina por valina).⁸ O aumento do risco trombótico associado a esta mutação pode eventualmente ser devido ou mediado por hiperhomocisteinémia.^{9,10}

Além destes, outros polimorfismos genéticos têm sido associados a aumento de risco de trombozes venosas periféricas. A explicação para esta associação relaciona-se com o facto de determinados polimorfismos genéticos induzirem perturbação na hemostase ou na fibrinólise, por alteração do fibrinogénio, das proteínas da coagulação ou da fibrinólise. Foram descritos vários polimorfismos nessas condições: polimorfismo 455G/A do gene do fibrinogénio β ^{11,12} e do fibrinogénio α (TaqI);^{13,14} polimorfismo R353Q do gene do factor VII da coagulação (F VII R353Q),¹⁵ polimorfismo do gene da glicoproteína IIIa L33P (leucina-prolina) (GPIIIa L33P),¹⁶ polimorfismo inserção/delecção do gene da enzima conversora da angiotensina (ACE I/D),¹⁷ polimorfismo do gene do gene do inibidor do activador do plasminogénio-1 (PAI-1 4G/5G).¹⁸⁻²¹ O polimorfismo V34L (mutação G para T no nucleótido 34, que resulta na mudança de valina para leucina) do gene factor XIII da coagulação (V34L) foi associado a um efeito protector, sendo menos frequente em doentes com trombose venosa periférica do que em controlos.²²

A frequência destas diversas mutações não foi avaliada em séries de doentes com TVC. Uma vez que em cerca de 13% dos casos de TVC não são identificados FR¹ colocou-se a hipótese de algumas mutações protrombóticas, não habitualmente pesquisadas, poderem estar associadas ao risco de TVC. Planeou-se por isso, este estudo exploratório para determinar a frequência de vários polimorfismos numa série de doentes com TVC.

Método

População

Este estudo incidiu em doentes com o diagnóstico de TVC entre 1995 e 2006, confirmado por angiografia cerebral, ressonância magnética cerebral combinada com veno-RM, angio-TAC, por cirurgia ou autópsia, de acordo com critérios de diagnóstico estabelecidos.²

Incluíram-se doentes de vários centros portugueses: Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz, Serviço de Neurologia do

Hospital de Santo António, Serviço de Neurologia do Hospital Garcia da Orta, Hospital da CUF Infante Santo e Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar dos Covões.

Os doentes do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria tiveram a TVC entre 1995 e 2006. Os doentes dos restantes centros participaram neste estudo como um sub-estudo de centros Portugueses do “International Study on Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT), em que a TVC ocorreu entre 1998 e 2001. Para todos os doentes, foi efectuado o registo sistemático de dados demográficos e de factores de risco de trombose venosa.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Estudo genético

O sangue foi colhido em tubos contendo anticoagulante citrato de sódio (4%), e enviado para o Laboratório de Hematologia dos Hospitais Universitários de Coimbra, onde todas as análises foram efectuadas. O DNA genómico foi isolado dos leucócitos. A genotipagem dos diferentes loci foi realizada por amplificação do DNA por PCR seguida de digestão com enzimas de restrição, sequenciação directa e/ou separação em gel de electroforese. Foram pesquisados 11 polimorfismos: factor V Leiden, protrombina G20210A, factor V H1299R, MTHFR C677T, fibrinogénio β 455 G/A, fibrinogénio α TaqI, Factor VII R353Q, GPIIIa L33P, ACE I/D, PAI-1 4G/5G e Factor XIII V34L.

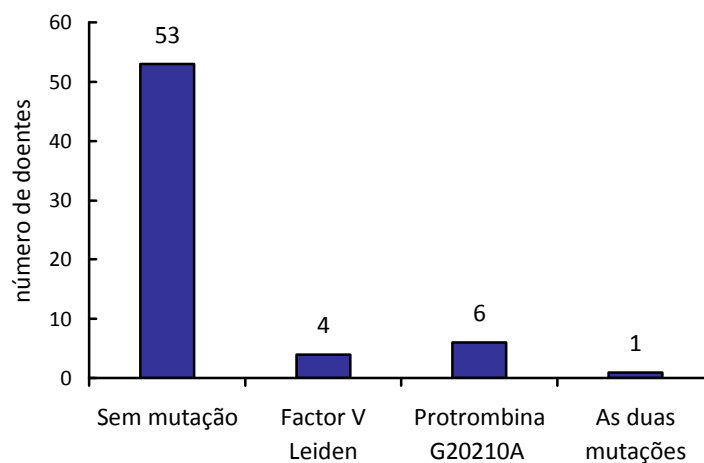
Determinou-se a frequência alélica da mutação através da fórmula: soma da metade da percentagem de heterozigotos com percentagem de homozigotos.

Resultados

Foram incluídos 64 doentes, com uma média de idade de 42.4 ± 15.8 anos, 46 do género feminino (72%). Em 53 doentes foi identificado pelo menos um FR, sendo múltiplos em 20 doentes. Vinte e quatro das 35 mulheres (69%) entre os 15 e 50 anos referiram o uso de contraceptivos orais, 2 mulheres tiveram a TVC no puerpério, e 2 das 11 mulheres com idade superior a 50 anos efectuavam terapêutica hormonal de substituição. Os outros FR foram: infecção (face ou ORL, 7 casos; sistémica, 1 caso); desidratação (5 casos); síndrome de anticorpo antifosfolipídico (4 casos); tumor (sistema nervoso central, 1; cólon, 1); doença inflamatória intestinal (2 casos), fenómenos mecânicos precipitantes (traumatismo crânio-encefálico 1; catéter na veia jugular, 1). Em 11 casos não foi identificado nenhum FR.

Onze (17%) doentes apresentaram uma das mutações protrombóticas conhecidas: 5 (8%) Factor V Leiden, 7 (11%) a mutação do gene da protrombina G20210A. Um dos doentes teve as duas mutações. (**Figura 1**) Em dois doentes, a mutação protrombótica (F V Leiden e mutação do gene da protrombina G20210A) foi o único FR identificado.

Figura 1. Frequência de Factor V de Leiden e da mutação do gene da protrombina nos doentes com trombose venosa cerebral dos centros Portugueses.



No **quadro 2** mostram-se os resultados de frequência alélica, estado de homo e heterozigotia para as diferentes mutações estudadas.

Quadro 2. Frequência (%) das mutações identificadas na série de doentes com trombose venosa cerebral dos centros portugueses

	Frequência alélica	Heterozigotia	Homozigotia
Factor V Leiden	4.0	7.9 (5/63)	0
Protrombina G20210A	5.5	10.9 (7/64)	0
MTHFR C677T*	38.3	51.6 (33/64)	17.1 (11/64)
Factor V H1299R	9.5	19.0 (4/21)	0
Fibrinogénio β 455G/A	10.5	20.3 (13/64)	6.3 (4/64)
Fibrinogénio α TaqI	32.1	34.0 (18/53)	15.1 (8/53)
PAI1 4G/5G	43.8	56.3 (36/64)	15.6 (10/64)
GPIII a L33P	11.8	20.3 (13/64)	1.6 (1/64)
ACE I/D	37.5	43.8 (28/64)	15.6 (10/64)
Factor VII R353Q	8.7	17.3 (9/52)	0
Factor XIII V34L	18.7	20.8 (5/24)	8.3 (2/24)

Entre parêntesis é dado o número de casos com a mutação em numerador, e o número de casos em que a mutação foi pesquisada em denominador. *valores dados para homozigotia

Discussão

Este estudo representa a maior série de doentes com TVC em que foi efectuada a pesquisa sistemática de várias mutações potencialmente protrombóticas, além das já conhecidas Factor V de Leiden ou mutação do gene da protrombina G20210A. Em 17% dos doentes identificou-se a existência de mutação do gene da protrombina (11%) ou do factor V Leiden (8%). Em 2 casos (3%) estas foram as únicas causas predisponentes à TVC. Em 9 casos (14%) associaram-se a outros factores de risco, consolidando a conhecida causalidade multifactorial na TVC.²³

Vários estudos de tipo caso-controlo sugeriram que o Factor V de Leiden e a mutação da protrombina G20210A são mutações associadas à TVC.^{6,7,24-26} A meta-análise de Dentali confirmou o aumento de risco de TVC em doentes com factor V de Leiden [razão de proporções (odds ratio (OR)) 3.38, IC 95% 2.27-5.05] ou mutação do gene da protrombina G20210A (OR 9.27, IC 95% 5.85-14.67).⁴

A frequência alélica do factor V de Leiden na presente série foi ligeiramente mais baixa do que em algumas séries de TVC e de trombozes venosas periféricas. **(Quadro 3)**

Quadro 3. Frequências alélicas das mutações genéticas na série de doentes com trombose venosa cerebral, outras séries de doentes com TVC, trombozes venosas noutros locais ou controlos normais.

	Presente série	Outras séries TVC	TV noutros locais	Controlos normais
Factor V Leiden	4.0	4-10.7 ^{7,24,25}	12-30 ^{7,26}	1.3-4 ^{7,25-27}
Protrombina G20210A	5.5	4.5 – 10 ^{7,28}	5-10 ^{7,26}	1-2.3 ^{7,29,30}
MTHFR C677T *	38.3	17-43 ^{31, 32,33}	19-26 ^{34,35}	10-25 ^{31,32}
Factor V H1299R	9.5	-	10 ³⁶	6-17 ^{36,37}
Fibrinogénio β 455G/A	10.5	-	26.4 ¹¹	17-20 ²⁷
Fibrinogénio α TaqI	32.1	-	54 ¹⁴	44 ¹⁴
PAI1 4G/5G	43.8	-	43-57 ^{38,39}	42-52 ^{27,38,39}
GPIII a L33P	11.8	-	14.5 ¹⁶	15-16 ^{16,27}
ACE I/D	37.5	-	28 ¹⁷	21 ¹⁷
Factor VII R353Q	8.7	-	-	4-12 ^{40,41}
Factor XIII V34L	18.7	-	31 ⁴²	42 ⁴³

*dados de homozigotia na presente e outras séries

Este dado pode reflectir menor prevalência desta mutação na população portuguesa ou imprecisão do valor devido ao tamanho reduzido da amostra. A frequência de mutação do factor V Leiden na nossa série foi de 8%, próxima dos valores da meta-análise de Dentali, em que 11% do total de doentes com TVC tiveram F V Leiden vs. 4% nos controlos.⁴

A frequência alélica da mutação do gene da protrombina G20210A nos doentes com TVC dos centros portugueses foi sobreponível à de séries de trombozes venosas periféricas. No entanto, foi um pouco menor comparativamente à encontrada noutras séries de TVC⁷. (**Quadro 3**). Onze por cento dos doentes com TVC apresentaram mutação do gene de protrombina, um pouco menos do que a frequência identificada na meta-análise de Dentali et al (18% dos casos com TVC vs. 3% na população controlo).⁴

Descrevemos a frequência de vários outros polimorfismos. O seu papel tem sido sugerido no aumento de risco de trombozes venosas periféricas, mas não tinham ainda sido estudados de forma sistemática em doentes com TVC. No **quadro 3** comparam-se as frequências alélicas dessas mutações na presente série, com frequências referidas em algumas outras séries de TVC, de trombozes venosas periféricas e em controlos normais.

Testou-se a frequência de uma outra mutação do Factor V (polimorfismo H1299R) que, em vários estudos, foi associada a um aumento de risco de trombose venosa periférica.^{37,43} Não se encontraram valores de frequência alélica sugestivos de maior frequência deste polimorfismo em doentes com TVC relativamente a várias populações controlo.

Evidenciou-se uma frequência elevada do polimorfismo MTHFR 677TT, semelhante à descrita noutras séries de trombozes venosas. Embora a prevalência deste polimorfismo em controlos normais seja elevada, encontrou-se uma frequência superior ao descrito em algumas séries. Dado não termos realizado um estudo de tipo caso-controlo, não é possível verificar se o genótipo 677TT foi mais frequente em doentes com TVC. Não foi possível ter informação do valor da homocisteína em jejum, o que limita a interpretação da importância desta mutação na associação com a TVC. A homozigotia para o polimorfismo C677T no gene da MTHFR (genótipo TT) foi proposta como factor de risco independente para a TVC em alguns estudos,¹⁰ embora não tenha sido confirmada em outras séries.⁹ O efeito deste polimorfismo associa-se à redução em 50% da actividade da enzima MTHFR e consequente elevação dos níveis de homocisteinémia.⁸ A hiperhomocisteinémia, por seu lado, associa-se ao risco aumentado de tromboembolismo venoso.⁹ Esta é uma das razões da plausibilidade da associação desta variante e aumento da TVC.

Tem sido salientada a importância do polimorfismo PAI-1 4G/5G (gene do inibidor do activador do plasminogénio-1) no risco de trombose. O genótipo 4G associa-se a níveis

séricos mais elevados de PAI-1, tornando a via fibrinolítica deficitária, e favorecendo a trombose. Os estudos relativos ao papel desta mutação no tromboembolismo periférico são contraditórios.¹⁸⁻²¹ Encontrámos uma frequência desta variante que não foi superior à referida em várias populações de controlo. O mesmo se verificou em relação aos polimorfismos do gene do fibrinogénio. Há alguma evidência que o polimorfismo do gene do fibrinogénio β 455 G-A se associa a valores aumentados de fibrinogénio, mas não é claro se associa a maior risco vascular.^{44,45} Um estudo chinês sugere a associação deste polimorfismo e tromboembolismo venoso.¹² Também os estudos que avaliaram o papel do polimorfismo do gene do fibrinogénio α TaqI são contraditórios.^{13,14,46}

O papel do polimorfismo do gene para a enzima conversora da angiotensina (ECA I/D-inserção/delecção) também é controverso. O genótipo D/D foi associado a um risco aumentado de tromboembolismo venoso,¹⁷ não confirmados por outros.⁴⁷ Encontrámos valores elevados do polimorfismo D/D deste gene nos doentes com TVC, o que sugere que poderá conferir maior risco trombótico. Esta associação deverá ser analisada em estudo de tipo caso-controlo.

A variante P1(A2) do polimorfismo de GPIIIa L33P (leucina-prolina) foi associada a eventos coronários agudos, mas nos estudos venosos não se encontrou tal associação. Também na presente série não se salientou uma frequência importante desta variante.

Apesar do reduzido número de doentes em que o polimorfismo do factor XIII foi estudado, demonstrou-se baixa frequência do alelo 34L, o que está de acordo com a hipótese de que este polimorfismo está diminuído em séries de doentes com trombose venosa e que poderá tratar-se de um factor protector. Uma meta-análise confirmou este efeito protector do alelo 34L, pequeno, mas significativo.²² Uma vez que foi sugerido em estudos prévios que este efeito protector pode ser mais acentuado em doentes com hábitos tabágicos, será importante, em futura análise do efeito deste polimorfismo, que exista informação detalhada dos hábitos tabágicos dos casos e controlos.⁴⁸

Em conclusão: numa população de TVC portuguesa obtivemos valores da frequência das mutações com papel estabelecido no aumento do risco trombótico: factor V de Leiden e do gene da protrombina G20210A.

Esta análise exploratória permitiu seleccionar alguns polimorfismos cuja frequência parece elevada (gene da MTHFR C677T e ACE I/D (factores de risco)) e reduzida do gene do factor XIII 34L (factor protector).

Para confirmar a associação destas mutações e a TVC será necessário efectuar um estudo de tipo caso-controlo, emparelhando casos e controlos para o género e idade. Deve ser estudada a interacção entre várias mutações, e com outros factores de risco, como anticonceptivos orais, homocisteinémia e tabagismo.

Referências

1. Ferro J M, Canhão P, Stam J, Bousser M, Barinagarrementeria and the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664-70.
2. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997;33:27-29.
3. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;19;344(16):1222-31.
4. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006;107:2766-2773.
5. Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *The Lancet* 1997; vol 349, Issue 9065, 31 May, 1622-1623.
6. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ* 1998;316:589-592.
7. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci P M. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338: 1793-7.
8. Frosst P, Blom HJ, Micol R, Goyette P, Sheppard CA, Mathews RG, Boes GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, Vander Havel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease. A common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase. *Nat Gen* 1995; 10: 111-113.
9. Ray, J G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101-2106.
10. Wald D S, Law M, Morris J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-1206.
11. Renner W, Cichocki L, Forjanics A, Koppel H, Gasser R, Pilger E. G-455A polymorphism of the fibrinogen beta gene and deep vein thrombosis. *Eur J Clin Invest*. 2002 Oct;32(10):755-8.
12. Wang SY, Wei YF, Li JD. [The relationship between beta fibrinogen gene-455G/A polymorphisms and Budd-Chiari syndrome] [Article in Chinese] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004;43(10):753-5.
13. Le Gal G, Delahousse B, Lacut K, Malaville V, Regina S, Blouch MT, Couturaud F, Mottier D, Oger E, Gruel Y; Groupe d'Etudes sur la Thrombose des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest. Fibrinogen Aalpha-Thr312Ala and factor XIII-A-Val34Leu polymorphisms in idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007;121(3):333-338.
14. Ko YL, Hsu LA, Hsu TS, Tsai CT, Teng MS, Wu S, Chang CJ, Lee YS. Functional polymorphisms of FGA, encoding alpha fibrinogen, are associated with susceptibility to venous thromboembolism in a Taiwanese population. *Hum Genet* 2006 Mar;119(1-2):84-91. *Epub* 2005 Dec 14.
15. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;1;95(5):1517-1532.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampfer MJ, Lindpaintner K. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet*. 1997 Feb 8;349(9049):385-388.
17. Von Depka M, Czwalińska A, Wermes C, Eisert R, Scharrer I, Ganser A, Ehrenforth S. The deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is a moderate risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003;89(5):847-852.

18. Barcellona D, Fenu L, Cauli C, Pisu G, Marongiu F. Allele 4G of gene PAI-1 associated with prothrombin mutation G20210A increases the risk for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2003;90(6):1061-1064.
19. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, Patrassi GM, Girolami A. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(4):299-307.
20. Gori AM, Marcucci R, Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Sodi A, Cappelli S, Menchini U, Gensini GF, Abbate R, Prisco D. Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI-1 levels. *Thromb Haemost* 2004;92(1):54-60.
21. Chen YL, Zhang JX, Wang PX, Cui RZ, Zhao FM, Mao YM, Li JY, Bi YY, Li H. Association of 4G/5G polymorphism in PAI1 promoter with PAI1 level in deep vein thrombosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005;22(6):624-7.
22. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, Doucette SP, Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2006;15;164(2):101-9. Epub 2006 Jun 1.
23. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1993;353:1167-1173.
24. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas JL. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27 (10): 1721-1723.
25. Ludermann P, Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Papke K, Buchner H, Assmann G, Ringelstein EB. Factor V Leiden mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis: a case control study of 55 patients. *Stroke* 1998; 29; 2507-2510.
26. Salomon O, Seteinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Darlik R, Rosenberg N, Berliner S, Inbal A, Many A, Lubetsky A, Varon D, Martinowitz U, Seligsohn U. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):511-518.
27. Xenophontos SL, Hadjivassiliou M, Ayrton N, Karagrigoriou A, Pantzaris M, Nicolaidis AN, Cariolou MA. Spectrum and prevalence of prothrombotic single nucleotide polymorphism profiles in the Greek Cypriot population. *Int Angiol* 2002 Dec;21(4):322-329.
28. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jutter E, Druschky KF, Patscheke H. Prothrombin gene G20210→A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998; 29; 1765-1769.
29. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reistma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A Prothrombin Variant. *Thrombosis and Haemostasis* 1998;79(4):706-708.
30. Zoller B, García de Frutos P, Hillarp A, Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999;84(1):59-70.
31. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102:1363-1366.
32. Cantu C, Alonso E, Jara A, Martinez L, Rios C, Fernandez Mde L, Garcia I, Barinagarrementeria F. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;35:1790-1794.
33. Ventura P, Cobelli M, Marietta M, Panini R, Rosa MA, Salvioli G. Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders (factor V Leiden and prothrombin gene mutation) in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:153-159.
34. Margaglione M, D'Andrea G, d'Addeda M, Giuliani N, Cppucci G, Iannaccone L, Vecchione G, Grandone E, Braccaccio V, Di Minno G. The methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype is associated with venous thrombosis independently of the coexistence of the FV Leiden and the prothrombin A 20210 mutation. *Thromb Haemost* 1998;79(5);907-911.

35. De Franchis R, Fermo I, Mazzola G, Sebastio G, Di Minno G, Coppola A, Andria G, D'Angelo A. Contribution of the cystathionine beta-synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease of fasting hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost* 2000;84(4):576-582.
36. Alhenc-Gelas M, Nicaud V, Gandrille S, van Dreden P, Amiral J, Aubry ML, Fiessinger JN, Emmerich J, Aiach M. The factor V gene A4070G mutation and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81(2):193-197.
37. Zaatari GS, Otrock ZK, Sabbagh AS, Mahfouz RA. Prevalence of factor V R2 (H1299R) polymorphism in the Lebanese population. *Pathology* 2006;38(5):442-4.
38. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, Mavri A, Salobir-Pajnic B, Stare J, Binder BR. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 levels in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;79(5):975-979.
39. Sequí R, Estellés A, Mira Y, Espana F, Villa P, Falcó C, Vayá A, Grancha S, Ferrando F, Aznar J. PAI-1 promotor 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2000;111(1):122-128.
40. Bernardi F, Arcieri P, Bertina RM, Chiarotti F, Corral J, Pinotti M, Prydz H, Samama M, Sandset PM, Strom R, Garcia VV, Mariani G. Contribution of factor VII genotype to activated FVII levels. Differences in genotype frequencies between northern and southern European populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):2548-2853.
41. Kang WY, Wang HL, Xiong LF, Wang XF, Chu HY, Qu B, Liu XF, Yin J, Duan BH, Wang ZI. Polymorphisms of the coagulation factor VII gene and its plasma levels in relation to acute cerebral infarction differences in allelic frequencies between Chinese Han and European populations. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(1):71-74.
42. Catto AJ, Kzohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood* 1999;1;93(3):906-908.
43. Luddington R, Jackson A, Pannerselvam S, Brown K, Baglin T. The factor V R2 allele: risk of venous thromboembolism, factor V levels and resistance to activated protein C. *Thromb Haemost* 2000;83(2):204-208.
44. Smith GD, Harbord R, Milton J, Ebrahim S, Sterne JA. Does elevated plasma fibrinogen increase the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis of genetic association studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(10):2228-2233. Epub 2005 Aug 25.
45. Camilleri RS, Cohen H. No association between pulmonary embolism or deep vein thrombosis and the -455G/A beta-fibrinogen gene polymorphism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(3):193-198.
46. Bozic M, Teran N, Peterlin B, Stegnar M. Fibrinogen polymorphisms TaqI, HaeIII and BclI are not associated with a higher risk of deep vein thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(3):164-169.
47. Köppel H, Renner W, Gugl A, Cichocki L, Gasser R, Wascher TC, Pilger E. The angiotensin-converting_enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004;91(1):76-79.
48. Kakko S, Elo T, Tapanainen JM, Huikuri HV, Savolainen MJ. Polymorphisms of genes affecting thrombosis and risk of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2002;32(9):643-648.

6.3. Genótipo 677TT do gene da MTHFR: é um factor de risco para trombose venosa cerebral? Revisão sistemática

Parte dos dados deste capítulo foram apresentados à “17th European Stroke Conference”, Nice 2008

L.O. Gouveia, P. Canhão. Allele 677T MTHFR: Prothrombotic risk factor for Cerebral Venous Thrombosis? A Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis 2008;25 (Suppl. 2):152

Resumo

Introdução

O genótipo da metileno-tetrahydro-folato redutase 677TT (MTHFR 677TT) tem sido associado a aumento de risco de trombose venosa. Os estudos deste polimorfismo na trombose venosa cerebral (TVC) são inconclusivos. O objectivo desta revisão sistemática foi identificar os estudos de tipo caso–controlo e comparar a frequência deste polimorfismo em doentes com TVC (casos) e controlos saudáveis.

Métodos

Pesquisaram-se estudos de tipo caso-controlo que avaliaram a frequência da mutação da MTHFR na TVC, através da MEDLINE (1990-Novembro 2008) e as referências dos artigos encontrados. Os estudos foram seleccionados de forma independente por dois revisores. A frequência do polimorfismo MTHFR 677TT foi comparada entre casos e controlos usando o método de Mantel-Haenszel no conjunto de dados, com o programa Review Manager.

Resultados

Foram incluídos 9 estudos de tipo caso-controlo. No total, a análise incluiu 382 casos e 1217 controlos. A frequência do genótipo 677TT nos casos não foi significativamente maior do que nos controlos [15.7% versus 14.6%; razão de proporções (odds ratio (OR))=1.12, intervalo de confiança a 95% 0.80 a 1.58; P=0.50]. Encontrou-se significativa heterogeneidade entre os estudos.

Conclusões

Esta meta-análise demonstrou que não existem dados suficientes na literatura para confirmar que o genótipo MTHFR 677TT é um factor de risco para a TVC.

Abstract

Introduction

Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677TT genotype has been associated with an increased risk of venous thrombosis. Studies of this polymorphism in cerebral venous thrombosis (CVT) are inconclusive. The aim of this systematic review was to collect case-control studies to compare the frequency of this polymorphism in CVT patients (cases) and healthy controls.

Methods

We used the MEDLINE electronic database (1990 – November 2008) and reference lists of retrieved articles in order to identify published case-control studies that evaluated the presence of MTHFR 677C>T polymorphism in CVT. Two reviewers independently selected studies. Frequency of 677TT genotype was compared between cases and controls using the Mantel-Haenszel method and a fixed-effects model in the pooled data.

Results

Nine case-control studies were included. The pooled analysis included 382 patients with CVT and 1217 controls. The frequency of 677TT genotype among CVT patients was not significantly higher compared with controls (15.7% versus 14.6 %; OR=1.12, 95% confidence interval (95% CI) 0.80 to 1.58; p=0.50). There was significant heterogeneity between studies.

Conclusions

This meta-analysis demonstrate that there is currently insufficient data supporting that 677TT genotype is a risk factor for CVT.

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença pouco comum, cada vez mais diagnosticada devido a maior grau de suspeita clínica e maior acessibilidade a exames de neuroimagem não invasivos.^{1,2} A TVC é uma doença multifactorial. No estudo internacional “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT), 87.5 % dos doentes tiveram pelo menos um factor de risco (FR). Cerca de 60% dos doentes apresentaram múltiplos FR.³

A trombofilia, hereditária ou adquirida, é dos FR mais comuns, sendo identificada em mais do que 20% dos casos.³ O Factor V de Leiden e o polimorfismo G20210A do gene protrombina são mutações protrombóticas associadas à TVC, como foi documentado em vários estudos caso-controlo.^{4,5,6} Uma meta-análise recente confirmou o aumento de risco de TVC em doentes com factor V de Leiden ou mutação do gene de protrombina.⁷ O risco é maior nas doentes que tomam contraceptivos orais.^{8,9}

O polimorfismo 677 C >T no gene da MTHFR (substituição de C→T no par de base 677 levando à mudança de alanina por valina) foi proposto como outro factor trombofílico em alguns estudos,¹⁰ enquanto essa associação não foi demonstrada por outros.¹¹

O objectivo desta revisão sistemática foi colectar todos os dados dos estudos que avaliaram a frequência do genótipo MTHFR 677TT em doentes com TVC (casos) e controlos, para estabelecer se esta mutação é um FR para TVC.

Método

Identificação dos estudos

Efectuou-se uma pesquisa na base electrónica MEDLINE (1990- Novembro 2008), para tentar identificar todos os estudos publicados que avaliaram a presença de polimorfismo 677C >T da MTHFR na TVC.

Usou-se a seguinte estratégia de pesquisa, sem restrições de idioma:

- #1 Intracranial embolism and thrombosis (15782)
- #2 Cerebral veins (5717)
- #3 Intracranial thrombosis OR sinus thrombosis (14577)
- #4 Cerebral vein thrombosis (1701)
- #5 Cerebral venous thrombosis (2885)
- #6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) (23912)
- #7 Methylene tetrahydrofolate reductase (3200)
- #8 MTHFR (3212)

- # 9 Polymorphism (140993)
- #10 Thrombophilic polymorphism (179)
- #11 Prothrombotic (2459)
- #12 (#7 OR #8 OR # 9 OR #10 OR #11) (144850)
- #13 (#6 AND #12) (257)
- #14 limits #13 to Humans and adults (150)

Suplementou-se a pesquisa por revisão manual da lista de referência dos artigos encontrados.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi efectuada de forma independente por dois revisores, sendo os desacordos resolvidos por discussão e consenso. Os critérios de inclusão dos estudos foram: 1) diagnóstico de TVC confirmado por Ressonância Magnética (RM) cerebral, angiografia cerebral ou autópsia de acordo com critérios estabelecidos;¹² estudos com eventuais casos diagnosticados através de sinais típicos na TAC não foram excluídos a priori; 2) doentes adultos (mais de 18 anos); 3) estudos com pelo menos 10 doentes com TVC; 4) estudos de tipo caso-controlo, com um grupo de controlos saudáveis sem história de doença tromboembólica ou relação familiar com os doentes; 5) análise do polimorfismo 677C >T no gene da MTHFR; 6) análise genética realizada de forma objectiva e aceite. Séries de casos de doentes com TVC sem grupos de controlo não foram incluídos.

Avaliação da qualidade dos estudos

Dois investigadores classificaram independentemente a qualidade dos estudos.

A qualidade do estudo foi avaliada de acordo com a descrição detalhada dos casos, a dimensão da amostra, emparelhamento de casos e controlos para a idade, género e etnia, selecção de controlos da mesma população de origem dos casos, confirmação de estado livre protrombótico nos controlos através de questionário, análise estatística apropriada, existência de valores de homocisteína, e exclusão arbitrária de casos ou controlos. (**Quadro 1**)

Quadro 1. Caracterização da qualidade dos estudos incluídos

1. Avaliação fiável e validada dos doentes com TVC?
2. Casos de TVC detalhados clinicamente?
3. Selecção aleatória dos controlos da população de origem dos casos?
4. Questionário aos controlos para verificar exclusão de trombozes venosas?
5. Casos e controlos comparáveis em relação a potenciais factores confundidores?
6. Houve exclusão arbitrária de casos ou controlos?
7. Foi usada uma análise estatística apropriada?
8. Doseamento sérico dos valores de homocisteína na fase aguda da TVC?

Extracção de dados

Dois revisores extraíram os dados de forma independente, e em caso de desacordo este foi resolvido por consenso. Foi retirada a seguinte informação de cada estudo: tipo de estudo (prospectivo, retrospectivo), número de casos e controlos incluídos, idade (média e variação), género e etnia; para os casos foi registada a gravidade da TVC, outros factores de risco trombótico, nível de homocisteína; origem dos controlos; frequência de genótipos MTHFR 677 CC, CT e TT nos casos e controlos; a razão de proporções (odds ratio (OR)) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) para TT comparada com outros genótipos.

Análise estatística

A análise do conjunto dos dados dos vários estudos foi efectuada com o programa Review Manager (Rev Man, versão 4.2.7 para o Windows; Oxford, England; the Cochrane Collaboration). Usou-se método de Mantel-Haenszel (“fixed-effects model”).¹³ Calcularam-se os OR e respectivos IC 95%. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0.05$. Avaliou-se a existência de heterogeneidade entre os estudos com a estatística do qui-quadrado.¹⁴

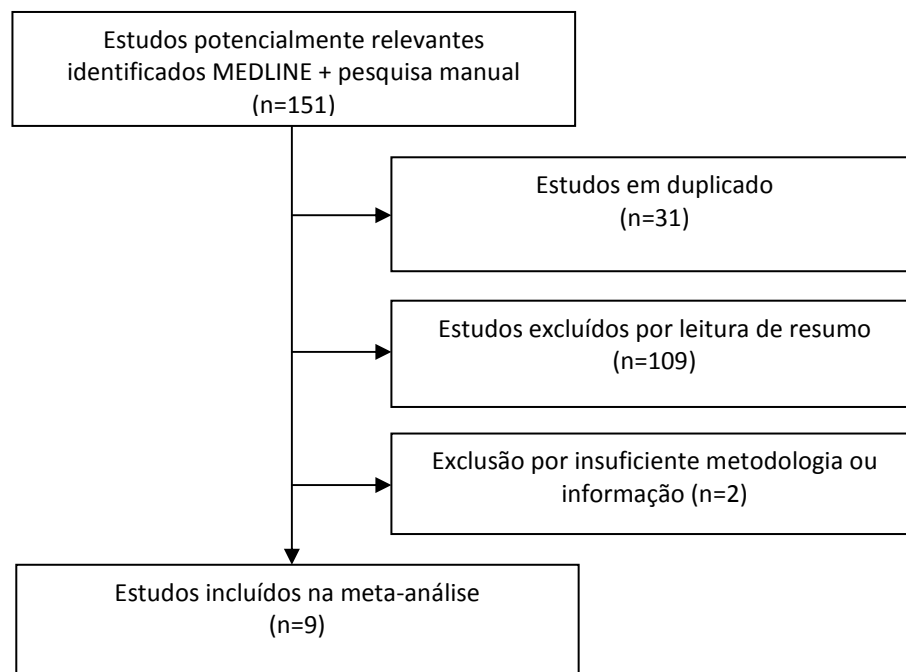
Uma vez que a prevalência do polimorfismo MTHFR 677C>T pode variar com a etnia, planeou-se efectuar, caso adequado, uma análise de sensibilidade de acordo com a origem dos estudos: Europa, Ásia, África e da América Central e do Sul.

Resultados**Identificação e selecção dos estudos**

Mediante a estratégia de pesquisa bibliográfica identificaram-se 150 estudos. Usando os critérios pré-definidos de inclusão e exclusão, foram excluídos 109 estudos, depois da

leitura e análise do resumo. Trinta e um estudos foram publicados em duplicado. Dois estudos foram retidos e analisados para melhor apreciação: um estudo foi subsequentemente excluído devido a deficiente qualidade metodológica;¹⁵ o outro estudo foi excluído após contacto com o autor por ausência de dados não publicados da frequência de polimorfismo de MTHFR em controlos.¹⁶ A revisão manual das referências identificou um estudo adicional.¹⁷ No final, foram incluídos 9 estudos.¹⁷⁻²⁵ (Figura 1)

Figura 1. Selecção dos estudos caso-controlo para estudo da mutação MTHFR



Características dos estudos (Quadro 2)

Incluíram-se sete estudos prospectivos¹⁷⁻²³ e dois retrospectivos.²⁴⁻²⁵ Oito estudos foram publicados em Inglês,¹⁷⁻²⁴ um em Espanhol.²⁵ O número de casos em cada estudo variou entre 10 e 121, e o número de controlos entre 86 e 259. Quatro estudos foram provenientes de Itália, um de Espanha, um da Índia, dois do Brasil e um do México. O estudo da Índia incluiu doentes puerperais com TVC, diagnosticada até quatro semanas após o parto.

Quadro 2. Características de casos e controlos dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor, Ano, país	NºCasos (sexo) Idade média ou mediana	NºControlos (sexo) Idade média ou mediana	Controlos	Exclusões
Madonna 2000, ¹⁷ Itália	10 (4♂; 6♀) 36.7 a	259 (115♂;144♀) 36.7 a	Saudáveis emparelhados sexo, idade; mesma etnia	
Martinelli ²⁴ 2003, Itália	121 (30♂;91♀) 33 a (12-64)	242 (60♂; 182♀) 36 a (13-62)	Amigos, acompanhantes. Emparelhados idade e sexo Questionário exclui trombose	investigação incompleta (5), incerteza diagnóstica (1), episódios prévios trombose venosa (2)
Boncoraglio ²⁰ 2004, Itália	26 (7♂; 19♀) 43 a (21-73)	100 (49♂; 51♀) 41.5 (21-72)	Empregados saudáveis hospital, mesma etnia	
Ventura ²³ 2004,Itália	30 (16♂; 14♀) 35 a (16-49)	40 (22♂; 18♀) 34 a (18-51)	Voluntários sem antecedentes patológicos; mulheres sem anovulatórios	6 doentes excluídos: doença sistémica (3); estudo incompleto em 3
Cantu ¹⁹ 2004, México	45 (7♂; 38♀) 28 a (14-55)	90 (23♂; 67♀) 28 a (16-53)	Amigos ou familiares de doentes por doença neuroológica não vascular. Emparelhados. Questionário de exclusão doença.	Estudos não realizados em 6: 3 por morte, e 3 por perda de seguimento
Gadella ²¹ 2005, Brasil	26 (5♂; 21♀) 28.5 a (3-46)	217 (83♂; 134♀) 29 a (15-62)	Cada doente traz 1 controlo saudável, não familiar, mesma idade e etnia.+ Funcionários do hospital.	5 doentes com doença sistémica predisponente
Dindagur ²² 2006, Índia	86 23.5 a (18-36)	86 23.5 a (DP 3.6)	Mulheres emparelhadas para idade e estado socioeconómico, sem complicações no puerpério	imagem inconclusiva; TVC pós TCE, sepsis, infecção SNC, neoplasia; alt hepáticas, renais ou hematológicas.
Romero ²⁵ 2007, Espanha	15 (5♂; 10♀) 33.4 a		Voluntários trabalhadores no hospital, emparelhados, sem história de trombose	Não referido
Voetsch ¹⁸ 2008, Brasil	23 (7♂; 16♀) 30 a (SD 6)) 17 Caucasiano 6 Africanos	123 (57♂;66♀) 36.8 a (DP 6.8) 100 Caucasianos 22 Africanos; 1 asiático	Dadores não familiares e voluntários da mesma idade e área geográfica	7 doentes excluídos: malformação artério-venosa (2), Dç Behçet (1) s. antifosfolipídico (3), mastoidite (1)

Polimorfismo 677C>T da MTHFR

No **quadro 3** apresenta-se a frequência do genótipo 677TT nos casos e controlos dos estudos incluídos. Para cada estudo são dados os OR e respectivos IC 95%, sempre que foram calculados nos artigos originais.

Quadro 3. Frequências dos genótipos da MTHFR nos estudos incluídos na meta-análise

Autor Casos/controles	Genótipo de MTHFR Nº de sujeitos (%)				OR	IC 95%
	Casos		Controles			
	TT	CC	TT	CC		
Dindagur ²² 86 / 86	2 (16.3)	72 (83.7)	3 (17.4)	71 (82.6)	0.92	0.39-2.19
Madonna ¹⁷ 10 / 259	3 (33.3)	-	45 (17.4)	-	-	-
Gadelha ²¹ 26 / 217	1 (4)	-	15 (7)	-	0.54	0.03-4.18
Boncoraglio ²⁰ 26 / 100	7 (27)	-	25 (25)	-	Não significativa	-
Cantu ¹⁹ 45 / 90	10 (22)	14 (31.1)	10 (10)	26 (28.9)	2.2	0.86-5.98
Ventura ²³ 30 / 40	13 (43.3)	-	3 (7.5)	-	6.88	1.9-24.3
Voetsch ¹⁸ 23 / 123	1 (4.3)	22 (95.7)	14 (15.5)	109 (88.6)	-	-
Martinelli ²⁴ 121 / 242	20 (17)	-	59 (25)	-	0.7	0.3-1.4
Romero ²⁵ 15 / 60	3 (20)	6 (40)	4 (6.7)	25 (41.6)	Não significativa	-

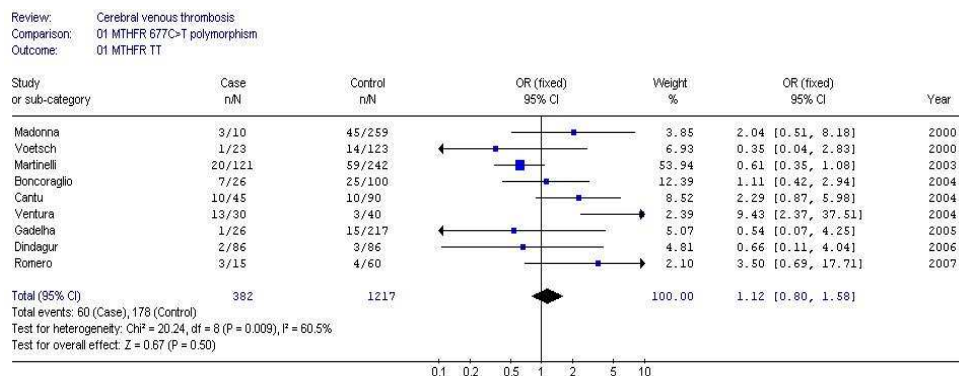
OR, Razões de proporções (odds ratio) e IC 95% para a comparação das proporções entre o genótipo TT versus CC/CT da MTHFR entre casos e controles.

Em todos os estudos foi disponibilizado o número de doentes ou controles com o genótipo 677TT (no total, 60 e 178, respectivamente). Apenas 4 estudos especificaram o número de casos ou controles com o genótipo 677CC (no total, 114 e 231, respectivamente); nos restantes estudos, foi considerado que os doentes sem o genótipo 677TT puderam ter o genótipo 677CT ou CC.

A frequência do genótipo 677TT variou entre 4%²¹ e 43.3%²³ nos casos, e entre 6.7%²⁴ e 25%^{20,23} nos controles.

A análise do conjunto dos estudos incluiu 382 doentes com TVC e 1217 controlos. A frequência do genótipo 677TT da MTHFR nos casos não foi significativamente diferente da nos controlos [60/382 (15.7%) versus 178/1217 (14.6%), OR=1.12, IC 95% 0.80 a 1.58; $p=0.5$] (Figura 2). A heterogeneidade entre os diferentes estudos foi significativa ($p=0.009$).

Figura 2. Razão de proporções (OR) para a ocorrência de trombose venosa cerebral para os doentes com o polimorfismo 677TT da MTHFR

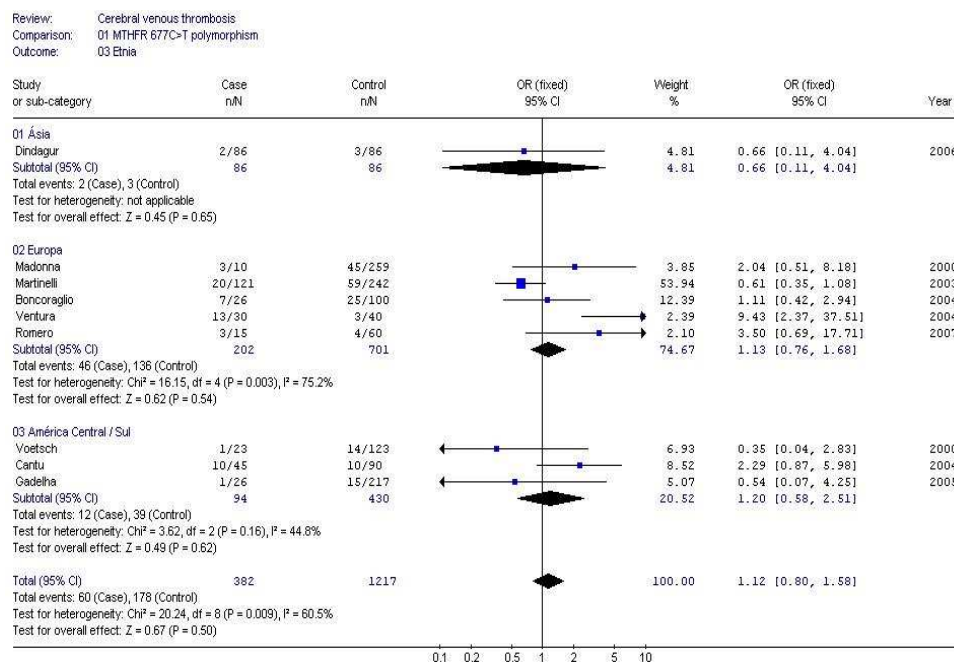


A análise de sensibilidade para os diferentes estudos consoante a etnia não demonstrou diferença significativa da frequência do genótipo 677TT nos casos e controlos, mas demonstrou existir heterogeneidade entre os diferentes estudos. (Figura 3)

Qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos foi relativamente baixa. De uma forma geral, o tamanho das amostras foi pequeno, com poucos casos incluídos de TVC.^{17,18,24} Apenas em quatro existiu informação dos níveis de homocisteína.^{18,19,22,23} Alguns estudos não apresentaram uma caracterização detalhada da TVC.^{17,22} Em todos os estudos a TVC foi confirmada por RM ou angiografia, mas alguns casos na série de Martinelli o diagnóstico foi estabelecido por tomografia computadorizada com imagens típicas de sinal de delta ou da corda.²⁴ Num estudo, os casos foram significativamente mais jovens e do género feminino do que os controlos.¹⁸ A favor da qualidade dos estudos, constatou-se que foram excluídos de forma arbitrária poucos casos ou controlos.

Figura 3. Razão de proporções (OR) para trombose venosa cerebral para os doentes com o polimorfismo 677TT da MTHFR de diferente origens geográficas.



Discussão

Esta é a primeira revisão sistemática que avalia o polimorfismo 677C >T do gene da MTHFR como factor de risco para TVC. Identificaram-se 9 estudos de tipo caso-controlo, mas não se conseguiu confirmar uma associação significativa entre TVC e o genótipo 677TT do gene da MTHFR. Não podemos excluir que essa associação existe mas que não se conseguiu revelar devido ao tamanho da amostra. De facto, para demonstrar uma diferença significativa entre os casos e controlos, tendo um poder de 80% e uma probabilidade 5% de erro de tipo alfa, seria necessário uma amostra de pelo menos 2734 casos.

O polimorfismo 677TT da MTHFR está associado com trombose venosa noutras localizações do organismo. Uma meta-análise de 53 estudos (n=8364 casos) mostrou que o genótipo 677TT se associou a 20% (IC 95% 8 a 32) de aumento de risco de trombose venosa comparado ao genótipo 677CC.²⁶ No entanto, como ficou demonstrado num estudo recente, a prevalência de determinada trombofilia pode ser diferente em doentes com TVC e trombozes venosas periféricas.²⁷

Uma razão para o polimorfismo da MTHFR aumentar o risco de trombose venosa é a indução de aumento de valores de homocisteína. A hiperhomocisteinémia está associada a doença cardiovascular,¹⁰ e aumenta o risco de tromboembolismo venoso.^{11,26} Uma meta-análise recente confirmou que a hiperhomocisteinémia se associa a maior risco de TVC.²⁸ Valores elevados de homocisteína resultam da interacção entre factores genéticos e adquiridos (e.g., deficiência de vitaminas B). Dentro dos determinantes genéticos encontra-se o polimorfismo 677C>T do gene da MTHFR, que se associa a diminuição da actividade enzimática e elevação dos níveis plasmáticos de homocisteína.²⁹ O genótipo 677TT MTHFR está associado a aumento da concentração plasmática de homocisteína, sobretudo quando coexistem níveis baixos de folato.³⁰⁻³²

Cantu et al,¹⁹ demonstrou que doentes com TVC com o genótipo 677TT e baixos níveis de folato apresentaram valores mais elevados de homocisteína em jejum, que por sua vez se associaram ao risco de TVC. Martinelli²⁴ descreveu que a hiperhomocisteinémia se associou a maior risco de TVC (OR=4.2, IC 95% 2.3-7.6). Valores baixos de folato e o genótipo 677TT associam-se a hiperhomocisteinémia, mas em modelo multivariado apenas a elevação de homocisteína se associou a maior risco de TVC.²⁴ Infelizmente, na presente meta-análise não foi possível avaliar o papel do polimorfismo MTHFR e da homocisteína, dado que muitos dos estudos não tinham informação dos valores da homocisteína.

Outra limitação da presente meta-análise diz respeito à heterogeneidade dos resultados do polimorfismo 677C>T dos estudos incluídos. Estas diferenças podem estar relacionadas com a pequena dimensão das amostras ou com as proveniências distintas dos casos e controlos. É reportado que cerca de 10-20% dos caucasianos têm o genótipo 677TT,²⁶ enquanto que este polimorfismo se encontra em apenas 3.1% dos Indianos Asiáticos.²⁸

Esta meta-análise pode não ser representativa da generalidade dos casos de TVC, já que 37% dos doentes foram mulheres no puerpério.^{18,20-22} Este facto pode comprometer a generalização dos resultados. Não se analisou este subgrupo de doentes devido ao pequeno número de casos. A validade externa da meta-análise é também comprometida pela ausência de dados demográficos e clínicos detalhados dos casos em alguns estudos.^{17,18} Adicionalmente, a maioria dos estudos não efectuou análise de regressão múltipla para determinar a influência de outras variáveis independentes.

Em conclusão, esta meta-análise mostrou um aumento não significativo da frequência do polimorfismo 677TT nos doentes com TVC comparativamente aos controlos. Para analisar a contribuição independente do genótipo 677TT para o risco de TVC são necessários mais estudos que deverão incluir uma amostra maior de doentes e de controlos, o doseamento de homocisteína em jejum, vitamina B12 e níveis de folato séricos na fase aguda da TVC.

Referências

1. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352:1791-1798.
2. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6:162-170.
3. Ferro J M, Canhãõ P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria and the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664-670.
4. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas JL. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27(10):1721-1723.
5. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jutter E, Druschky KF, Patscheke H. Prothrombin gene G20210→A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998; 29:1765-1769.
6. Ludermann P, Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Papke K, Buchner H, Assmann G, Ringelstein EB. Factor V Leiden mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis: a case control study of 55 patients. *Stroke* 1998; 29; 2507-2510.
7. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006;107:2766-2773.
8. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci P M. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-1797.
9. Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *The Lancet* 1997; vol 349, Issue 9065, 1622-1623.
10. Wald D S, Law M, Morris J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325;1202-1206.
11. Ray J G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-2106.
12. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000;247:252-258.
13. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748.
14. In www.cochrane.org
15. Hillier CEM, Collins PW, Bowen DJ, Bowley S, Wiles CM. Inherited prothrombotic risk factors and cerebral venous thrombosis. *Q J Med* 1998; 91:677-680.
16. Bugnicourt JM, Roussel B, Tramier B, Lamy C, Godefroy O. Cerebral Venous thrombosis and plasma concentration of Factor VIII and von Willebrand factor: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:699-701
17. Madonna P, Valentino S, Coppola A, Albisinni R, Cerbone AM. G20210A PRTH gene mutation and other thrombophilic polymorphisms in patients with cerebral vein thrombosis. *Stroke* 2000;31;1785-1790.
18. Voetsch B, Jin RC, Bierl Charlene, Deus-Silva L, Camargo ECS, Annichino-Bizacchi JM, Handy DE, Loscalzo J. Role of promotor polymorphisms in the plasma glutathione peroxidase (GPx-3) as a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2008;39:303-307.
19. Cantu C, Alonso E, Jara A, Martinez L, Rios C, Fernandez Mde L, Garcia I, Barinagarrementeria F. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;35:1790-1794.

20. Boncoraglio G, Carriero MR, Chiapparini L, Ciceri E, Ciusani E, Erbetta A, Parati EA. Hyperhomocysteinemia and other thrombophilic risk factors in 26 patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol* 2004;11:405-409.
21. Gadelha T, Andre C, Juca AAV, Nucci M. Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2005;9:49-52.
22. Dindagur N, Kruthika TP, Christopher R. Thrombophilic gene polymorphisms in puerperal cerebral veno-sinuses thrombosis. *J Neurol Sciences* 2006; 249:25-30.
23. Ventura P, Cobelli M, Marietta M, Panini R, Rosa MA, Salvioli G. Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders (factor V Leiden and prothrombin gene mutation) in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:153-159.
24. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102:1363-1366.
25. Romero A, Marco P, Verdú J, Sánchez S, Castaño. Trombofilia genética y trombois de senos venosos cerebrales. *Med Clin (Barc)* 2007;128(17):655-656.
26. Den Heijer, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292-299.
27. Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, Karnicki K, Gosk-Beirska I, Grill D, McBane RD. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. *Neurology* 2008;70:627-633.
28. Chambers JC, Ireland H, Thompson E, Reilly P, Obeid OA, Refsum H et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T mutation and coronary heart disease risk in UK Indian Asians. *Arterioscler Thromb Vsc Biol* 2000; 20:2448-2452.
29. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:131-136.
30. Frosst P, Blom HJ, Micol R, Goyette P, Sheppard CA, Mathews RG, Boes GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, Vander Havel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease. A common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase. *Nat Gen* 1995;10: 111-113.
31. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, Malinow MR, Willett WC, Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.
32. Verhoef P, Kok FJ, Kluijtmans LA, Blom HJ, Refsum H, Ueland PM, Kruysen DACM. The 677C→T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: associations with plasma total homocysteine levels and risk of coronary atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* 1997;132:105-13.

CAPÍTULO 7.

Doppler transcraniano e estudo venoso cerebral

Para confirmar o diagnóstico de trombose venosa cerebral (TVC) é necessário utilizar um meio auxiliar de diagnóstico com elevada sensibilidade, especificidade e facilmente acessível.¹ Certas circunstâncias fazem suspeitar do diagnóstico de TVC: algumas apresentações clínicas, determinados contextos protrombóticos, ou alterações na tomografia axial computadorizada (TAC). A TAC é habitualmente o primeiro exame realizado, e pode ser normal em cerca de 30% dos casos. A maior parte das alterações que apresenta são inespecíficas,¹ mas algumas podem sugerir TVC (e.g., hiperdensidade de seios venosos; lesões cerebrais hipodensas ou hemorrágicas, múltiplas ou em localizações cerebrais típicas como bitalâmicas ou no lobo temporal). A angio-TAC aumenta a possibilidade de diagnosticar TVC, mas não está disponível em todas as instituições, implica elevada dose de contraste e apresenta algumas limitações.² Actualmente, o exame de escolha para diagnosticar TVC é a ressonância magnética cerebral (RM), com o uso de várias ponderações, incluindo o gradiente echoT2* e o estudo venográfico. A RM não está disponível em todas as instituições, tem custo elevado, requer a colaboração do doente e também tem algumas limitações.³ A angiografia cerebral convencional é um exame invasivo, e é cada vez menos usada para confirmar a existência de oclusões de veias cerebrais ou seios durais.

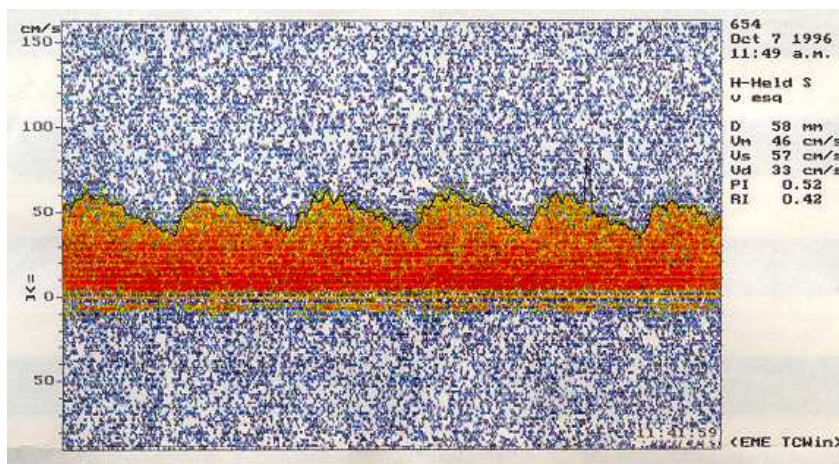
Com o aumento da frequência com que o diagnóstico de TVC é suspeitado, tornou-se necessário avaliar o papel de outros meios auxiliares não invasivos de rastreio, para efectuar rápida e facilmente o diagnóstico de TVC. O aumento dos D-dímeros foi um dos testes propostos, mas podem estar normais na TVC, sobretudo nos doentes que se apresentam com cefaleias isoladas.^{4,5}

Outro exame auxiliar sugerido, capaz de avaliar a circulação intracraniana, foi o Doppler transcraniano. Estão bem definidas as janelas acústicas que permitem a detecção dos fluxos originados nas artérias do polígono de Willis. No entanto, o Doppler transcraniano não tem sido usado para o estudo de fluxos venosos cerebrais. Rune Aaslid, em 1995, descreveu uma abordagem occipital através da qual é possível obter registo de fluxo venoso que corresponde ao seio recto.⁶ Este trabalho, orientado para a análise da autoregulação cerebral, foi pioneiro no estudo venoso cerebral pela técnica de Doppler. Alguns anos mais tarde, Valdueza e seus colaboradores descreveram a obtenção de sinais de fluxos venosos através da janela transtemporal, correspondentes a fluxos originados na veia basal de Rosenthal.^{7,8} O passo seguinte foi o de verificar se esta técnica pode ser útil no estudo da patologia venosa cerebral. Este **Capítulo** dedica-se a este tema.

Referências

1. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In: Major Problems in Neurology. CP Warlow, J van Gijn (eds). W.B. Saunders Company Lda, London. 1997.
2. Rodallec MH, Krainik A, Feydy A, Hélias A, Colombani J-M, Jullès M-C, Marteau V, Zins M. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT Angiography: Tips and tricks. *Radiographics* 2006; 26:S5-S18
3. Ayanzen, RH, Bird, CR, Keller, PJ, et al. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:74.
4. Crassard I, Soria C, Tzourio C, Woimant F, Drouet L, Ducros A, Bousser MG (2005). A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke* 36:1716-1719.
5. Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2008; Aug 14; [Epub ahead of print].
6. Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke*. 1991; 22: 1148-1154.
7. Valdueza JM, Schultz M, Harms L, Einhüpl KM. Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis: report of two cases. *Stroke*. 1995; 26: 1196-1199.
8. Valdueza JM, Schmierer K, Mehraein S, Einhüpl KM. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 1996; 27: 1221- 1225.

7.1. O estudo venoso por Doppler transcraniano pode ser útil para o diagnóstico de Trombose Venosa Cerebral?



Parte deste capítulo foi extraído da publicação:

Canhão P, Batista P, Ferro JM. Venous transcranial Doppler in acute dural sinus thrombosis. *J Neurol* (1998); 245:276-279.

Resumo

Introdução

Existe pouca informação sobre o valor do Doppler transcraniano (DTC) convencional no diagnóstico de trombose venosa cerebral (TVC). Em raros casos de trombose do seio longitudinal superior (SLS), documentou-se aumento de velocidades nas veias cerebrais profundas. O objectivo deste estudo foi avaliar a circulação intracraniana venosa profunda numa série de doentes com trombose aguda do SLS, para avaliar o papel desta técnica no diagnóstico de oclusão dos seios venosos.

Método

Efectuou-se o estudo com DTC, através de uma abordagem transtemporal, para determinar os picos de velocidade sistólica (V_{sist}), diastólica (V_{dias}), velocidade média (V_m) e os índices de pulsatilidade da veia basal de Rosenthal (VBR) e veia cerebral média profunda (VCMP) em 6 casos de trombose aguda do SLS. Compararam-se estes valores com os obtidos em 17 controlos normais, mediante o teste *t de Student*, sendo as diferenças consideradas significativas para valores de $p < 0,05$. Em 16 controlos e 1 doente estudaram-se as velocidades do seio recto (SR), através de uma janela occipital.

Resultados

A distribuição de sexos e idade média foi semelhante nos doentes e controlos. As velocidades médias de fluxo venoso registadas em centímetros por segundo (cm/s), e respectivo desvio padrão (DP) obtidas nos controlos foram: VCMP, $V_m = 10.4$ cm/s (DP=1.4); VBR, $V_m = 11.3$ cm/s (DP=1.8); SR, $V_m = 29.5$ cm/s (DP=9.9). Em três doentes com trombose do SLS registou-se aumento marcado das velocidades de fluxo na VBR ou VCMP. Em 2 doentes os valores de velocidades de fluxo nas veias estudadas foram normais. As velocidades venosas foram significativamente mais elevadas na VBR [$V_m = 18.6$ cm/s, DP=10.4 ($p = 0,0002$)] e VCMP [$V_m = 17.8$ cm/s, DP=13.4 ($p = 0,04$)] nos doentes com trombose do SLS do que nos controlos. Os índices de pulsatilidade foram semelhantes nos dois grupos.

Conclusões

Este estudo confirma o valor potencial do DTC convencional como método de avaliação não invasivo do sistema venoso cerebral, e de diagnóstico de trombose do SLS. No entanto, a normalidade deste exame não exclui este diagnóstico, pelo que não deve ser uma técnica de rastreio de TVC.

Abstract

Background

The value of conventional transcranial Doppler ultrasound in the diagnosis and monitoring of cerebral vein thrombosis (CVT) is poorly known. Previous studies suggested the usefulness of this method in some cases with superior sagittal sinus thrombosis. The purpose of the present study is to evaluate the deep intracranial venous circulation in patients with cerebral vein or dural sinus thrombosis.

Methods

Venous transcranial Doppler ultrasound was performed with a range-gated 2 MHz transducer in 17 healthy volunteers and in six cases of documented acute superior sagittal sinus thrombosis. Peak systolic, enddiastolic and mean blood flow velocities were measured in the basal vein of Rosenthal (BVR) and deep middle cerebral vein (DMCV) through a posterior temporal window. In 16 controls and in one patient the straight sinus (SS) was also studied through an occipital approach.

Results

Gender distribution and mean age of controls and patients were similar. Mean blood flow velocities (V_m) and respective standard deviation (SD) in controls were the following: DMCV, $V_m=10.4$ cm/s (SD=1.4); BVR, $V_m=11.3$ cm/s, (SD=1.8); SS, $V_m=29.5$ cm/s, (SD= 9.9). Three out of the patients with superior sagittal sinus thrombosis showed increased velocities either in the DMCV, the BVR or the straight sinus. One patient showed slightly increased velocities in BVR and the other 2 showed normal venous velocities values. Mean blood flow velocities in BVR ($V_m= 18.6$ cm/s, DP=10.4) and DMCV ($V_m=17.8$ cm/s, DP=13.4) were higher in CVT patients than in controls ($P=0,0002$ and $P=0,04$ respectively).

Conclusions

This study confirms the potential usefulness of conventional transcranial Doppler ultrasound in analyzing cerebral venous system and in the diagnosis of superior sagittal sinus thrombosis. However, a normal examination does not exclude this diagnosis, and should not be considered as a screening test of CVT.

Introdução

Actualmente o diagnóstico de trombose venosa cerebral (TVC) é fácil de estabelecer, mas requer o recurso a exames auxiliares não invasivos como a ressonância magnética (RM) cerebral. Este exame não está disponível em todas as instituições, nem todos os doentes o podem realizar, e é difícil de efectuar em doentes com estado clínico grave ou incapazes de colaborar.

O Doppler transcraniano poderá ser uma técnica alternativa para efectuar o estudo da patologia venosa cerebral. O Doppler transcraniano tem valor reconhecido no estudo da circulação arterial intracraniana.¹ No entanto, esta técnica não tem sido aplicada na avaliação do sistema venoso cerebral. Existem duas razões que justificam a sua menor utilização no estudo venoso cerebral: dificuldades técnicas na detecção de fluxos de baixas velocidades como é o caso dos fluxos venosos, e a variabilidade das veias.

Descreveu-se recentemente o uso do Doppler transcraniano na avaliação do sistema venoso cerebral.²⁻⁴ Foram publicados alguns casos de trombose do seio longitudinal superior (SLS) estudados com Doppler transcraniano, demonstrando-se aumento de velocidade de fluxo em algumas veias cerebrais, como na veia basal de Rosenthal (VBR),³ e na veia cerebral média profunda (VCMP).⁵

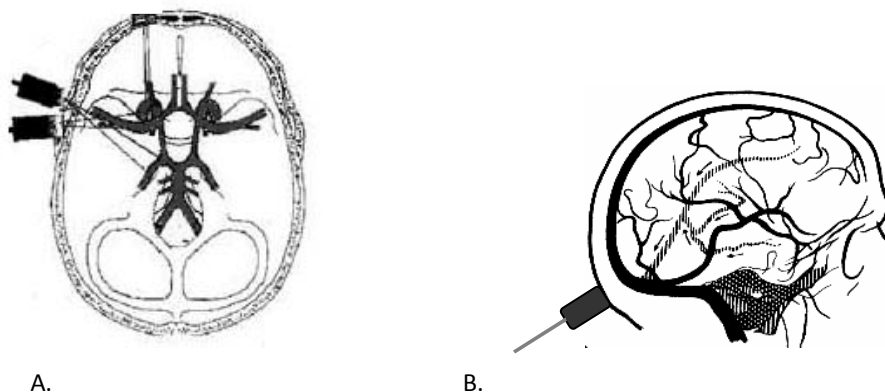
Neste estudo testámos a hipótese de que, na presença de oclusão dos seios durais, existe aumento da circulação colateral em estruturas venosas permeáveis, traduzindo-se em aumento de velocidade de fluxo venoso, que pode ser detectado por Doppler transcraniano. Para testar esta hipótese, estudou-se o sistema venoso cerebral por Doppler transcraniano em seis casos de trombose do SLS. Dado que os valores de velocidades de fluxo venoso não estão ainda bem estabelecidos, efectou-se o estudo da circulação venosa cerebral em controlos normais para comparação com os valores de velocidade de fluxo dos doentes com TVC.

Método

A ultrassonografia venosa foi realizada em 17 controlos voluntários normais (7 homens, 10 mulheres; idades entre 26 e 61 anos; média de idades, 36.6 anos) e em 6 doentes (3 homens, 3 mulheres; idades entre 38 e 50 anos; média de idades, 43.3 anos) com trombose do seio longitudinal superior (SLS) aguda confirmada por ressonância magnética cerebral ou angiografia cerebral de acordo com critérios bem definidos.⁶

O DTC realizou-se com os doentes na posição de decúbito com uma sonda de 2 MHz (EME TC2000S). As artérias do polígono do Willis identificaram-se bilateralmente através de uma abordagem transtemporal. **(Figura 1)** Com esta abordagem, procurou-se sistematicamente um sinal venoso adjacente à artéria cerebral média, a uma profundidade de cerca 50 mm, afastando-se da sonda, que foi interpretado como correspondendo à veia cerebral média profunda (VCMP). Foram efectuadas pequenas correcções do ângulo de insonação e variações de 2 mm da profundidade para melhorar o sinal de Doppler. Um fluxo venoso afastando-se da sonda, paralelo ao segmento P₂ da artéria cerebral posterior, a profundidades de aproximadamente 60 mm, foi interpretado como sendo a veia basal de Rosenthal (VBR).

Figura 1. Abordagem transtemporal (A) que permite identificar fluxos venosos da veia basal de Rosenthal e veia cerebral média profunda, e abordagem transoccipital (B) que permite registar fluxos originados no seio recto.



As profundidades e a orientação da sonda foram ajustadas para se obterem sinais máximos de Doppler. Para facilitar a identificação acústica e visual dos sinais de baixo fluxo venoso diminuíram-se a escala e o ganho, seleccionando-se baixos valores para filtros e amostra.⁴

Utilizou-se uma janela transoccipital² para identificar o sinal venoso correspondendo ao seio recto. **(Figura 1)** A detecção iniciou-se a uma profundidade de 50 mm com a sonda dirigida para a linha mediana, pesquisando um fluxo orientando-se para a sonda, correspondendo ao fluxo originado no seio recto. Ajustou-se a profundidade e a orientação da sonda de forma a otimizar os sinais Doppler. Devido à sua pulsatilidade, em alguns casos foi necessário efectuar manobras de Valsalva para confirmar a origem venosa dos sinais obtidos. Com esta manobra, as velocidades de fluxo venoso aumentam.

Registaram-se: picos de velocidade sistólica (Vsist), diastólica (Vdias) e velocidades médias (Vm), em centímetros por segundo (cm/s). Para cada vaso, retiveram-se os valores mais elevados. Calculou-se o índice de pulsatilidade (IP) como o quociente da diferença entre a Vsist e Vdiast e a Vm ((Vsist-diaist)/Vm).

Efectuaram-se testes *t de Student* para comparar valores entre: 1) velocidades de fluxo entre casos e controlos; 2) velocidades das veias de lados contrários. Considerou-se haver diferença significativa entre valores de velocidade quando $p < 0.05$.

Resultados

Controlos (Quadro 1)

O sinal venoso atribuído à VBR, isto é, afastando-se da sonda de Doppler e acompanhando o segmento P₂ da artéria cerebral posterior, detectou-se bilateralmente nos 17 controlos. Os picos de Vsist da VBR estiveram compreendidos entre 8 e 16 cm/s (média 12.7 cm/s, DP= 2.0); as Vdias variaram entre 6 e 13 cm/s (média 9.9 cm/s, DP=1.6) e as Vm entre 7 e 14.5 cm/s (média 11.3 cm/s, DP=1.8). Os índices de pulsatilidade foram habitualmente baixos (média 0.25, DP= 0.06). Não se encontraram diferenças nestes parâmetros entre os dois lados estudados.

O sinal venoso correspondendo à VCMP, afastando-se da sonda e paralelo à artéria cerebral média, encontrou-se com menor frequência: detectou-se bilateralmente em 7 controlos, e apenas num lado em outros dois. Os picos de Vsist variaram entre 9 e 14 cm/s (média 11.8 cm/s, DP=1.4), as Vdiast entre 7 e 11 cm/s (média 9.1 cm/s, DP=1.5) e as Vm variaram entre 8 e 12.5 cm/s (média 10.4 cm/s, DP=1.4). Os IP da VCMP foram semelhantes aos da VBR (média 0.26, DP=0.06).

Quadro 1. Resumo das velocidades de fluxo sanguíneo (cm/s) nos controlos, na veia basal de Rosenthal (VBR), veia cerebral média profunda (VCMP) e seio recto

	Vsist	Vdias	Vm	IP
BVR				
Esquerda	12.6 (2.1)	10.7 (1.8)	11.2 (1.9)	0.24 (0.06)
Direita	12.9 (2.0)	10.0 (1.3)	11.4 (1.7)	0.25 (0.05)
VCMP				
Esquerda	11.6 (1.3)	9.1 (1.4)	10.4 (1.3)	0.24 (0.06)
Direita	11.9 (1.6)	9.1 (1.6)	10.5 (1.6)	0.27 (0.08)
Seio Recto	33.5 (10.8)	25.5 (9.0)	29.5 (9.9)	0.28 (0.07)

Vsist, velocidade sistólica; Vdias, velocidade diastólica; Vm, velocidade média; IP, índice de pulsatilidade; valores dados em média (DP)

Pesquisou-se o sinal venoso correspondente ao fluxo sanguíneo do SR em 16 controlos. Apenas num caso não se conseguiu a sua detecção. Os picos de Vsist variaram entre 20 e 52 cm/s (média 33.5 cm/s, DP=10.8), as Vdias entre 15 e 42 cm/s (média 25.5 cm/s, DP=9.0), e as Vm entre 17.5 e 47 cm/s (média 29.5 cm/s, DP=9.9). Os IP do seio recto foram baixos (média 0.28, DP=0.07).

Casos

Efectuou-se o estudo venoso por DTC em 6 doentes com trombose do SLS aguda. No **quadro 2** descrevem-se algumas características clínicas destes casos. Não se encontraram diferenças significativas relativamente às idades entre casos e controlos (p=0.2).

Quadro 2. Características clínicas e de Doppler transcraniano dos doentes com trombose venosa cerebral

Casos	1	2	3	4	5	6
Idade	38	50	42	46	46	38
Género	F	M	F	F	M	M
Estupor/ Coma	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cefaleia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Sinais Focais	Não	Não	Hemiparésia	Afasia	Não	Hemiparésia
Estase papilar	Não	Não	Não	Não	Não	Não
TAC/RM	Normal	Normal	Enf & Hem	Normal	Hem	Hem
Diagnóstico	RM	RM	RM	Angio	RM	Angio
Oclusão	SLS	SLS	SLS	SLS	SLS	SLS/SL dto
Tratamento	AC	AC	Antiag	Antiag	AB/Antiag	AC
Rankin alta	1	0	0	1	0	0
Etiologia	O.C	—	O.C	—	Meningite	Otite
Início -Doppler	6d	10d	1d	2d	5d	2d
DTC	↑ vel	N	N	↑ vel	↑ vel	↑ vel

F, Feminino; M, Masculino; RM, ressonância magnética; Angio, angiografia cerebral; SLS, seio longitudinal superior; SL, seio lateral; AC, anticoagulante; Antiag, antiagregante; AB, antibiótico; O.C, contraceptivo oral

Em todos os casos foram pesquisados os fluxos da VBR e VCMP. Num caso foi pesquisado o fluxo do seio recto. No **quadro 3** apontam-se os resultados do estudo venoso por DTC.

O fluxo venoso correspondente à VBR foi detectado bilateralmente em 5 casos e unilateralmente num caso. A média das Vm obtidas nas VBR foi 18.6 cm/s (DP=10.4). Em nenhum dos casos se identificou inversão do fluxo venoso nesta veia.

O sinal venoso atribuível à VCMP foi detectado bilateralmente num caso e unilateralmente em três. A média das Vm obtidas nas VCMP insonadas foi 17.8 cm/s (DP=13.4).

Quadro 3. Velocidades de fluxo na veia basal de Rosenthal (VBR), veia cerebral média profunda (VCMP) e seio recto em doentes com trombose do seio longitudinal superior.

Casos	1	2	3	4	5	6
VBR						
Vsist	23/33	12/10	16/12	48/n.d	15/21	24/11
Vdias	20/26	10/ 8	12/10	38/n.d	11/18	20/ 9
Vm	22/30	11/ 9	14/11	43/n.d	13/20	22/10
IP	0.14/0.24	0.18/0.22	0.28/0.18	0.23/n.d	0.31/.15	0.18/0.20
VCMP						
Vsist	n.d/22	n.d	9/n.d	n.d/10	n.d	44/13
Vdias	n.d/19	n.d	7/n.d	n.d/ 7	n.d	35/ 9
Vm	n.d/21	n.d	8/n.d	n.d/ 9	n.d	40/11
IP	n.d/0.15	n.d	0.25/n.d	n.d/0.35	n.d	0.23/0.36
S Recto						
Vsist						66
Vdias						51
Vm						59
IP						0.25

VBR, veia basal de Rosenthal, VCMP, veia cerebral média profunda; Valores são dados em cm/s; lados esquerdo/ direito; n.d = não detectado.

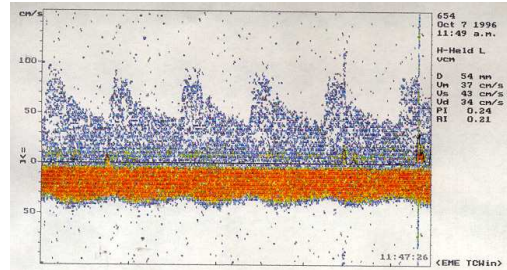
As velocidades de fluxo venoso estiveram inequivocamente aumentadas em três dos casos, quer na VBR, VCMP ou seio recto. Em dois doentes (casos nº 2 e 3), as velocidades de fluxo venoso foram dentro dos valores registados nos controlos, e no caso 5 os valores foram apenas ligeiramente mais elevados do que nos controlos.

Na **figura 2** exemplifica-se o estudo venoso por DTC do caso 6.

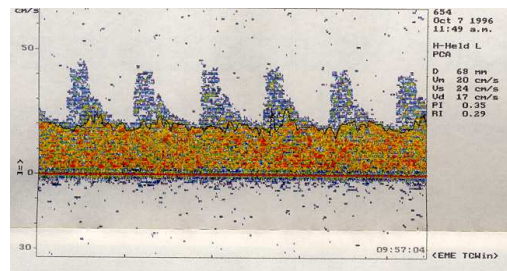
As velocidades de fluxo venoso dos doentes com trombose do SLS foram significativamente mais elevadas do que as dos controlos, tanto na VBR (Vsist, p=0.0003; VDiast, p=0.0001; Vm, p=0.0002), como na VCMP (Vsist, p=0.04; VDias, p=0.04; Vm, p=0.04). Não se observaram diferenças nos IP entre casos e controlos.

Figura 2. Estudo venoso por DTC de um caso com trombose do seio longitudinal superior, mostrando velocidades aumentadas nas três estruturas venosas registadas [Veia cerebral média profunda (A), Veia basal de Rosenthal (B) e Seio Recto (C)]

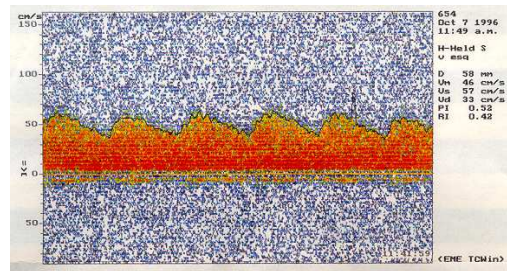
A. Através de janela transtemporal, à profundidade de 54 mm, identifica-se um fluxo venoso adjacente ao da artéria cerebral média, afastando-se da sonda, correspondendo ao fluxo da veia cerebral média profunda



B. Com a mesma janela óssea, à profundidade de 60 mm, identifica-se um fluxo venoso adjacente ao da artéria cerebral posterior, afastando-se da sonda, correspondendo ao fluxo da veia basal de Rosenthal



C. Através de janela transoccipital, identifica-se um fluxo venoso com velocidades aumentadas, dirigindo-se para a sonda, correspondendo ao fluxo venoso do seio recto



Discussão

Existe pouca informação do estudo do sistema venoso cerebral por meio de DTC convencional. Valdueza e colaboradores mostraram ser possível identificar o fluxo venoso proveniente das veias cerebrais basais com esta técnica, tendo como referência as suas relações anatómicas com artérias específicas.^{3,4} Rune Aaslid descreveu uma

abordagem transoccipital através da qual é possível ter acesso ao fluxo do seio recto, muito embora não a tivesse estudado em doentes com TVC.²

No presente estudo confirmou-se que é possível obter fluxos de diferentes estruturas venosas por DTC. Descreveram-se valores de velocidade nas VBR e VCMP em controlos normais semelhantes aos de outros laboratórios.^{3,4} Confirmou-se que é fácil detectar o fluxo proveniente da VBR, contrastando com a menor regularidade de obtenção de sinal originado da VCMP. Observou-se variabilidade nos valores de velocidade do seio recto, e obteve-se velocidade média um pouco superior à referida por Aaslid e colaboradores (23 ± 3 cm/s).² Esta discrepância pode dever-se à utilização de ângulos de insonação diferentes. Os valores de velocidade do SR que encontramos são semelhantes aos identificados com a técnica de ultrassonografia transoccipital codificada a cores.⁷

Foi sugerido previamente, que o DTC pode ser um contributo importante no estudo venoso cerebral e no diagnóstico da TVC. Esta patologia é mais frequente do que anteriormente se pensava, tem uma apresentação clínica polimórfica, e o diagnóstico é muitas vezes difícil de estabelecer sem a utilização de RM cerebral ou angiografia.⁶ Foram descritos casos isolados em que o DTC mostrou alterações nas velocidades de fluxo venoso, sugerindo que esta técnica pode ser útil para o diagnóstico de TVC.^{3,5} É importante reproduzir esses resultados. Para tal, efectuou-se um estudo venoso detalhado, registando-se as velocidades na VBR, VCMP e, num caso, no seio recto. Em 3 dos 6 casos de TVC confirmou-se aumento de velocidades num ou mais desses vasos.

O aumento de velocidade de fluxo venoso em veias ou seios durais nos doentes com TVC, pode explicar-se devido à maior drenagem de sangue através dessas estruturas. Concretamente, no caso de trombose do seio longitudinal superior, é possível que o sangue seja drenado através de veias colaterais para o sistema venoso profundo e seio recto. A sobrecarga devida a maior quantidade de sangue, traduz-se em maior velocidade de fluxo nas veias cerebrais médias profundas, basal de Rosenthal e seio recto. Uma explicação alternativa será que o aumento de pressão intracraniana resultante da TVC induz aumento das velocidades venosas. No entanto, a assimetria das velocidades que registámos em alguns dos nossos casos torna esta hipótese menos provável. Outra explicação plausível poderá ser o aumento de velocidades venosas provocadas por distorções ou compressões dos vasos por lesões parenquimatosas cerebrais. Contudo, alguns dos nossos casos com alterações nas velocidades de fluxo venoso não apresentaram alterações do parênquima cerebral no estudo por RM.

Dois dos doentes com trombose aguda do SLS tiveram um estudo venoso por DTC normal, revelando que um exame normal não exclui esta patologia. É improvável que nesses casos tenha ocorrido a recanalização do seio dural na altura em que foi efectuado

o Doppler, já que este foi realizado quase em simultâneo com a RM ou a angiografia cerebral que evidenciaram a trombose do SLS. Dada a variabilidade do sistema venoso, uma explicação possível para este achado pode ser a menor utilização da VBR ou da VCMP como vias colaterais. Não se pode excluir, pelo presente trabalho, que o estudo por DTC de outras veias ou seios durais possa aumentar a sensibilidade desta técnica.

Um aspecto a desenvolver em futuros trabalhos será relacionar os resultados do DTC com o prognóstico da trombose venosa cerebral. Um aumento considerável de velocidades no sistema venoso profundo pode indicar uma trombose extensa e pior prognóstico. Em contrapartida, pode significar uma boa capacidade de drenagem colateral, diminuindo as consequências da oclusão do seio dural. No presente estudo, todos os doentes tiveram um prognóstico excelente, independentemente das alterações encontradas no DTC. No entanto, os doentes estudados não apresentaram aumentos de velocidades muito marcados, comparados aos valores de um dos casos descrito na literatura.³ Serão necessários mais estudos, com um número maior de doentes, para avaliar se os parâmetros de velocidade de fluxo venoso poderão ser factores preditores independentes de prognóstico para além dos preditores já conhecidos.

Os resultados deste trabalho mostram que o DTC não deve ser um exame de primeira linha ou de rastreio para o diagnóstico de TVC. O valor do DTC no diagnóstico de TVC deve ser comparado com o de outras técnicas, nomeadamente RM cerebral, para avaliar a sua sensibilidade e especificidade. A sensibilidade do estudo ultrasonográfico do sistema venoso cerebral poderá melhorar com a utilização do DTC codificado a cores, particularmente com a utilização de contraste, que facilita a visualização de estruturas venosas.^{7,8} Foram descritos dois casos de trombose do SLS com aumento considerável de velocidades no seio recto (83 and 92 cm/s) demonstradas por este método.⁹ Foi descrita também a sua utilidade em detectar trombose do seio lateral.¹⁰ O estudo do sistema venoso cerebral por DTC codificado a cores é extremamente difícil sem a utilização de um ecocontraste.¹⁰ De acordo com a experiência de Ries et al, o DTC codificado a cores normal exclui uma trombose do seio lateral, embora se for anormal não é possível distinguir trombose de hipoplasia ou aplasia.¹⁰

Em conclusão, o DTC não deve ser um exame de primeira linha ou de rastreio para o diagnóstico de TVC. Todos estes estudos são pioneiros na utilização do DTC no estudo venoso cerebral. É necessário efectuar mais estudos, para otimizar o método (DTC convencional, estudo ultrasonográfico codificado a cores, utilização de contraste), estabelecer as suas características como teste de diagnóstico comparativamente a outras técnicas e estabelecer o papel como monitorização não invasiva em doentes com o diagnóstico de TVC.

Referências

1. Aaslid R. Transcranial Doppler sonography. Springer-Verlag, Vienna. 1986
2. Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke*. 1991; 22: 1148-1154.
3. Valdueza JM, Schultz M, Harms L, Einhäupl KM. Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis: report of two cases. *Stroke*. 1995; 26: 1196-1199.
4. Valdueza JM, Schmierer K, Mehraein S, Einhäupl KM. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 1996; 27: 1221- 1225.
5. Wardlaw JM, Vaughan GT, Steers AJW, Sellar RJ. Transcranial Doppler ultrasound findings in cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurosurg*. 1994; 80: 332-335.
6. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis- a review of 38 cases. *Stroke*. 1985; 16: 199-213.
7. Baumgartner RW, Nirkko AC, Müri RM, Gönner F (1997) Transoccipital power-based color-coded duplex sonography of cerebral sinuses and veins. *Stroke* 28: 1319-1323.
8. Bogdahn U, Becker G, Schlieff R, Reddig J, Hassel W. Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography: results of a phase-two study. *Stroke*. 1993; 24: 676- 684.
9. Becker G, Bogdahn U, Gehlberg C, Fröhlich T, Hofmann E, Schlieff R. Transcranial color-coded real-time sonography of intracranial veins: normal values of blood flow velocities and findings in superior sagittal sinus thrombosis. *J Neuroimaging*. 1995; 5: 87-94.
10. Ries S, Steinke W, Neff KW, Hennerici M. Echocontrast-enhanced transcranial color-coded sonography for the diagnosis of transverse sinus venous thrombosis. *Stroke*. 1997; 28: 696-700.

7.2 .O estudo por Doppler transcraniano da região paraselar pode melhorar o diagnóstico de trombose venosa cerebral?



Parte dos dados deste capítulo foram apresentados à "4th European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics". Venice, 1999

P Canhão. Venous transcranial Doppler study of the parasellar region in cerebral venous thrombosis. Cerebrovascular Diseases 1999;9 (Suppl. 2.)

Resumo

Introdução

Estudos anteriores de Doppler transcraniano (DTC) em doentes com trombose do seio longitudinal superior (SLS) revelaram aumento de velocidades na veia basal de Rosenthal (VBR), veia cerebral média profunda (VCMP) e seio recto (SR). A hipótese deste trabalho é que as velocidades de fluxo de veias da região paraselar se encontram elevadas em doentes com trombose venosa cerebral (TVC), por participação destas estruturas na drenagem venosa colateral.

Método

Para obter fluxos venosos por DTC, utilizaram-se as janelas temporal posterior para estudo da VCMP e VBR, temporal média para estudo das veias da região paraselar, e occipital para estudo do seio recto. As estruturas venosas identificaram-se com base na baixa pulsatilidade e na resposta à manobra de Valsalva. Determinaram-se a velocidade média (V_m) e os índices de pulsatilidade. Estudaram-se 11 casos de TVC com DTC convencional. Em 5 casos o estudo foi complementado com o DTC codificado a cores.

Resultados

Identificaram-se fluxos venosos provenientes da região paraselar, uni ou bilateralmente, em todos os doentes. Dez dos casos exibiram sinais venosos na região paraselar correspondentes ao seio esfenoparietal. A V_m de fluxo venoso variou entre 32 e 215 cm/s ($V_m = 77$ cm/s, DP 47). Foram observados fluxos venosos originados no seio petroso superior em 8 casos, bilateralmente em 5 e unilateralmente em 3, com V_m entre 28 e 152 cm/s ($V_m = 71$ cm/s, DP 38). Complementou-se o estudo com Doppler codificado a cores em cinco casos, o que permitiu confirmar que a maior parte dos fluxos identificados pelo DTC corresponderam aos seios esfenoparietal e petroso superior.

Conclusões

O DTC convencional ou codificado a cores é uma técnica não invasiva capaz de estudar a região paraselar. O aumento de velocidade de fluxo em estruturas venosas que drenam o sangue para o seio cavernoso pode ser um sinal indirecto de TVC, mostrando que esta pode ser uma importante via de drenagem colateral.

Abstract

Introduction

Increased velocities in the basal vein of Rosenthal (BVR), the deep middle cerebral vein (DMCV) and straight sinus (SS) were described by transcranial Doppler ultrasound (TCD) in patients with superior sagittal sinus thrombosis. The purpose of this report was to assess venous blood flow from parasellar region in patients with cerebral venous or dural sinus thrombosis (CVT), to test the hypothesis that they may be involved in collateral pathways.

Method

Venous signals from parasellar region were searched through a temporal window in eleven patients with CVT; the BVR, the DMCV and SS were also studied. Mean blood flow velocities and pulsatility index were determined for each insonated vessel. Five cases were also studied with power TCD.

Results

Unilateral or bilateral venous blood flow from parasellar region were detected in all patients. Venous signals away from the probe, corresponding to the sphenoparietal sinus, were identified in ten cases. Mean blood flow velocities range from 32 to 215 cm/s and were markedly high ($V_m = 77$ cm/s, SD 47). Venous signals arising from superior petrous sinus were detected in eight cases with mean blood flow velocities ranging between 28 and 152 cm/s ($V_m = 71$ cm/s, SD 38). Power TCD assessment of the parasellar region was performed in five patients, confirming the parasellar origin of the venous signals corresponding to the sphenoparietal and superior petrous sinuses.

Conclusions

Venous blood flow assessment from parasellar region by TCD or power TCD may increase the sensitivity of these non invasive methods in the diagnosis of CVT. Increased velocities in veins from parasellar region in patients with CVT might be an indirect signal of CVT, and suggest that this may be an important collateral via in CVT.

Introdução

Estudos anteriores demonstraram que é possível avaliar o fluxo sanguíneo venoso cerebral por Doppler transcraniano (DTC).^{1,2} Os valores normais de referência e suas variações foram definidos para a veia basal de Rosenthal (VBR), veia cerebral média profunda (VCMP), seio recto (SR) e, mais recentemente, para as veias da região paraselar.²⁻⁵

Na presença de trombose venosa cerebral (TVC), o fluxo venoso torna-se mais acentuado nas estruturas venosas permeáveis, que se tornam importantes para a drenagem colateral do sangue venoso. Esse incremento de fluxo sanguíneo nas veias é traduzido por aumento de velocidade de fluxo venoso no estudo de DTC, que pode ser considerado um sinal indirecto de trombose venosa cerebral (TVC). Na trombose do seio longitudinal superior (SLS), já foi documentado o aumento das velocidades em algumas veias.^{2,4,6} No entanto, foi demonstrado que o estudo venoso por DTC dirigido à VBR, VCMP e SR pode ser normal em casos de TVC.⁴

A capacidade de diagnosticar TVC por DTC poderá melhorar se se alargar o protocolo ao estudo de outras veias. Uma das regiões que poderá estar particularmente envolvida na drenagem venosa colateral na presença de trombose do SLS ou seios laterais é a região paraselar. (**Figura 1**) Deste modo, propusemo-nos a estudar os fluxos venosos da região paraselar por DTC, testando a hipótese de que na presença de TVC a velocidade nas veias desta região está aumentada.

Método

População

Estudaram-se 11 doentes com TVC confirmada por angiografia cerebral ou ressonância magnética (RM) cerebral e angio-ressonância, com Doppler transcraniano convencional. Em 5 casos complementou-se o estudo com Doppler transcraniano codificado a cores.

Doppler transcraniano convencional

O DTC realizou-se com os doentes na posição de decúbito com uma sonda de 2 MHz (EME TC2000S).

Os sinais venosos foram identificados pela sua baixa pulsatilidade e características acústicas. Para facilitar a identificação acústica e visual dos sinais de baixo fluxo venoso, diminuiram-se a escala e o ganho, seleccionando-se baixos valores para filtros e amostra (10 mm).³ A origem venosa dos sinais confirmou-se por uma manobra de Valsalva. As

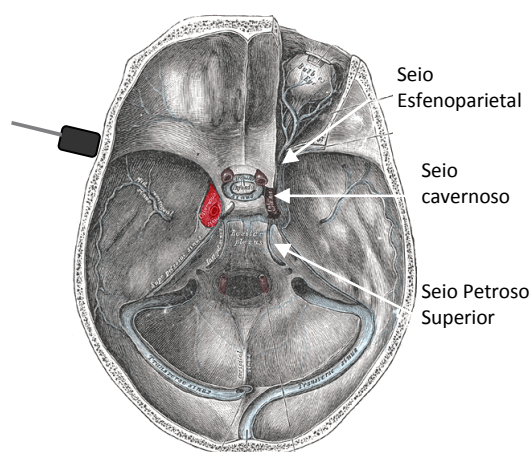
profundidades e a orientação da sonda foram ajustadas para se obterem sinais máximos de Doppler.

Fluxos venosos da região paraselar

Procuraram-se os sinais venosos da região paraselar utilizando as janelas transtemporal anterior ou média, e dirigindo a sonda um pouco para baixo, depois de detectar as ansas anterior e posterior da artéria carótida interna. Os limites destas estruturas foram definidos, fazendo variar a profundidade de insonação.

Um fluxo venoso unidireccional, afastando-se da sonda, lateral à artéria carótida foi interpretado como correspondendo ao influxo principal do seio cavernoso, podendo ser o seio esfenoparietal ou veias sílvicas;⁵ sinais venosos mais medianos foram considerados pertencer ao influxo ou efluxo do seio cavernoso: seio petroso superior ou plexo pterigoideu.⁵ O fluxo venoso, detectado um pouco mais posteriormente, e com direcção de fluxo para a sonda foi considerado corresponder ao seio petroso superior.

Figura 1. Representação das estruturas venosas da região paraselar cujo fluxo pode ser registados através de uma janela transtemporal



Outros fluxos venosos

Foram também registados sinais venosos originados noutras estruturas venosas, e já descritos em secção prévia deste Capítulo:

1) Através da janela transtemporal posterior: a uma profundidade de cerca 50 mm, procurou-se um sinal venoso afastando-se da sonda, adjacente à artéria cerebral média, considerado corresponder à VCMP; a profundidades de aproximadamente 60 mm, um

fluxo venoso afastando-se da sonda e paralelo ao segmento P₂ da artéria cerebral posterior, interpretado como sendo a VBR.

2) Através de uma janela occipital pesquisou-se o sinal venoso correspondendo ao seio recto.¹ Esta procura iniciou-se a uma profundidade de 50 mm com a sonda dirigida para a linha mediana. O fluxo originado no seio recto é dirigido para a sonda.

Para todas as estruturas venosas insonadas, foram registadas as velocidades médias (Vm) em centímetros por segundo (cm/s). Para cada caso, foram retidos os valores de velocidade mais elevados. O índice de pulsatilidade (IP) foi calculado como o quociente da diferença entre a velocidade sistólica e a velocidade diastólica e a velocidade média ((Vsist-diast)/Vm).

Valores de referência de fluxos venosos

Adoptaram-se os seguintes valores de velocidade média para as diferentes veias: VBR, 10.1 cm/s (DP= 2.3)³; VCMP, 11.1 cm/s (DP=2.7)³; SR, 29.5 cm/s (DP=9.9)⁴; veias da região paraselar, 27.3 cm/s (DP=17.4).⁵

Os valores adoptados para as VBR e VCMP foram semelhantes aos detectados por nós em estudos anteriores.⁴

Técnica de Doppler transcraniano codificado a cores

Em 5 casos o estudo ultrassonográfico foi complementado com DTC codificado a cores. Com esta técnica consegue estabelecer-se de forma mais definitiva as relações anatómicas dos sinais paraselares identificados pelo Doppler transcraniano convencional.

Utilizou-se uma abordagem transtemporal com uma sonda de 2.5 MHz (Sonolayer, PSH-25 GT, Toshiba).

Depois de detectar o mesencéfalo em cortes axiais, orientou-se a sonda ligeiramente para a frente e baixo para visualizar as referências ósseas: pequena asa do esfenóide anteriormente, e margem superior do rochedo posteriormente. Considerou-se que os sinais venosos adjacentes à pequena asa do esfenóide correspondem ao seio esfenoparietal.⁵ (**Figura 2**)

Considerou-se que os sinais venosos adjacentes registados na região posterior da região paraselar com fluxo aproximando-se da sonda, correspondem ao fluxo do seio petroso superior.⁷ (**Figura 3**)

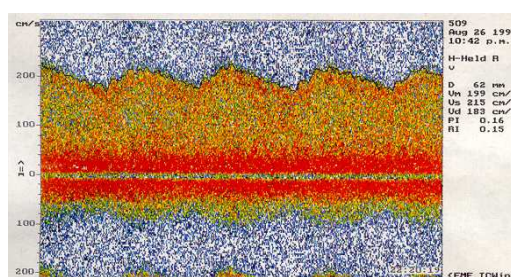
Nesses casos, a identificação da VBR foi suportada pela sua relação anatómica com a artéria cerebral posterior

Seio esfenoparietal

Dez dos casos exibiram sinais venosos na região paraselar afastando-se da sonda, bilateralmente em cinco, em profundidades variando entre 46 e 72 mm. (**Figura 4**) Considerou-se que estes fluxos correspondiam ao seio esfenoparietal. A velocidade de fluxo venoso variou entre 32 e 215 cm/s ($V_m = 77$ cm/s, DP 47), e encontrou-se claramente elevada em cinco casos.

Figura 4. Registo de Doppler transcraniano convencional identificando um fluxo venoso correspondendo ao seio esfenoparietal.

O sinal venoso é adjacente ao sifão carotídeo, detectado a uma profundidade de 62 mm, afasta-se da sonda e tem velocidades de fluxo marcadamente aumentadas



Seio petroso superior

Em oito casos foi detectado um fluxo venoso em direcção à sonda, correspondendo ao seio petroso superior. Foi observado bilateralmente em cinco casos, em profundidades de insonação entre 46 e 70 mm. As velocidades variaram entre 28 e 152 cm/s ($V_m = 71$ cm/s, DP 38), estando consideravelmente aumentadas em seis casos.

Fluxos de outras estruturas venosas (Quadro 2)

Identificou-se aumento de velocidade de fluxo venoso na VBR em cinco casos e na VCMP em três casos. Em alguns doentes, um encontrou-se considerável diferença entre as velocidades de fluxo venoso entre os dois lados insonados (e.g., casos 3, 9 e 10). Num dos casos, detectou-se um fluxo venoso acompanhando a artéria cerebral posterior mas com um fluxo em direcção à sonda, sugerindo inversão de fluxo na VBR.

Encontrou-se aumento considerável da velocidade de fluxo no SR em 4 casos. No caso 2, apesar de se identificarem fluxos arteriais através da janela occipital, não se conseguiu registar nenhum fluxo venoso, sugerindo oclusão do SR. Um fluxo consistente correspondendo ao seio recto foi identificado num caso (caso 3), apesar da ressonância magnética cerebral, efectuada no mesmo dia, sugerir oclusão deste seio dural.

Quadro 2. Descrição do estudo de Doppler transcraniano nos doentes com trombozes venosas

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VCMP											
Direita	nd	nd	15	16	21	10	nd	nd	24	30	9
Esquerda	nd	nd	nd	12	19	15	9	7	18	17	8
VBR											
Direita	10	8	24	17	14	12	7	6	17	15	10
Esquerda	12	11	16	17	17	13	8	8	9	25	15
S Recto	20	nd	28	52	26	53	35	nd	96	88	31

VCMP, veia cerebral média profunda; VBR, veia basal de Rosenthal; nd, não detectado;

Verificamos que o estudo convencional de Doppler venoso, com o registo de VCMP e VBR, foi normal em cinco casos (nos casos 1, 2, 7, 8 e 11).

Se juntarmos a esta série os resultados descritos no capítulo anterior de 6 doentes, obtendo uma amostra de 17 doentes com TVC, obtemos as seguintes médias de valores de velocidade média nas seguintes estruturas venosas: VBR, $V_m = 15$ cm/s, (DP, 7.6) (mediana 13); VCMP, $V_m = 16$ cm/s (DP=8.3) (mediana 15); SR, $V_m = 49$ cm/s (DP=26.2) (mediana 44).

O estudo da região paraselar pelo Doppler transcraniano mostrou alterações acentuadas das velocidades de fluxo em uma ou mais estruturas venosas em quase todos os doentes.

Doppler transcraniano codificado a cores

Efectuou-se o Doppler transcraniano codificado a cores em 5 doentes (casos 1, 3, 4, 5 e 6), com o objectivo de identificar os fluxos venosos na região paraselar registados no estudo de DTC convencional. Com esta técnica, estabeleceu-se a relação anatómica destes sinais de fluxo venosos com as referência ósseas, confirmando tratar-se dos seios esfenoparietal e petroso superior. (Figura 5)

permite identificar as veias basais cerebrais tendo como base as suas relações anatómicas com artérias específicas.^{2,3} Rune Aaslid descreveu uma abordagem transoccipital para avaliar o seio recto.¹ Mais recentemente, a aplicação do estudo DTC venoso foi alargado às veias da região paraselar, mais uma vez pelo grupo de Valdueza.⁵ Uma das características destas estruturas venosas, estudadas em 43 controlos normais, foi a considerável variabilidade das suas velocidades detectadas por DTC ($V_m=27.3 \pm 17.4$ cm/s, variando entre 6 e 81 cm/s).⁵

Em estudo anterior, demonstrámos que a normalidade de um estudo de DTC venoso, incidindo sobre a VBR, VCMP e SR, não excluiu o diagnóstico de trombose do SLS.⁴ No presente trabalho reforçámos este conceito, uma vez que as velocidades nesses vasos foram normais em vários outros casos de trombose do SLS e do seio lateral.

É possível que, em consequência da oclusão das vias habituais de efluxo venoso, a drenagem venosa colateral possa efectuar-se através de outras veias. Uma das hipóteses é que o sistema venoso paraselar possa assumir um papel importante como drenagem venosa alternativa aos seios durais ocluídos. O sangue venoso poderá ser drenado para o seio cavernoso através dos seus vasos aferentes (como o seio esfenoparietal ou a veia cerebral média profunda) e subsequentemente dirigir-se para a veia jugular ou o seio transversal, através do seio petroso superior ou seio petroso inferior, respectivamente. Esta hipótese foi consubstanciada no presente estudo, pela identificação de grande aumento de velocidades nas veias paraselares. Apesar da enorme variabilidade de valores de velocidade venosa na região paraselar descrita por Valdueza et al,⁵ os valores de velocidade de fluxo venoso que encontramos em alguns doentes foram consideravelmente elevados, mesmo se os contrastarmos com os valores mais elevados dos controlos normais desse laboratório.⁵

A utilidade do DTC pode não se restringir aos casos de oclusões venosas extensas ou do SLS, como previamente sugerido.^{2,4,6} Com efeito, o estudo da circulação venosa da região paraselar mostrou alterações em casos de trombose do SLS, de trombose do SLS e seio lateral, e seio lateral isolado.

Com este protocolo mais alargado de estudo de DTC venoso, identificaram-se as seguintes alterações associadas a TVC: 1) aumento de velocidade de fluxo venoso em veias da região paraselar; 2) aumento de velocidade de fluxos nas VBR, VCMP e SR; 3) assimetria das velocidades nas VBR e VCMP entre os dois lados insonados; 4) inversão do fluxo da VBR; 5) ausência de detecção de fluxo do seio recto, na presença de janela transoccipital. Estes sinais sugestivos de trombose de seios durais deverão ser confirmados em séries maiores de TVC e em outros laboratórios de Doppler.

O Doppler transcraniano codificado a cores complementa e melhora o estudo ultrassonográfico do sistema venoso cerebral.^{8,9} A utilização de Doppler transcraniano codificado a cores permitiu um estudo mais detalhado da região paraselar. Para além de identificar os sinais venosos com fluxo aumentado nesta região, foi mais fácil visualizar a sua origem nos seios esfenoparietal ou petroso superior, pela sua relação anatómica com as estruturas ósseas, bem definidas pela ultrassonografia. Não utilizámos ecocontraste, embora seja apontado que a utilização de contraste facilita a visualização de estruturas venosas e aumenta o poder de resolução deste método.⁸ Foram descritos por esta técnica dois casos de trombose do SLS com aumento marcado de velocidades no seio recto (83 e 92 cm/s).⁹ Recentemente, foi descrita a utilidade do uso de contraste na detecção de trombose do seio lateral.¹⁰

O DTC sugeriu a permeabilidade do SR, num caso em que a ressonância magnética sugeriu a sua oclusão. O estudo de DTC foi realizado no mesmo dia que a ressonância magnética, sendo pois improvável que tenha ocorrido recanalização do seio recto. Este achado sugere que o DTC poderá ser mais sensível do que a RM na detecção de algumas estruturas. Outra alternativa é que o DTC tenha detectado o fluxo de uma estrutura venosa colateral. Será necessário testar, em estudo posterior, a sensibilidade e especificidade do DTC em relação a outros exames complementares.

O presente trabalho tem vários resultados importantes para a utilização do DTC convencional e DTC codificado a cores nas TVC. Sugerimos que o estudo venoso cerebral por DTC convencional ou codificado a cores deve pesquisar sistematicamente os fluxos da veia basal de Rosenthal, veia cerebral média profunda, seio recto e os fluxos venosos na região paraselar. Será desejável que estes dados sejam reproduzidos por outros grupos de trabalho, e que se adquira maior experiência no uso destas técnicas para estabelecer o seu valor como meio não invasivo no estudo ou monitorização de trombose do SLS ou de outras estruturas venosas.

Além de melhorar o conhecimento sobre uma técnica na avaliação do diagnóstico de TVC, este estudo faz-nos pensar na importância que pode desempenhar a drenagem colateral venosa do sistema venoso cerebral, em casos de oclusões súbitas de seios durais. Normalmente, nos vários estudos efectuados sobre os factores de prognóstico da TVC, entra-se em consideração com o tipo de estruturas ocluídas e com a extensão das oclusões. No entanto, não é habitual dar-se atenção à viabilidade da circulação colateral, ou analisar-se as vias de drenagem que são utilizadas em particular doente. Será interessante começar a reparar mais nestas vias e estudar a sua influência no prognóstico das TVC.

Referências

1. Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke*. 1991; 22: 1148-1154.
2. Valdueza JM, Schultz M, Harms L, Einhupl KM. Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis: report of two cases. *Stroke*. 1995; 26: 1196-1199.
3. Valdueza JM, Schmierer K, Mehraein S, Einhäupl KM. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 1996; 27: 1221- 1225.
4. Canhao P, Batista P, Ferro JM. Venous transcranial Doppler in acute dural sinus thrombosis. *Journal of Neurology*, 1998.
5. Valdueza JM, Hoffmann O, Doepp F, Lehmann R, Einhäupl KM. Venous Doppler ultrasound assessment of the parasellar region. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:113-117.
6. Wardlaw JM, Vaughan GT, Steers AJW, Sellar RJ. Transcranial Doppler ultrasound findings in cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurosurg*. 1994; 80: 332-335.
7. Becker G, Maurer M, Bogdahn U. Intracranial veins. In Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F, eds. *Echoenhancers and Transcranial Color Duplex Sonography*. Berlin, Blackwell Science, 1998;21:285-275.
8. Bogdahn U, Becker G, Schlieff R, Reddig J, Hassel W. Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography: results of a phase-two study. *Stroke*. 1993; 24: 676- 684.
9. Becker G, Bogdahn U, Gehlberg C, Frohlich T, Hofmann E, Schlieff R. Transcranial color-coded real-time sonography of intracranial veins: normal values of blood flow velocities and findings in superior sagittal sinus thrombosis. *J Neuroimaging*. 1995; 5: 87-94.
10. Ries S, Steinke W, Neff KW, Hennerici M. Echocontrast-enhanced transcranial color-coded sonography for the diagnosis of transverse sinus venous thrombosis. *Stroke*. 1997; 28: 696-700.

7.3. Punção lombar e trombose venosa cerebral: uma relação causal ou casual?

Parte dos dados deste capítulo são baseados na publicação:

Canhão P, Batista P, Falcão F. Lumbar puncture and dural sinus thrombosis – a causal or casual association? Cerebrovasc Dis (2005); 19:53-56.

Resumo

Introdução

Alguns casos de trombose venosa cerebral surgem após a realização de punção lombar, sugerindo que possa existir uma associação causal. A nossa hipótese é que a punção lombar pode induzir redução de velocidade de fluxo venoso em veias ou seios durais e dessa forma predispor à trombose venosa cerebral. O objectivo foi confirmar a existência de alterações de velocidades de fluxo venoso induzidas por punção lombar.

Método

Efectuámos um estudo de Doppler transcraniano para registar as velocidades médias no seio recto (SR) antes, durante e após punção lombar. Compararam-se as velocidades de fluxo antes e após a PL com testes não-paramétricos (Wilcoxon).

Resultados

Estudou-se o efeito da PL no fluxo do SR em 13 doentes. A punção lombar induziu uma redução de 47% das velocidades médias do SR. A redução da velocidade de fluxo média do seio recto foi significativa imediatamente no fim da punção lombar ($p=0.003$), 30 minutos depois ($p=0.015$) e mais do que 6 horas após a punção lombar ($p=0.008$).

Conclusões

A punção lombar induziu uma diminuição mantida da velocidade média de fluxo no (SR). A redução da velocidade de fluxo venoso, podendo traduzir estase venosa, pode constituir um mecanismo possível para a ocorrência de trombose venosa cerebral.

Abstract

Background

A few cases of cerebral venous thrombosis (CVT) were reported after a lumbar puncture (LP), suggesting a causal association. Our purpose was to document that LP might predispose to CVT by decreasing blood flow velocities (BFV) in veins or dural sinus.

Methods

We performed a transcranial Doppler ultrasound study (TCD) to register the mean BFV of the straight sinus (SS) before, during and after LP.

Results

Thirteen patients were studied. LP induced a decrease of 47% of mean BFV in the SS. The mean decrease of BFV was significant immediately at the end ($p=0.003$), 30 minutes after ($p=0.015$) and more than 6 hours after LP ($p=0.008$).

Conclusions

LP induced a sustained decrease of mean BFV in the SS. The decrease of venous blood flow, related with venous stasis, is a possible mechanism contributing to the occurrence of CVT.

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença pouco frequente, para a qual têm sido descritas múltiplas causas ou factores de risco, como são exemplos a trombofilia congénita ou adquirida, infecção, doenças inflamatórias, neoplasia, puerpério, anovulatórios e outros fármacos. Alguns casos de TVC foram descritos depois da realização de punção lombar (PL), quer para anestesia epidural ou espinal,¹⁻⁵ mielografia,^{4,6,7} administração intratecal de fármacos^{8,9} ou diagnóstico.^{4,10-16} Na maioria desses casos, coexistiram outras causas ou factores de risco para TVC, permanecendo alguma incerteza sobre a influência que a punção lombar pode ter tido na sua génese.

A PL pode condicionar diminuição de pressão intracraniana, que poderá induzir relentamento do fluxo venoso nas veias e seios durais e consequente estase venosa. Para testar este mecanismo patogénico e a associação causal entre PL e TVC, pretendeu-se confirmar que a PL induz diminuição de velocidades de fluxo no seio recto (SR) medidas por Doppler transcraniano (DTC).

Método

Convidaram-se os doentes que necessitavam de efectuar punção lombar com fim diagnóstico ou de tratamento a participar neste estudo. Obteve-se aprovação da Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria.

Punção Lombar

Em todos os casos a punção lombar foi efectuada com os doentes em posição de decúbito lateral, com uma agulha com o diâmetro de 19 Gauge. A pressão de saída de líquido céfalo-raquidiano (LCR_i) foi medida com um manómetro (mm de H₂O) antes da remoção do líquido e no fim do procedimento (LCR_f) imediatamente antes de retirar o mandril ou a agulha. A sequência e duração do procedimento não foram modificada pelo protocolo do estudo de DTC.

Registo de Doppler transcraniano

O DTC realizou-se com os doentes na mesma posição de decúbito em que foi efectuada a punção lombar, com uma sonda de 2 MHz (multiDop X2, DWL).

O fluxo venoso correspondendo ao SR foi pesquisado através de uma janela occipital.¹⁷ Esta detecção foi iniciada a uma profundidade de 50 mm com a sonda de DTC dirigida para a linha mediana, pesquisando o fluxo com orientação para a sonda, que é proveniente do SR. A profundidade e a orientação da sonda foram ajustadas de forma a

optimizar os sinais Doppler. Devido à sua pulsatilidade, em alguns casos foi necessário efectuar manobras de Valsalva para confirmar a origem venosa dos sinais obtidos.

Registaram-se os picos de velocidade sistólica (Vsist), diastólica (Vdias) e as velocidades médias (Vm) em centímetros por segundo (cm/s). Para cada caso, retiveram-se os valores de Vm mais elevados.

Obtiveram-se as velocidades de fluxo do seio recto antes da PL (valores de base), durante todo o procedimento da saída de LCR, e durante algum tempo após a retirada da agulha de punção (pelo menos durante 10 minutos). Mediante acordo do doente, foram efectuados registos adicionais de velocidades de fluxo do SR, 30 minutos, 6 horas ou mais tarde (Vm>6h) após a realização da PL.

Análise estatística

Efectuou-se análise descritiva (média, desvio padrão (DP), variação e mediana) das variáveis contínuas (pressão de LCR e velocidades de fluxo venoso).

Usou-se estatística não-paramétrica (Wilcoxon ranks test) para comparação de valores entre variáveis contínuas. Uma diferença foi considerada significativa se $p < 0.05$.

Efectuaram-se as seguintes comparações entre os valores médios: 1) Velocidade média basal inicial do SR (Vm_i) e a velocidade média de fluxo do SR no final da punção lombar (Vm_f), aos 30 minutos (Vm_{30min}) e mais de 6 horas depois da PL (Vm>6h); 2) Pressão de saída inicial do LCR (LCR_i) e final (LCR_f).

Usou-se um “scatter-plot” e o teste de correlação de Pearson para avaliar as relações entre: 1) Pressão inicial de saída de LCR (LCR_i) e valores de Vm de base do SR (Vm_i); 2) Diferença das pressões de saída de LCR no início e fim da punção lombar (Δ LCR) e diferença entre a Vm inicial e final da punção lombar (Δ Vm); 3) Δ LCR/ LCR_i e Δ Vm / Vm_i.

Resultados

Estudaram-se 13 doentes. Sete efectuaram PL para tratamento (hipertensão intracraniana idiopática, hidrocefalia de pressão normal) e os restantes para diagnóstico (acidente vascular cerebral em doente jovem, cisticercose, primeiro episódio de disfunção neurológica sem critérios de imagem de esclerose múltipla). Em nenhum

doente foi documentada lesão expansiva na tomografia axial computadorizada ou ressonância magnética cerebral.

Em todos os doentes foi registada a pressão de saída do LCR no início (LCR_i) e final da punção lombar (LCR_f). Em 5 casos, a pressão LCR_i foi superior a 200 mmH₂O. A pressão média de LCR_i foi 237 (DP=114) mmH₂O e a final foi 138 (DP=43) mmH₂O. Após a remoção do LCR (quantidade média de LCR retirado= 14.1 cc, SD= 15cc) observou-se um redução média de 38% da pressão de LCR_i.

A velocidade média do fluxo do SR foi registada em todos os doentes antes de efectuar a PL. Doze doentes tiveram registo de velocidade do SR no final da punção lombar (Vm_f), e em todos os casos foram obtidos registos de velocidade de fluxo no seio recto 30 minutos após o final da punção lombar (Vm₃₀). Em 9 doentes foi possível efectuar Doppler transcraniano além das 6 horas após a PL (Vm>6h).

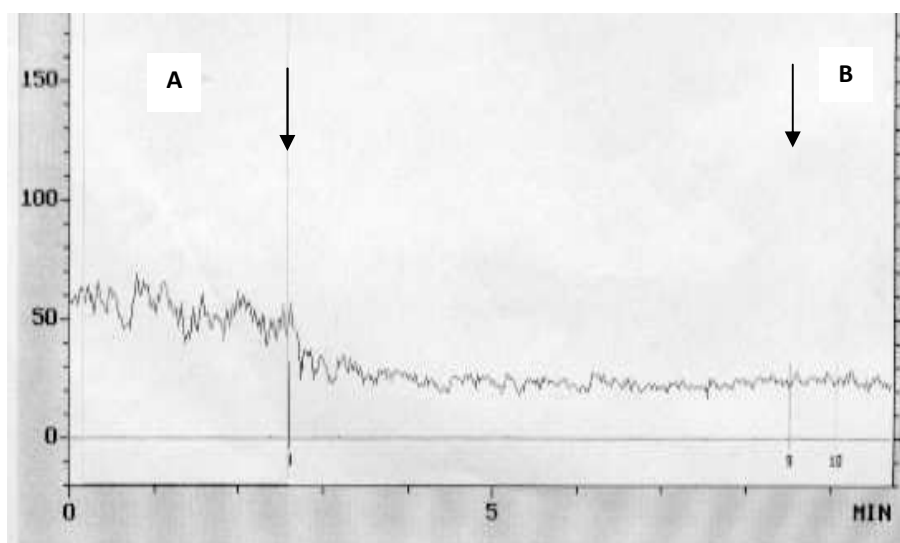
A **figura 1** mostra um registo típico da velocidade média (Vm) obtida no SR no decurso da punção lombar. Após obter um traçado estável da velocidade do seio recto, retirou-se o mandril da agulha da punção lombar e mediu-se a pressão de saída do LCR. Depois desta medição, começou a retirar-se o líquido, verificando-se uma redução rápida e progressiva da velocidade do seio recto. Após a extracção do LCR, voltou a ser medida a pressão do LCR, e finalmente retirou-se a agulha de PL, cessando a saída do LCR. No final do procedimento, as velocidades do seio recto mantiveram-se mais baixas do que as do registo de base.

No conjunto dos 13 doentes estudados, a PL induziu uma redução média de 47% da Vm no seio recto. Seis horas após a PL, continuou a registar-se uma redução média de 29% da Vm do seio recto, comparativamente ao valor basal. Na **figura 2** apresentam-se os resultados do estudo desses doentes (média e DP da velocidade média do SR antes e depois da PL).

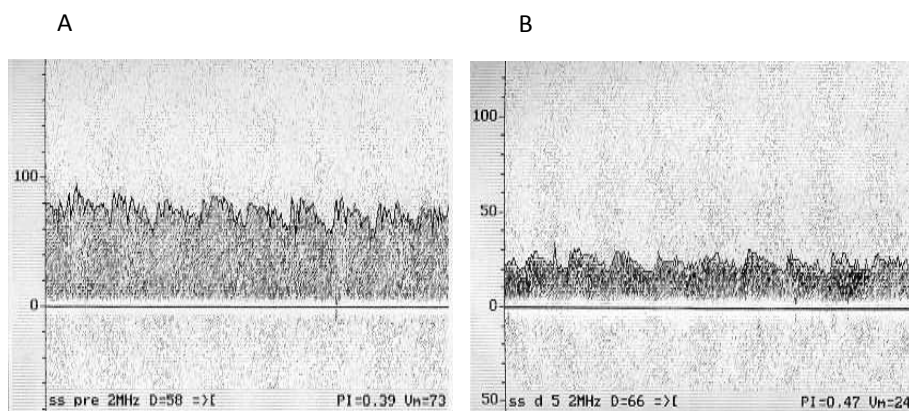
No conjunto dos casos, a PL induziu redução significativa da pressão de saída do LCR (LCR_p) (p=0.003) e da velocidade do SR (p=0.003). Relativamente à velocidade inicial, a velocidade de fluxo do SR manteve-se significativamente reduzida 30 minutos (p=0.015) e mais do que 6 horas após a PL (p=0.008). Estes resultados não se relacionaram significativamente com os valores iniciais da pressão do LCR, e ocorreram independentemente dos valores iniciais da pressão estarem normais ou elevados.

Não se encontrou correlação entre a pressão de saída de LCR e a Vm do SR (Pearson r=0.28, p=0.36). Constatou-se uma tendência para uma correlação entre a percentagem de redução da LCR_p e a percentagem da diminuição da Vm do SR, mas que não foi estatisticamente significativa (Pearson r=0.48, p=0.13).

Figura 1. Decurso no tempo das velocidades de fluxo no seio recto durante a realização de punção lombar

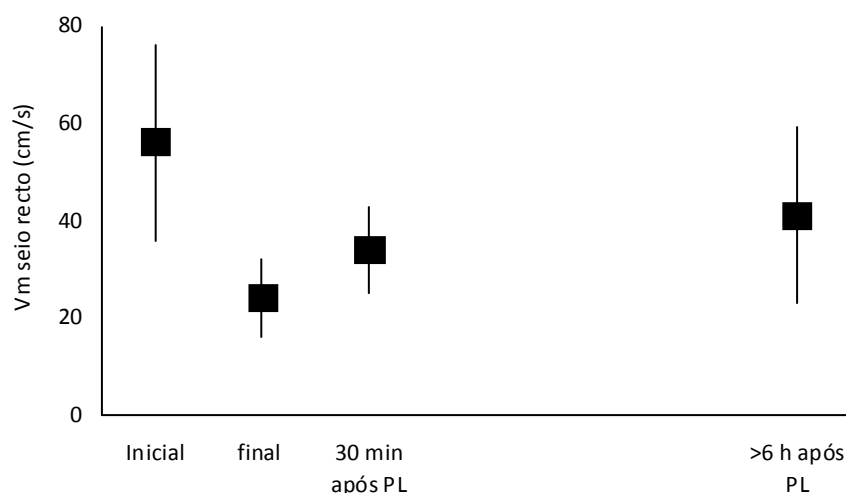


Decurso no tempo da velocidade média do seio recto (V_m) antes, durante e após a punção lombar. O intervalo entre as setas corresponde ao período do tempo em que se removeu LCR



Registo de Doppler do seio recto no mesmo doente, antes (A) e depois (B) da punção lombar, documentando franca diminuição da velocidade de fluxo induzida pelo procedimento

Figura 2. Velocidades de fluxo médio (e desvio padrão) registadas no seio recto antes da punção lombar, no final, 30 minutos e mais de 6 horas após punção lombar.



Discussão

Este trabalho descreve pela primeira vez a utilização do Doppler transcraniano para compreender modificações dinâmicas do fluxo venoso cerebral durante e após a realização de PL. Esta informação é clinicamente relevante, uma vez que foram descritos vários casos de TVC em relação temporal com a realização de PL. No presente estudo demonstrámos que este procedimento induz uma diminuição da velocidade de fluxo do seio recto, e que esta redução se mantém por mais de 6 horas.

De acordo com Virchow, existem três mecanismos principais de trombose vascular: estase sanguínea, modificações da parede do vaso e alterações da composição do sangue.¹⁸ Os factores de risco para a TVC praticamente incluem-se todos na terceira categoria (e.g., alterações hematológicas, trombofilia congénita ou adquirida). Com este trabalho, confirmámos que a PL induz um decréscimo do fluxo venoso sanguíneo num seio dural, pelo que pode contribuir para a TVC, através do primeiro mecanismo enunciado por Virchow.

Com a metodologia utilizada não podemos ter a certeza que o retardamento da velocidade no seio dural esteja relacionado com estase venosa nos vasos cerebrais de capacitância. Da mesma forma, também não podemos ter a certeza que a redução de velocidade do fluxo venoso não esteja relacionada com variação do diâmetro nos seios

durais induzidos pela PL. Independentemente do mecanismo subjacente, a diminuição da velocidade venosa pode constituir um factor de risco para TVC.

Para evitar a influência que a variação de pressão intracraniana pode induzir no diâmetro dos vasos, que constitui um factor de variação para o registo de velocidades nesses vasos, seleccionámos o SR para este estudo devido à natureza rígida das suas paredes. O SR é fácil de ser identificado através de uma janela occipital, as velocidades de fluxo estão adequadamente descritas em indivíduos normais,¹⁹ e o seu diâmetro é mais constante e menos modificável comparativamente ao de outras veias facilmente identificadas com DTC.

Uma explicação possível para os nossos resultados é que a redução da pressão intracraniana induzida pela PL pode ser responsável pela diminuição de fluxo sanguíneo venoso. O inverso já foi descrito em estudo anterior com estudo de Doppler, correlacionando pressões intracranianas elevadas com aumento de fluxo sanguíneo venosos na veia basal de Rosenthal.²⁰

Está bem estabelecido que, frequentemente, múltiplos factores de risco estão presentes num único doente que sofre uma trombose venosa cerebral.^{21,22} Na verdade, na maioria dos casos descritos na literatura em que a TVC ocorreu em associação com a realização de PL, estiveram presentes outros factores de risco, como neoplasia,^{9,16} trombofilia,^{4,23} puerpério,^{2,3,5} uso de anovulatórios,^{4,10,12,15,23} tratamento com esteróides^{4,10,11,12,13,23} e administração intratecal de corticóides⁸ ou de citostáticos.⁹ Nesses doentes, a PL pode ter sido um dos precipitantes de TVC, pelo mecanismo que aqui se documentou. Consequentemente, se um doente desenvolve uma TVC a seguir à realização de PL, devem ser investigados outros factores de risco que possam contribuir adicionalmente para a trombose venosa.

Não encontramos uma correlação entre a pressão de saída de LCR e as velocidades de fluxo do SR. Em parte, este facto pode dever-se à variação que existe na velocidade de fluxo neste seio dural, pelo que poderia ser necessário uma amostra maior de doentes para que essa correlação fosse demonstrada.

Apesar de não ser estatisticamente significativa, provavelmente pela pequena dimensão da amostra, encontramos uma correlação moderada entre a magnitude da redução da pressão intracraniana induzida pela PL e a diminuição da Vm do SR. Serão necessários outros estudos para esclarecer melhor a associação de algumas variáveis estudadas (por exemplo, pressão de saída do LCR, quantidade de LCR retirado, percentagem de redução de LCR e percentagem de redução de velocidades de fluxo venoso, velocidade de extracção do LCR).

Pretendeu-se demonstrar que o DTC melhora a compreensão de alguns mecanismos hemodinâmicos que podem estar envolvidos em algumas doenças cerebrais, como é o caso da TVC. Embora não tenham sido estudados neste trabalho doentes em que a PL tenha induzido TVC, documentou-se que a PL induz uma redução de velocidade de fluxo venoso. Na presença de outras situações e factores protrombóticos, a realização de uma PL, induzindo redução das velocidades venosas, poderá ser um factor precipitante para a ocorrência de TVC.

Outra situação em que este método poderá ser aplicado é para compreender alguns dos mecanismos subjacentes à cefaleia pós-PL. Esta complicação surge num considerável número de sujeitos submetido a esta intervenção, em alguns é incapacitante e mantém-se durante alguns dias após a sua realização. Será interessante verificar se existe alguma associação (causal ou não) entre a diminuição de pressão de saída de LCR induzida pela PL, da diminuição da velocidade de fluxo do SR, ou da sua persistência no tempo, e o aparecimento de cefaleia pós-PL. Se for estabelecida uma associação entre algum destes parâmetros, poderá ser possível prever o risco de se desenvolver cefaleia após PL.

Referências

1. Schou J, Scherb M. Postoperative sagittal sinus thrombosis after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1986;65:541-542.
2. Hubbert CH. Dural puncture headache suspected, cortical vein thrombosis diagnosed. *Anesth Analg* 1987;66:285.
3. Ravindran RS, Zandstra GC. Cerebral venous thrombosis versus postlumbar puncture headache. *Anesthesiology* 1989;71:478-479.
4. Wilder-Smith E, Kothbauer-Margreiter I, Lammle B, Sturzenegger M, Ozdoba C, Hauser SP. Dural puncture and activated protein C resistance : risk factors for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:351-356.
5. Borum SE, Naul LG, McLeskey CH. Postpartum dural venous sinus thrombosis after postdural puncture headache and epidural blood patch. *Anesthesiology* 1997;86:487-490.
6. Hartley RW, Jackson A, Cooke RS. Dural venous sinus thrombosis following myelography : demonstration by magnetic resonance imaging. *Br Radiol* 1992;65:1134-1136.
7. Brugelles H, Penisson-Besnier I, Pasco A, Ouilic P, Lejeune P, Mercier P. Cerebral venous thrombosis after myelography with iopamidol. *Neuroradiology* 1996;38:534-536.
8. Ergan M, Hansen von Bunau F, Courtheoux P, Viader F, Prouzeau S, Marcelli C. Cerebral venous thrombosis after an intrathecal glucocorticoid injection. *Rev Rhum Ed Engl* 1997;64:513-516.
9. Bienfait HP, Gijtenbeek JM, van den Bent, de Bruin HG, Voogt PJ, Pillay M. Cerebral venous and sinus thrombosis with cerebrospinal fluid circulation block after the first methotrexate administration by lumbar puncture. *Neuroradiology* 2002;44:929-932.
10. Albucher JF, Vuillemin-Azaïs C, Manelfe C, Clanet M, Guiraud-Chaumeil B, Chollet F. Cerebral thrombophlebitis in three patients with probable multiple sclerosis. Role of lumbar puncture or intravenous corticosteroid treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:298-303.
11. Aidi S, Chaunu MP, Biousse V, Bousser MG. Changing pattern of headache pointing to cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high-dose corticosteroids. *Headache* 1999;39:559-564.
12. Städler C, Vuadens P, Dewarrat A, Janzer R, Uske A, Bogousslavsky J. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and steroids in two patients with multiple sclerosis. *Rev Neur (Paris)* 2000;156:155-159.
13. Gunal DI, Afsar N, Tuncer N, Aktan S. A case of multiple sclerosis with cerebral venous thrombosis: the role of lumbar puncture and high-dose steroids. *Eur Neurol* 2002;47:57-58.
14. Mouraux A, Gille M, Dorban S, Peeters A. Cortical venous thrombosis after lumbar puncture. *J Neurol* 2002;249:1313-1315.
15. Vandenberghe N, Debouverie M, Anxionnat R, Clavelou P, Bouly S, Weber M. Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2003;10:63-66.
16. Benzon HT, Iqbal M, Tallman MS, Boehlke L, Russell EJ. Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with postdural puncture headache. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:64-77.

17. Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke* 1991;22:1148-1154.
18. Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem; in: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt: Staatsdruckerei, 1856.
19. Canhão P, Batista P, Ferro JM. Venous transcranial Doppler in acute dural sinus thrombosis. *J Neurol* 1998;245:276-279
20. Schoser BG, Riemenschneider N, Hansen HC. The impact of raised intracranial pressure on cerebral venous hemodynamics: a prospective venous transcranial Doppler ultrasonography study. *J Neurosurg* 1999;91(5):744-749.
21. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1993;353:1167-1173.
22. Phillips MD. Interrelated risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1749-1751.
23. Milhaud D, Heroum C, Charif M, Saulnier P, Pages M, Blard JM. Dural puncture and corticotherapy as risks factors for cerebral venous sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2000;7:123-124.

CAPÍTULO 8.

Terapêutica da trombose venosa cerebral

A terapêutica da trombose venosa cerebral (TVC) compreende: 1) tratamento etiológico para corrigir as condições associadas e predisponentes à TVC; 2) terapêutica antitrombótica; 3) terapêutica sintomática, dirigida para redução da hipertensão intracraniana, tratamento de cefaleias ou convulsões.¹

Os objectivos da terapêutica antitrombótica são: recanalizar veias ou seios durais ocluídos, prevenir a propagação do trombo, prevenir embolia pulmonar, tratar estados protrombóticos para prevenir recorrência TVC e de trombozes venosas noutras localizações.¹⁻⁴

A eficácia da terapêutica anticoagulante na fase aguda da TVC foi testada em dois ensaios aleatorizados controlados.^{5,6} O primeiro, publicado em 1995, comparou o efeito da heparina endovenosa com placebo.⁵ Este ensaio foi interrompido prematuramente, após inclusão de 20 doentes (10 heparina, 10 placebo) porque se encontrou um efeito estatístico significativo: no grupo placebo, 3 doentes morreram, 6 sobreviveram com défices ligeiros e um recuperou completamente. Do grupo de doentes tratados com heparina, 2 doentes apresentaram défices ligeiros e 8 recuperaram completamente. Este ensaio mostrou um claro benefício para os doentes tratados com heparina. No entanto, a interpretação dos seus resultados é controversa: 1) foi utilizada uma escala de gravidade não validada nos doentes com TVC; 2) a análise deste ensaio com a metodologia Cochrane produz uma diferença estatisticamente não significativa; 3) foi incluído um pequeno número de doentes.⁷

O segundo ensaio, publicado em 1999, comparou a eficácia de uma heparina de baixo peso molecular (a nadroparina) subcutânea em doses terapêuticas versus placebo.⁶ Participaram principalmente centros holandeses e foram incluídos 60 doentes (30 em cada grupo). A avaliação efectuada 12 semanas depois da inclusão mostrou maior percentagem de morte ou dependência no grupo de placebo comparado com o grupo tratado com nadroparina (6/29 (21%) versus 4/30 (13%), $P = 0.51$), embora esta diferença não fosse estatisticamente significativa. Este ensaio apresenta também limitações: 1) pequena dimensão da amostra, 2) inclusão de casos mais graves do que habitual por exclusão de doentes que necessitaram de punções lombares para redução de pressão intracraniana, 3) maior número de doentes com enfartes no grupo de tratamento com nadroparina subcutânea e maior número de doentes com quadro de hipertensão intracraniana isolada nos doentes do grupo de placebo.

Uma meta-análise dos dois ensaios mostrou uma tendência não significativa de redução do risco relativo de morte ou dependência nos doentes tratados com anticoagulante versus placebo (risco relativo de 0.46, IC 95% 0.16 a 1.31).⁷ No grupo placebo ocorreram dois casos de embolia pulmonar.

Estes ensaios confirmam a segurança dos anticoagulantes na TVC: não foram detectadas novas hemorragias intracraniana nos doentes tratados com heparina, e houve apenas um caso de hemorragia major extracraniana.

Foram efectuados outros dois ensaios comparando heparina com placebo,^{8,9} não incluídos nesta meta-análise porque o diagnóstico de TVC foi estabelecido por tomografia axial computadorizada e a informação estava disponível sob a forma de resumo. Estes ensaios decorreram na Índia, e incluíram 57⁸ e 40 doentes.⁹ Em ambos, os doentes tratados com heparina tiveram melhor prognóstico: 15% versus 40% de mortalidade, no ensaio de Maiti,⁸ recuperação em todos os doentes tratados com heparina contrastando com 2 mortes e uma hemiparésia residual no grupo de placebo, no ensaio de Nagaraja⁹ (diferença não estatisticamente significativa).

Estudos de séries prospectivas de TVC confirmam a segurança da anticoagulação, revelando um risco baixo de hemorragia intracraniana (inferior a 5%) e sistémica (inferior a 2%). Mostraram ainda que a ocorrência de hemorragias não influencia o prognóstico.¹⁰⁻¹³

Na prática clínica real existe consenso no uso de anticoagulação na fase aguda da TVC. Mais de 80% dos doentes incluídos no ISCVT foram tratados com qualquer tipo de anticoagulante,¹⁴ e não existe actualmente o receio de administrar anticoagulantes mesmo na presença de lesões cerebrais hemorrágicas.¹

Ao contrário do consenso que existe na administração de anticoagulantes na fase aguda da TVC, existe controvérsia em relação a dois tipos de intervenção terapêutica: 1) terapêutica trombolítica, para recanalizar as veias e seios durais ocluídos; 2) o uso de corticóides, para reduzir a pressão intracraniana. Estes dois temas serão desenvolvidos neste Capítulo.

Referências

1. Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, Stam J. EFNS Guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13:553-559
2. Benamer HT, Bone I, Cerebral venous thrombosis: anticoagulants or thrombolytic therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2000)69:427-30.
3. Bousser MG, Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* (1999)30:481-3.
4. Diaz JM, Schiffman JS, Urban ES, Maccario M (1992). Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndrome rediscovered, *Acta Neurol Scand* 86:390–396.
5. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W et al, Heparin treatment in sinus venous thrombosis, *Lancet* (1991)338:597-600.
6. de Bruijn SF, Stam J, Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis, *Stroke* (1999)30:484-8.
7. Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G, Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2002)4:CD002005. Review.
8. Nagaraja D, Rao BSS, Taly AB, Randomized controlled trial of heparin in puerperal cerebral venous/sinus thrombosis, *Nimhans Journal* (1995)13:111-5.
9. Maiti B, Chakrabarti I, Study on cerebral venous thrombosis with special reference to efficacy of heparin, *J Neurol Sciences* (1997)150(suppl.):s147.
10. Bousser MG, Chiras J, Bories J et al, Cerebral venous thrombosis-a review of 38 cases, *Stroke* (1985) 16:199-213.
11. Ferro JM, Correia M, Pontes C et al for the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaboration Study Group (VENOPORT), Cerebral Venous Thrombosis in Portugal 1980–98, *Cerebrovasc Dis* (2001)11:177–82.
12. Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M et al, Heparin treatment in acute cerebral sinus venous thrombosis: a retrospective clinical and MR analysis of 42 cases, *Cerebrovasc Dis* (1998)8:331-7.
13. Wingerchuk DM, Wijidicks EF, Fulgham JR, Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: factors affecting the initiation and safety of anticoagulation, *Cerebrovasc Dis* (1998)8:25–30.
14. Ferro JM, Canhãõ P, Stam J, et al and the ISCVT Investigators, Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), *Stroke* (2004)35:664-70.

8.1. Uso de trombolíticos na trombose venosa cerebral: revisão sistemática



Parte dos dados deste capítulo são extraídos da publicação:

Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. Cerebrovasc Dis 2003; 15:159.

Resumo

Introdução

O uso de trombolíticos é frequentemente apontado como uma intervenção útil em doentes com trombose venosa cerebral (TVC) que deterioram apesar de terapêutica anticoagulante. O objectivo desta revisão foi colectar toda a experiência em relação ao seu uso, para avaliar a sua eficácia e segurança.

Método

Efectuou-se uma pesquisa na MEDLINE desde 1966 até Julho de 2001, verificaram-se as listas de referências dos estudos encontrados, e pesquisaram-se manualmente volumes de 11 revistas da área científica. Os dados foram registados numa folha de registo estandardizada. Calcularam-se as proporções e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para as medidas de prognóstico e complicações dos trombolíticos. Estratificaram-se os casos de acordo com variáveis que podem influenciar o prognóstico, e compararam-se os subgrupos usando razão de proporções (odds ratio (OR)) e IC 95%.

Resultados

Não se encontrou nenhum ensaio clínico aleatorizado. Incluíram-se 72 estudos (169 doentes). O trombolítico mais frequentemente administrado foi a urokinase (76%). Na maioria dos casos (88%), o trombolítico foi administrado localmente no seio dural ocluído. Na altura da alta, 10 doentes (7%, IC 95% 3-12%) estavam dependentes e 9 (5%, IC 95% 2-9%) faleceram. Em 17% dos casos ocorreu hemorragia intracraniana, em 5% associada a deterioração clínica. Em 21% dos doentes foram descritas hemorragias extracranianas, mas apenas em 2% foi necessário proceder a transfusões de sangue.

Conclusões

Os trombolíticos pareceram ser seguros na TVC, mas os dados publicados não permitem avaliar a sua eficácia. Podem existir enviesamentos nesta revisão e o benefício encontrado não pode ser generalizado. É necessário realizar um ensaio clínico aleatorizado multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança dos trombolíticos em doentes com TVC em risco de ter mau prognóstico.

Abstract

Background and Purpose

The use of thrombolytics is frequently mentioned in patients with cerebral venous or dural sinus thrombosis (CVT) who deteriorate despite anticoagulant therapy. The aim of this review was to collect all the published information about their use in CVDST, to assess their efficacy and safety.

Method

To find cases of CVT treated with thrombolytics, we performed a MEDLINE search from 1966 to July 2001, checked all reference lists of studies found and hand searched volumes of 11 journals. Data was extracted by means of a standardised data extraction form. Proportions and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for outcomes and complications of thrombolytics. Cases were stratified according to variables that may influence the outcome and subgroups were compared by odds ratios and 95% CI.

Results

No randomized clinical trial (RCT) was found. Seventy-two studies (169 patients) were included. Urokinase was the thrombolytic most frequently administered (76%). In the majority of cases the thrombolytic was locally infused in the occluded sinus (88%). At discharge, 10 cases (7%, 95%CI 3-12%) were dependent and 9 cases (5%, 95%CI 2-9%) died. Intracranial hemorrhages occurred in 17% of cases. In 5% they were associated with clinical deterioration. Extra-cranial hemorrhages occurred in 21% but only 2% required blood transfusion.

Conclusions

Thrombolytics appeared to be reasonably safe in CVT, but its efficacy cannot be assessed from the published data. Some bias limit extrapolation of the results to other CVT cases. A randomized multicentre international controlled trial is warranted to assess effectiveness and safety of local thrombolytics in cases of CVDST with poor prognosis.

Introdução

Existe considerável incerteza em relação ao melhor tratamento da trombose venosa cerebral (TVC), para isso contribuindo a enorme diversidade da sua apresentação clínica e prognóstico. A maioria dos doentes tem um curso clínico benigno, mas um pequeno número está em coma desde o princípio ou sofre deterioração durante o curso da doença. Em diferentes séries de casos a fatalidade aguda variou entre 6 e 38%,¹ e atingiu 4,3% nos doentes incluídos no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” ISCVT.²

Algumas séries de casos e dois ensaios aleatorizados sugeriram que a anticoagulação é útil e segura na fase aguda da TVC.^{3,4} Uma meta-análise desses ensaios mostrou um pequeno benefício da anticoagulação sobre o placebo, apesar de não ser estatisticamente significativa.³

Apesar da terapêutica com anticoagulação e de medidas médicas ou cirúrgicas para reduzir a pressão intracraniana, alguns doentes continuam a deteriorar, o que levou alguns clínicos a utilizar trombolíticos para recanalizar os seios durais ocluídos. Foram publicados vários casos e séries de casos, sugerindo que os trombolíticos podem ser úteis e seguros. Com o objectivo de analisar a efectividade e segurança da terapêutica com trombolíticos na TVC, realizou-se uma revisão sistemática da literatura para colectar toda informação disponível em relação à utilização de trombólise na TVC.

Métodos

Estratégia de pesquisa

Efectuou-se uma pesquisa na MEDLINE (1966- Julho de 2001) usando as seguintes palavras chave: “cerebral veins, dural sinus, cranial sinus, venous thrombosis, sinus thrombosis, thrombolysis, thrombolytics, fibrinolytics, fibrinolysis, urokinase, rtPA, alteplase”. Em cada estudo identificado, verificou-se a lista de referências para encontrar estudos adicionais, continuando esta verificação até não se encontrarem mais estudos. Pesquisaram-se manualmente várias revistas da área clínica neurológica “Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry”, “Stroke”, “Cerebrovascular Diseases”, “Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases”, “European Journal of Neurology”, “Acta Neurochirurgica”, “Revue Neurologique”, “Surgical Neurology”, “Journal of Neurosurgery”, “Neurosurgery”, “Neuroradiology”, para os períodos entre Janeiro de 1995 e Julho de 2001. Pesquisou-se na “Cochrane Library” a existência de ensaios aleatorizados na TVC.

Eligibilidade

Os artigos foram incluídos se preencheram os seguintes critérios: 1) TVC confirmada por angiografia ou ressonância magnética (RM) cerebral; 2) tratamento efectuado com trombólise; 3) informação disponível em relação ao prognóstico neurológico (pelo menos morte), na altura da alta ou no seguimento. Estudos japoneses foram incluídos desde que o resumo, em língua inglesa, tivesse informação suficiente para preencher os critérios de inclusão. Artigos em idiomas diferentes de inglês, francês, espanhol e português, excluindo japonês, foram traduzidos para inglês. Casos clínicos publicados sob a forma de resumo foram excluídos.

Qualidade dos estudos

Os estudos foram classificados de acordo o nível de evidência.⁵

Extracção de dados

Registaram-se os seguintes dados:

- 1) Características de base: idade, condição clínica antes do tratamento trombolítico, hemorragia na TAC ou RM, localização da trombose venosa. Os sintomas ou sinais foram agrupados em quatro formas de apresentação clínica:¹ a) síndrome de hipertensão intracraniana isolada (qualquer combinação de cefaleias, vômitos ou papiledema, com ou sem parésia do VI nervo craniano, sem outros sintomas ou sinais focais); b) Síndrome focal (defeito unifocal e ou convulsão, com ou sem hipertensão intracraniana); c) encefalopatia (defeitos multifocais e ou convulsões, abulia, delirium, sonolência, letargia, com ou sem hipertensão intracraniana); d) coma.
- 2) Características do tratamento: tempo entre o início dos sintomas e o tratamento trombolítico, via de administração (sistémica, se administrada em veia periférica; local, se administrada localmente no trombo através de cateterização selectiva ou através de craniectomia; outra), agente trombolítico, dose, duração do tratamento trombolítico, uso de heparina, interrupção mecânica do trombo (catéter reolítico, angioplastia).
- 3) Resultados do tratamento: a) morte e prognóstico funcional na alta e no seguimento; b) hemorragias intracranianas assintomáticas e sintomáticas (quando associadas a deterioração neurológica depois do tratamento trombolítico); c) hemorragias extracranianas (consideradas graves se houve necessidade de transfusão, intervenção cirúrgica, ou se causaram morte ou incapacidade permanente); d) outras complicações; e) recanalização; f) duração do internamento hospitalar.

Categorizou-se o prognóstico funcional utilizando a escala modificada de Rankin (mR). Considerou-se existir recuperação completa se mR 0 ou 1, recuperação parcial mas

independência se mR 2, dependência se mR 3-5. Os casos descritos como tendo um “prognóstico excelente” ou com exame neurológico normal foram considerados como recuperação completa; aqueles com “bom prognóstico” como Rankin 2.

Os dados para a classificação nos síndromas clínicos e prognóstico funcional foram extraídos de forma independente por dois investigadores (P.C e F.F). Em caso de desacordo, ambos reveram o artigo para chegar a consenso.

Análise dos dados

Calcularam-se as proporções e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para avaliar os resultados do tratamento nos seguintes grupos:

- a) grupo total dos doentes
- b) casos tratados com trombólise local
- c) casos tratados com trombolíticos sistémicos

Estratificação e análise de subgrupos

Considerou-se que algumas variáveis podem influenciar o prognóstico dos doentes com TVC submetidos a terapêutica trombolítica. Por isso, usou-se a seguinte estratificação para analisar a fatalidade e prognóstico funcional na alta e complicações hemorrágicas:

- a) Síndrome clínico antes do tratamento trombolítico
- b) Início do tratamento: até 7 dias após o início dos sintomas, depois de 7 dias.
- c) Existência de lesões cerebrais hemorrágicas na TAC ou RM cerebral antes do tratamento trombolítico.
- d) Duração do tratamento trombolítico local: <24 ou >24 horas.
- e) Agente trombolítico: uroquinase vs rtPA.
- f) Experiência do centro com trombólise na TVC: séries com ≥ 5 casos vs séries com <5 casos.

Para comparação de grupos calculou-se a razão de proporções (odds ratio (OR)) e respectivo IC 95%. Para variáveis contínuas utilizou-se o teste *t de Student*.

Resultados

Características dos estudos

Não se identificaram ensaios aleatorizados, nem estudos de tipo caso-controlo. Todas as publicações foram relatos de casos ou de séries de casos. Toda a evidência disponível em relação a esta intervenção foi classificada na classe IV.⁵

Encontraram-se 83 estudos, incluindo 228 casos. Não se incluíram casos repetidos ou resumos subsequentemente publicados em artigos. Procuraram-se casos coincidentes

descritos em artigos ou revistas diferentes pelos mesmos autores. Em caso de dúvida, contactaram-se os investigadores. Excluíram-se casos clínicos que foram incluídos posteriormente em séries de casos ou em diferentes publicações.

Excluíram-se os seguintes casos: 40 casos publicados apenas em forma de resumo; 16 casos provenientes de publicações repetidas ou englobados em séries de casos; 1 caso diagnosticado por TAC, 1 caso sem informação de prognóstico, e outro com oclusão bilateral da jugular mas sem oclusão de veias ou seios duros intracranianos.

Foram incluídos 72 estudos,⁶⁻⁷⁷ totalizando 169 doentes. Em 10 estudos existiram 5 ou mais doentes (total, 89 doentes). A maior série teve 18 doentes tratados com trombolítico.⁷¹ Quarenta e oito estudos foram casos clínicos isolados.

Cinco publicações japonesas tiveram informação detalhada no resumo para serem incluídas,^{6,7,9,61,69} e outro resumo foi subsequentemente publicado como um artigo de revisão.⁶³

Características de base (Quadro 1)

A idade média dos doentes foi 34.4 ± 16.9 anos (variando entre recém-nascido e 75 anos). Em 27 casos não existiu informação sobre o género dos doentes, 52 doentes pertenceram ao género masculino (37%), 90 ao feminino (63%).

Quadro 1. Características dos doentes com trombose venosa cerebral tratados com trombólise

	Trombólise N = 146 n (%)	local IC 95%	Trombólise N = 16 n (%)	sistémica IC 95%
Síndrome clínico	(n = 134)**		(n = 16)	
HII*	18 (13)	7-20	4 (25)	1-50
Focal	9 (7)	2-11	1 (6)	0-21
Encefalopatia	64 (48)	39-57	9 (56)	29-84
Coma	43 (32)	24-40	2 (13)	0-32
Hemorragia TAC/RM	(n = 120)**		(n = 5)	
	39 (33)	24-41	2 (40)	0-93
Oclusão seios duros	(n = 131)**		(n = 16)	
1	48 (37)	28-45	8 (50)	22-78
2	42 (32)	24-40	6 (38)	11-64
>2	41 (31)	23-40	2 (13)	0-32
Trombose sistema venoso profundo	(n = 134)**		(n = 16)	
	41 (31)	22-39	3 (23)	0-50

*HII, síndrome de hipertensão intracraniana isolada. **Entre () está o número total de casos com informação disponível

Os doentes tiveram, de uma forma geral, uma condição clínica grave, encontrando-se uma elevada percentagem (78%) com encefalopatia ou coma na altura do tratamento. Apenas 15% apresentou o síndrome de hipertensão intracraniana isolada. Quarenta e quatro dos 132 casos (33%) teve lesão hemorrágica cerebral na TAC ou RM antes da terapêutica trombolítica. Não se encontraram diferenças relativamente à condição clínica e presença de lesões hemorrágicas na TAC ou RM cerebral entre os casos tratados com trombólise local ou sistémica.

Características do tratamento

Cento e vinte e sete doentes (75%) foram tratados com uroquinase, 37 doentes (22%) com rtPA, 2 doentes com estreptoquinase. Dois doentes receberam mais do que um tipo de trombolítico.^{38,54} Num doente, o agente trombolítico não foi especificado.²⁴ Os casos tratados com mais de um tipo de trombolítico não foram incluídos na análise em que se avaliou o efeito do tipo de trombolítico.

O fármaco foi administrado localmente nos seios durais em 146 casos (88%), em veia periférica (trombólise sistémica) em 16 casos (10%). Um doente recebeu administração do trombolítico por via local e endovenosa sistémica.⁶⁹ Num doente, o fármaco foi infundido selectivamente no sistema arterial, e noutro sequencialmente nos sistemas arterial e venoso cerebral.¹⁶ A via de administração não foi descrita em dois casos.^{6,52} Para a análise das características dos doentes e prognóstico funcional de acordo com a via de administração, apenas se incluíram os doentes em que o fármaco foi administrado por uma única forma (local ou sistémica).

As doses totais, doses de bólus ou de infusão foram descritas na maior parte das publicações. A dose média de administração local da urokinase foi $2.292\ 448\ \text{IU} \pm 2.269\ 174\ \text{UI}$, com doses totais variando entre 12 000 UI (recém nascido) e 13.790 000 UI; a dose média de rtPA local foi $78.4\ \text{mg} \pm 64.7\ \text{mg}$, variando entre 8 and 300 mg.

A duração administração da terapêutica local foi mencionada em 110 doentes. A duração média foi 41 ± 49 horas, variando entre menos do que uma hora e 244 horas. Sessenta e seis casos (56%) receberam uma administração única ou vários bólus, ou infusão com duração inferior a 24 h. Quarenta e oito casos (44%) receberam administrações repetidas ou infusão com duração superior a 24 h.

Cento e quarenta e três dos 148 casos foram anticoagulados (97%).

Quinze doentes foram simultaneamente submetidos a trombectomia ou disrupção mecânica do trombo.

Resultados do tratamento (Quadro 2)

a) Morte e dependência

Na altura da alta, a maior parte dos doentes (86%) ficou independente. Nove doentes faleceram (5%, IC 95% 2-9%) e 10 ficaram dependentes (7%, IC 95% 3-12%). Não se encontraram diferenças no prognóstico funcional, morte ou combinação morte e dependência, de acordo com as vias de administração da trombólise.

A duração do seguimento variou entre 10 dias e 37 meses (média 8.4 ± 8.9 meses), nos 93 doentes com informação do seguimento. Três doentes (3%, IC 95% 0 a 7%) permaneceram dependentes. Não foram reportadas mais mortes.

b) Hemorragia intracraniana

Em 18 casos (17%, IC 95% 9-24%) foi reportada ocorrência de hemorragia intracraniana após a terapêutica trombolítica, associada a deterioração clínica em 5 (5%, IC 95% 0-9%). A proporção de hemorragias associada com deterioração clínica não foi influenciada pela via de administração.

c) Hemorragia extracraniana

Foram reportadas 23 hemorragias extracranianas (21%, IC 95% 13-29%). Os locais das hemorragias foram: locais de punções, sobretudo na região inguinal, retroperitoneal (3 casos), urinária (3 casos), pélvica (1 caso), parede torácica (1 caso), gastro-intestinal (1 caso). Em dois casos foi necessária proceder a transfusão de sangue (1%). Em 8 casos (7%) o tratamento trombolítico foi interrompido.

d) Outras complicações

Três doentes (2%) tratados com trombólise local e anticoagulados tiveram embolismo pulmonar. Sete doentes (4%) tiveram infecções: pneumonia (3), bacteriemia (1), urinária (2) e abscesso da região inguinal (1). Formou-se um pseudoaneurisma na região inguinal em 2 doentes. Durante o procedimento de trombólise local, 3 doentes referiram cefaleia muito intensa. Em 4 casos ocorreu hipofibrinogénemia.

e) Recanalização

Na maioria dos doentes obteve-se recanalização parcial ou completa após o tratamento trombolítico. A ausência de recanalização foi mais frequente no tratamento por via sistémica do que por via local (OR=8.9, IC 95% 2.4-33.8).

f) Duração do internamento hospitalar

Em 53 casos existiu informação sobre a duração do internamento hospitalar. A duração média do internamento foi de 17 ± 12 dias (variando entre 1 e 60 dias). Não foi diferente nos doentes tratados com terapêutica sistémica ou local ($p=0.1$).

Quadro 2. Resultados da trombólise na trombose venosa cerebral

	Trombólise local		Trombose sistémica	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Rankin na alta	(n = 118)*		(n = 15)*	
0-1	65 (55)	46-64	12 (80)	56-100
2	35 (30)	21-38	2 (13)	0-34
3-5	10 (8)	3-14	0	
Morte no hospital	(n = 146)*		(n = 16)*	
	8 (5)	1-10	1 (6)	0-21
Rankin no seguimento	(n = 81)*		(n = 10)*	
0-1	64 (79)	70-88	9 (90)	66-100
2	14 (17)	8-26	1 (10)	0-34
3-5	3 (4)	0-8	0	
Morte no final do seguimento**	(n = 89)*		(n = 11)*	
	8 (9)	2-15	1 (9)	0-31
Hemorragia intracraniana	(n = 97)*		(n = 9)*	
Sem complicações	16 (16)	9-24	1 (11)	0-37
Transusão	4 (4)	0-9		
Interrupção tratamento	5 (5)	0-10		
Sem informação	3 (3)	0-7		
	6 (6)	1-11	1 (11)	0-37
Hemorragia extracraniana	(n = 97)*		(n = 9)*	
Sem complicações	19 (20)	11-28	4 (44)	6-82
Transusão	10 (10)	4-17	2 (22)	0-55
Interrupção tratamento	2 (2)	0-5		
Sem informação	6 (6)	1-11	2 (22)	0-55
	1 (1)	0-4		
Recanalização	(n = 132)*		(n = 15)*	
Completa	64 (48)	40-57	6 (40)	12-68
Parcial	61 (46)	37-55	4 (26)	1-52
Não	7 (5)	1-10	5 (33)	6-61

*Entre () está o número total de casos com informação sobre prognóstico disponível; ** nº cumulativo de mortes na fase aguda e seguimento.

Análise de subgrupos (Quadro 3)

a) Síndrome clínico

O risco de morte (OR=8.1, IC 95% 1.6-90) e de combinação morte/ dependência (OR=6.5, IC 95% 2-21.5) foi significativamente superior nos doentes em coma do que em doentes

com outra forma de apresentação clínica. A recuperação funcional completa foi mais frequentemente atingida nos doentes com outra apresentação clínica diferente de coma (OR=5.9, IC 95% 2.6-13.5). Um doente com síndrome de hipertensão intracraniana isolada faleceu devido a embolismo pulmonar.

b) Início do tratamento

Os doentes tratados nos primeiros 7 dias desde o início dos sintomas tiveram mais frequentemente recuperação completa (OR=3.1, IC 95% 1.4-7.1). Não se encontraram diferenças nas proporções dos doentes que faleceram ou ficaram dependentes, nem no grau de recanalização entre os dois subgrupos de doentes tratados (<7 ou > 7 dias desde o início dos sintomas).

c) Hemorragia cerebral na TAC ou RM

Os doentes com hemorragia na TAC ou RM cerebral antes do início do tratamento trombolítico tiveram pior prognóstico “morte/dependência” comparativamente aos doentes sem hemorragia (OR=3.2, IC 95% 1.0-10.8). Isoladamente, a fatalidade não foi maior nos doentes com hemorragia. Os doentes sem hemorragia tiveram com mais frequência recuperação completa (OR=3.5, IC 95% 1.5-8.0). Os doentes com hemorragia cerebral na TAC ou RM não tiveram, de forma significativa, mais complicações hemorrágicas com o tratamento trombolítico.

d) Duração do tratamento

Não se encontraram diferenças nos principais resultados (morte, morte/dependência, recuperação completa, complicações hemorrágicas graves ou grau de recanalização) consoante a duração do tratamento.

e) Agente trombolítico

A recuperação completa foi mais frequente no grupo de doentes tratado com uroquinase (OR=2.4, IC 95% 1.0-5.8). A frequência de complicações hemorrágicas foi semelhante nos subgrupos de doentes, embora as hemorragias graves tenham sido mais frequentes nos doentes tratados com rtPA (OR=5.9, IC 95% 1.1-32.3). Não se encontraram diferenças nas proporções de morte, combinação morte/dependência, e grau de recanalização nos subgrupos de doentes tratados com rtPA ou urokinase.

f) Experiência dos centros com trombólise na TVC

A situação clínica antes da trombólise foi mais benigna nos centros com maior experiência em trombólise (menos doentes em coma). A fatalidade, prognóstico funcional e complicações hemorrágicas não diferiram de forma significativa com a experiência dos centros. A obtenção de recanalização completa foi mais frequente nos

centros com maior experiência com trombólise do que nos centros com menor experiência (OR=3.7, IC 95% 2.0-6.6).

Quadro 3. Prognóstico em subgrupos de doentes com trombose venosa cerebral tratados com trombólise

	Recuperação completa		Dependência		Morte	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Síndrome clínico						
HI isolada* (17/ 23)	14 (82)	61-100	0	0	1 (4)	0-15
Focal (6/ 11)	5 (83)	45-100	0	0	0	0
Encefalopatia (67/76)	47 (70)	58-82	4 (6)	0-12	1 (1)	0-5
Coma (38/ 46)	12 (32)	15-48	5 (13)	1-25	6 (13)	2-24
Início trombólise						
<7 dias (66/ 77)	45 (68)	56-80	7 (11)	2-19	1 (1)	0-5
>7 dias (37/53)	15 (41)	23-58	3 (10)	0-22	3 (6)	0-13
Hemorragia TAC/RM						
Sim (38/44)	16 (42)	25-59	6 (16)	3-29	3 (7)	0-15
Não (68/88)	49 (72)	61-83	3 (4)	0-10	3 (3)	0-8
Duração tratamento						
< 24 h (53/ 66)	33 (62)	48-76	6 (11)	2-21	1 (2)	0-5
>24 h (45/ 58)	31 (69)	54-84	3 (7)	0-15	3 (5)	0-12
Fármaco						
Uroquinase(108/127)	68 (63)	53-73	6 (6)	1-10	5 (4)	0-7
rtPA (27 /37)	11 (41)	20-61	3 (11)	0-25	3 (8)	0-19
Experiência centro						
<5 casos (65/ 77)	37 (57)	44-70	7 (11)	2-20	3 (4)	0-9
>5 casos (74/ 91)	44 (59)	48-71	3 (4)	0-9	6 (7)	1-12

*HI, hipertensão intracraniana. Na primeira coluna, entre () (nº de casos com informação prognóstica funcional / nº de casos com informação sobre fatalidade)

Discussão

Esta revisão reuniu um número elevado de doentes com TVC tratados com trombólise. Não se identificou nenhum ensaio clínico aleatorizado controlado. Os casos incluídos apresentaram uma situação clínica mais grave do que a descrita em séries prospectivas de casos de TVC.² Uma percentagem elevada dos doentes encontrou-se em coma ou com encefalopatia, e poucos doentes tiveram o síndrome de hipertensão intracraniana isolado.

Na maior parte dos casos, a administração do tratamento trombolítico foi local, nos seios durais ocluídos. O trombolítico mais utilizado foi a uroquinase, verificando-se enorme

variabilidade nas doses infundidas. O prognóstico dos doentes foi bom (5% de fatalidade) sobreponível ao prognóstico descrito em séries prospectivas de doentes em condições clínicas habitualmente menos graves.² O tratamento com trombolíticos foi seguro, com poucas complicações hemorrágicas graves.

Os resultados desta revisão devem ser interpretados e utilizados criticamente, porque podem não reflectir o efeito da trombólise na população submetida a este tratamento. A principal limitação é a possibilidade de existência de viés de publicação: a submissão ou aceitação selectivas de estudos com bons resultados versus estudos com maus resultados pode subestimar as complicações e sobrestimar a eficácia. Outra limitação pode ser a não identificação de estudos negativos, por não serem tão citados. Para reduzir este viés, efectuou-se uma pesquisa alargada e incluíram-se outras revistas sem ser em Inglês. Por outro lado, pode acontecer também que existam casos que tenham sido tratados e não publicados, sobretudo em alguns centros em que a trombólise na TVC já seja uma terapêutica de “rotina”.

Outra limitação diz respeito à qualidade dos estudos: não são aleatorizados e não existe grupo de controlo (classe de evidência IV). Não existiu ocultação no tratamento ou na avaliação do seu efeito, o que pode ter conduzido a viés na avaliação dos resultados.

Os dados individuais relacionados com as características dos doentes, tratamento e avaliação de prognóstico não foram reportados de forma sistemática. Para ultrapassar este problema, colectou-se toda a evidência disponível e extraiu-se toda a informação, incluindo dados individuais. Dois neurologistas classificaram a situação clínica e o prognóstico funcional.

Alguns dos problemas da revisão são inerentes à heterogeneidade dos casos incluídos. Os critérios para a administração do trombolítico, tipo, dose e via de administração não foram uniformes para todos os doentes, tornando difícil estabelecer comparações entre os resultados. Para contornar alguns destes possíveis factores confundidores, analisaram-se subgrupos de doentes de acordo com variáveis que possam ter influência no prognóstico.

Um factor confundidor na avaliação do efeito dos trombolíticos é a acção de outras medidas terapêuticas, que elas próprias possam afectar o prognóstico. São exemplos a disrupção mecânica do trombo, indução de coma barbitúrico, hiperventilação, craniectomia e drenagem ventricular. É possível que essas intervenções tivessem contribuído de forma positiva para o prognóstico, que se pode estar a atribuir apenas ao efeito do trombolítico.

Apenas 5% dos doentes tratados com trombólise faleceu, o que é uma percentagem bastante pequena atendendo à gravidade clínica dos casos pré-tratamento. Estes resultados podem indicar que os trombolíticos podem reduzir a fatalidade em doentes em estado crítico, não só os casos em coma (morte, 13%), como também casos com o quadro de encefalopatia (morte, 1%).

Os resultados desta revisão provavelmente não reflectem os resultados do uso actual da trombólise na TVC. No decurso dos últimos anos houve avanços técnicos e aumento da experiência no tratamento da TVC por trombólise. É possível que estes factores concorram para que o efeito dos trombolíticos, caso exista, seja maior do que anteriormente detectado.

Após a realização desta revisão sistemática, foram publicados resultados de terapêutica trombolítica em outros casos isolados, e um estudo de comparação retrospectiva entre o efeito da trombólise local versus anticoagulação sistémica.⁷⁸ Mais uma vez, esses estudos demonstraram bons resultados com a trombólise, embora não melhorando o nível de evidência obtido com a presente revisão sistemática.

Em contrapartida, esta experiência benéfica da trombólise local não foi replicada pelos dados de duas séries recentes. No estudo prospectivo de observação “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” ISCVT,² entre 1998 e 2001 foram tratados 13 doentes com trombólise local: 5 (38,5%) faleceram ou permaneceram dependentes seis meses após a TVC. Noutra série prospectiva, Holandesa, 20 doentes com TVC foram tratados com trombólise local, com maus resultados em 40% dos casos: 6 doentes faleceram e 2 ficaram dependentes.⁷⁹ A trombólise local não foi útil em doentes com grandes enfartes ou sinais de herniação.

Em conclusão, não existe evidência que suporte o uso de trombolíticos por rotina na TVC. A revisão sistemática da literatura mostrou que existe experiência com o uso desta intervenção terapêutica. Os resultados benéficos da trombólise mostrados nesta revisão podem não ser reproduzidos na prática clínica.^{78,79}

Esta revisão sugeriu várias incertezas, com implicações para a investigação:

- 1) Escolha do fármaco e via de administração - Não é claro qual é o fármaco trombolítico preferível, uroquinase ou rtPA. A contribuição da disrupção mecânica do trombo concomitante necessita de ser avaliada, nomeadamente na redução da dose de trombolítico.
- 2) É necessário realizar um ensaio clínico aleatorizado para avaliar a eficácia e segurança da trombólise local. Esta revisão sugere que não só doentes em coma, mas também com encefalopatia poderão ser a população alvo desse ensaio.
- 3) A identificação dos factores de prognóstico nas séries prospectivas de TVC como o ISCVT, pode contribuir para definir e estratificar a população alvo para o ensaio clínico.²

4) O alívio da hipertensão intracraniana pode, em alguns casos, ser mais importante do que a recanalização.

Em doenças raras é difícil, mas não impossível, efectuar ensaios clínicos. Se o tratamento com trombolítico for realizado em contexto de ensaio multicêntrico internacional, o recrutamento será mais rápido. Dado que os trombolíticos parecem ser relativamente seguros, até que esse ensaio possa começar, doentes com TVC e em estado clínico crítico, que não melhorem com as medidas médicas usuais, podem ser submetidos a trombólise local como tratamento experimental, em centros com experiência em terapêutica endovascular.

Referências

1. Bousser MG, Ross Russell R. Cerebral venous thrombosis, vol 1. Saunders, London. 1997
2. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664-670.
3. De Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Group. Randomised placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low molecular weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.
4. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Habertl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
5. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
6. Abumiya T, Echizenya K, Ihara T, Satou M. A case of venous thrombosis associated with medullary venous malformation. *No Shinkei Geka* 1992;20:451-455.
7. Akai T, Kuwayama N, Ogiichi T, Kurimoto M, Endo S, Takaku A. Leptomeningeal melanoma associated with straight sinus thrombosis- case report. *Neurol Med Chir (Tokio)* 1997;37:757-761.
8. Aoki N, Uchinuno H, Tanikawa T, Kagawa M, Takakura K. Superior sagittal sinus thrombosis treated with combined local thrombolytic and systemic anticoagulation therapy. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:332-335.
9. Aray T, Ohno K, Yoshino Y, Tanaka Y, Nariai T, Hirakawa K, Nemoto S. Dural arteriovenous fistula involving the superior sagittal and transverse-sigmoid sinus, treated by thrombolysis: case report. *No Shinkei Geka* 1997;25:621-626.
10. Baker MD, Opatowksy MJ, Wilson J, Steven S, Glazier S, Morris P. Rheolytic catheter and thrombolysis of dural venous sinus thrombosis. A case series. *Neurosurgery* 2001;48:487-493.
11. Barnwell SL, Nesbit GM, Clark WM. Local thrombolytic therapy for cerebrovascular disease: Current Oregon Health Sciences University experience (July 1991 through April 1995). *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:785-825.
12. Buccino G, Scoditti U, Pini M, Menozzi R, Piazza P, Zuccoli P, Mancina D: Loco-regional thrombolysis in the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: report of two cases. *Acta Neurol Scand* 2001;103:59-63.
13. Camacho GDR, Orozco AL, Higuera AP, López MC, Al-Assir I, Ruiz-Moreno M: Moyamoya disease and sagittal sinus thrombosis in a child with Down's syndrome. *Pediatr Radiol* 2001;31:125-128.
14. Campbell RL. Thrombolysis for superior sagittal sinus thrombosis- invited commentaries. *J Vasc Interv Radiol* 1991;2:93-94.
15. Chaloupka JC, Mangla S, Huddle DC. Use of mechanical thrombolysis via microballoon percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of acute dural sinus thrombosis: case presentation and technical report. *Neurosurgery* 1999;45:650-656.
16. Chow K, Gobin P, Saver J, Kidwell C, Dong P, Viñuela F. Endovascular treatment of dural sinus thrombosis with rheolytic thrombectomy and intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2000;31:1420-1425.

17. D'Alise MD, Fichtel F, Horowitz M. Sagittal sinus thrombosis following minor head injury treated with continuous urokinase infusion. *Surg Neurol* 1998;49:430-435.
18. Debrun G. Endovascular treatment of traumatic dural sinus thrombosis: case report-Comments. *Neurosurgery* 1998;42:1167.
19. DiRocco C, Iannelli A, Leone G, Moschini M, Valori VM. Heparin-urokinase treatment in aseptic dural sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1981;38:431-435.
20. Dowd CF, Malek AM, Phatouros CC, Hemphill III JC. Application of a rheolytic thrombectomy device in the treatment of dural sinus thrombosis: a new technique. *AJNR* 1999;20:568-570.
21. Dzialo AF, Black-Schaffer RM: Cerebral venous thrombosis in young adults: 2 case reports. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:683-688.
22. Ekseth K, Boström S, Vegfors M. Reversibility of severe sagittal sinus thrombosis with open surgical thrombectomy combined with local infusion of tissue plasminogen activator: technical case report. *Neurosurgery* 1998;43:960-964.
23. Eskridge JM, Wessbecher FW. Thrombolysis for superior sagittal sinus thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 1991;2:89-93.
24. Evans MS, Naritoku DK, Couch JR, Ghobrial MW. Onset of neurologic deficits after treatment with dihydroergotamine in a patient with sagittal sinus thrombosis. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:177-184.
25. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999;30:489-494.
26. Gebara BM, Everett KO: Dural sinus thrombosis complicating hypernatremic dehydration in a breastfed neonate. *Clin Pediatr* 2001;40:45-48.
27. Gebara BM, Goetting MG, Wang A-M. Dural sinus thrombosis complicating subclavian vein catheterization: treatment with local thrombolysis. *Pediatrics* 1995;95:138-140.
28. Gerszten PC, Welch WC, Spearman MP, Jungreis CA, Redner RL. Isolated deep cerebral venous thrombosis treated by direct endovascular thrombolysis. *Surg Neurol* 1997;48:261-266.
29. Gettelfinger DM, Kokmen E. Superior sagittal sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1977;34:2-6.
30. Gomez CR, Misra VK, Terry JB, Tulyapronchote R, Campbell MS Emergency endovascular treatment of cerebral sinus thrombosis with a rheolytic catheter device. *J Neuroimaging* 2000;10:177-180.
31. Griesemer DA, Theodorou AA, Berg RA, Spera TD. Local fibrinolysis in cerebral venous thrombosis. *Pediatr Neurol* 1994;10:78-80.
32. Gurley MB, King TS, Tsay FY. Sigmoid sinus thrombosis associated with internal jugular venous occlusion: direct thrombolytic treatment. *J Endovasc Surg* 1996;3:306-314.
33. Higashida RT, Helmer E, Halbach VV, Hieshima GB. Direct thrombolytic therapy for superior sagittal thrombosis. *AJNR* 1989;10:S4-S6.
34. Holder CA, Bell A, Lundell AL, Ulmer JL, Glazier SS. Isolated straight sinus and deep cerebral venous thrombosis: successful treatment with local infusion of urokinase. *J Neurosurg* 1997;86:704-707.
35. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G, Greenlee R, Hise J, Kopitnik T, Batjer H, Rollins N, Samson D. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38:58-67.
36. Hourihane JM, Deloughery TG, Clark WM. Homozygous hereditary resistance to activated protein C presenting as cerebral venous thrombosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1997;6:370-372.

37. Kasner SE, Gurian JH, Grotta JC. Urokinase treatment of sagittal sinus thrombosis with venous hemorrhagic infarction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1998;7:421-425.
38. Kermode AG, Ives FJ, Taylor B, Carroll WM. Progressive dural venous sinus thrombosis treated with local streptokinase infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:107-108.
39. Khoo KBK, Long FL, Tuck RR, Allen RJ, Tymms KE. Cerebral venous sinus thrombosis associated with the primary antiphospholipid syndrome. Resolution with local thrombolytic therapy. *Med J Aust* 1995;162:30-32.
40. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase. *AJNR* 1997;18:639-645.
41. Kollar C, Parker G, Johnston I. Endovascular treatment of cranial venous sinus obstruction resulting in pseudotumor syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 2001;94:646-651.
42. Kourtopoulos H, Christie M, Rath B. Open thrombectomy combined with thrombolysis in massive intracranial sinus thrombosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;128:171-173.
43. Kuether TA, O'Neill O, Nesbit GM, Barnwell SL. Endovascular treatment of traumatic dural sinus thrombosis: case report. *Neurosurgery* 1998;42:1163-1166.
44. Majoie CB, van Delden OM, Sluzewski M, Nijssen P, Stam J, Reekers JA. Neuroradiologic intervention in two patients with cerebral sinus thrombosis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:1839-1844.
45. Manthous CA, Chen H. Case report: treatment of superior sagittal sinus thrombosis with urokinase. *Conn Med* 1992; 56:529-530.
46. Manzione J, Newman GC, Shapiro A, Santo-Ocampo R. Diffusion-and perfusion-weighted MR imaging of dural sinus thrombosis. *AJNR* 2000;21:68-73.
47. Medlock MD, Olivero WC, Hanigan WC, Wright RM, Winek SJ. Children with cerebral venous thrombosis diagnosed with magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 1992;31:870-876.
48. Nagai T, Tomizawa T, Tonooka N, Mita Y, Misumi S, Mori M. Diabetes mellitus with left transverse sinus thrombosis and right transverse sinus aplasia. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51:39-43.
49. Nagatomo Y, Yanaka K, Kamezaki T, Kobayashi E, Matsumura A, Nose T. Recovery from primary deep cerebral venous sinus thrombosis with recanalisation. *Neuroradiology* 1995;37:645-648.
50. Niwa J, Ohyama H, Matsumura S, Maeda Y, Shimizu T. Treatment of acute superior sagittal sinus thrombosis by t-PA infusion via venography- direct thrombolytic therapy in the acute phase. *Surg Neurol* 1998;49:425-429.
51. Novak Z, Coldwell DM, Brega KE. Selective infusion of urokinase and thrombectomy in the treatment of acute cerebral sinus thrombosis. *AJNR* 2000;21:143-145.
52. Ohata K, Haque M, Morino M, Nagai K, Nishio A, Nishijima Y, Hakuba A. Occlusion of the sigmoid sinus after surgery via the presigmoidal-transpetrosal approach. *J Neurosurg* 1998;89:575-584.
53. Opatowsky MJ, Morris P, Regan JD, Mewborne JD, Wilson JA. Rapid thrombectomy of superior sagittal sinus and transverse sinus thrombosis with a rheolytic catheter device. *AJNR* 1999;20:414-417.
54. Ossemann M, Laloux P, Doyen C, Sonnet A, Dive A, Bulpa P, DeCoene B, Ide C. Systemic thrombolysis in cerebral venous thrombosis extended from the jugular vein. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:247-248.

55. Persson L, Lilja A. Extensive dural sinus thrombosis treated by surgical removal and local streptokinase infusion. *Neurosurgery* 1990;26:117-121.
56. Philips MF, Bagley LJ, Sinson GP, Raps EC, Galetta SL, Zager EL, Hurst RW. Endovascular thrombolysis for symptomatic cerebral venous thrombosis. *J Neurosurg* 1999;90:65-71.
57. Rael JR, Orrison WW, Baldwin N, Sell J. Direct thrombolysis of superior sagittal sinus thrombosis with coexisting intracranial haemorrhage. *AJNR* 1997;18:1238-1242.
58. Rau CS, Lui C-C, Liang CL, Chen HJ, Kuo Y-L, Chen WF : Superior sagittal sinus thrombosis induced by thyrotoxicosis. *J Neurosurg* 2001;94:130-132.
59. Renowden SA, Bradshaw JR, Lewis TT. Cerebral venous thrombosis: Local thrombolysis? *Neuroradiology* 2000;42:224-224.
60. Renowden SA, Oxbury J, Molyneux AJ. Case report: venous sinus thrombosis: the use of thrombolysis. *Clin Radiol* 1997;52:396-399.
61. Satake R, Arakawa S, Hashimoto M, Minamide H, Takamori M. Successful direct thrombolysis in a patient with extensive dural sinus thrombosis induced by danazol. *Rinsho-Shinkeigaku* 1997;37:309-313.
62. Scott JA, Pascuzzi RM, Hall PV, Becker GJ. Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion. *J Neurosurg* 1988;68:284-287.
63. Smadja D, Raynaud M, Mehdaoui H, Poey C, Drault J-N, Ridarch A, Tixier F, Vernant J-C, Mas J-L. Thrombose veineuse cérébrale étendue résistante à l'héparine: fibrinolyse locale par urokinase. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:271-274.
64. Smith AG, Cornblath WT, Deveikis JP. Local thrombolytic therapy in deep cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1997;48:1613-1619.
65. Smith TP, Higashida RT, Barnwell SL, Halbach VV, Dowd CF, Fraser KW, Teitelbaum GP, Hieshima GB. Treatment of dural sinus thrombosis by urokinase infusion. *AJNR* 1994;15:801-807.
66. Spearman MP, Jungreis CA, Wehner JJ, Gerszten PC, Welch WC. Endovascular thrombolysis in deep cerebral venous thrombosis. *AJNR* 1997;18:502-506.
67. Städler C, Vuadens Ph, Dewarrat A, Janzer R, Uske A, Bogousslavsky J. Thrombose veineuse cérébrale après ponction lombaire et stéroïds intraveineux chez deux patients souffrant d'une sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156:2,155-159.
68. Svendsen P, Wikholm G, Lundqvist C, Lundh T, Stephensen H. Superselektiv kateterisering. Behandling av sinustrombos direkt i tromberna. *Lakartidningen* 1993;90:1957-1959.
69. Takami T, Suzuki T, Tokuno H, Egashira M, Tsuyuguchi N, Komiyama M, Hakuba A. A case report of dural sinus thrombosis: direct thrombolytic therapy using endovascular surgery. *No Shinkei Geka* 1995;23:321-325.
70. Tsay FY, Higashida RT, Matovich V, Alfieri K. Acute thrombosis of the intracranial dural sinus: direct thrombolytic treatment. *AJNR* 1992;13:1137-1141.
71. Tsay FY, Wang AM, Matovich VB, Lavin M, Berberian B, Simonson TM, Yuh WTC. MR staging of acute dural sinus thrombosis: correlation with venous pressure measurements and implications for treatment and prognosis. *AJNR* 1995;16:1021-1029.
72. Tsujikawa T, Urabe M, Bamba H, Andoh A, Sasaki M, Koyama S, Fujiyama Y, Bamba T: Haemorrhagic cerebral sinus thrombosis associated with ulcerative colitis: a case report of successful treatment by anticoagulant therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:688-692.
73. Vines FS, Davis OD. Clinical-radiological correlation in cerebral venous occlusive disease. *Radiology* 1971;98:9-22.

74. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N. Superior sagittal sinus thrombosis due to lithium: local urokinase thrombolysis treatment. *Neurology* 2000;54:532-533.
75. Witham TF, Nemoto EM, Jungreis CA, Kaufmann AM.. Near-infrared spectroscopy monitored cerebral venous thrombolysis. *Can J Neurol Sci* 1999;26:48-52.
76. Wong VK, LeMesurier J, Franceschini R, Heikali M, Hanson R. Cerebral venous thrombosis as a cause of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 1987;3:235-237.
77. Yamini B, Loch Macdonald R, Rosenblum J Treatment of deep cerebral venous thrombosis by local infusion of tissue plasminogen activator. *Surg Neurol* 2001;55:340-345.
78. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin DH. Non-randomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sinus thrombosis. *Stroke* 2001;32:2310-2317.
79. Stam J, Majoie CBLM, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe Cerebral Sinus Thrombosis. A prospective study. *Stroke* 2008;39:1487-1490.

8.2. Os corticóides são úteis no tratamento da trombose venosa cerebral?

Parte dos dados deste capítulo são extraídos da publicação:

Canhão P, Cortesão A, Cabral M, Ferro JM, Stam J, Boussier M-G, Barinagarrementeria F, investigadores do ISCVT. Are Steroids Useful to Treat Cerebral Venous Thrombosis? Stroke 2008;39:105-110.

Resumo

Introdução

A eficácia terapêutica dos corticóides na fase aguda de trombose venosa cerebral (TVC) não foi avaliada em ensaios aleatorizados com dupla ocultação. Pretendeu analisar-se o efeito dos corticóides no prognóstico de doentes incluídos no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Métodos

O ISCVT é um estudo prospectivo de observação que incluiu 624 doentes. Comparou-se a frequência de morte ou dependência aos 6 meses entre casos (doentes tratados com corticóides) e controlos (doentes não tratados com corticóides). Usaram-se três desenhos metodológicos: 1) estudo caso-controlo com emparelhamento (cada caso emparelhado com um controlo com os mesmos factores de mau prognóstico); 2) estudo caso-controlo sem emparelhamento, ajustando para factores de prognóstico; 3) estudo caso-controlo em diferentes estratos consoante o número de factores de mau prognóstico em cada doente.

Resultados

Cento e cinquenta doentes (24%) foram tratados com corticóides. 1) No estudo caso-controlo com emparelhamento, não se verificaram diferenças no prognóstico entre os dois grupos (26/146 vs. 17/149, OR=1.7, IC 95% 0.9-3.3; p=0.119). 2) No estudo caso-controlo da coorte do ISCVT, o prognóstico dos doentes não foi diferente consoante foram ou não tratados com corticóides (26/146 vs. 60/469, OR=1.5, IC 95% 0.9-2.4; p=0.127). Os doentes sem lesões cerebrais tratados com corticóides tiveram pior prognóstico do que os doentes não tratados (8/45 vs. 9/184, OR=4.2, IC 95% 1.6-11.6; p=0.008). 3) O tratamento com corticóides não se associou a melhor prognóstico em nenhum dos estratos de doentes, de acordo com o número de factores de mau prognóstico.

Conclusões

Os corticóides na fase aguda da TVC não foram úteis, e associaram-se a pior prognóstico em doentes sem lesões do parênquima cerebral. Estes resultados não suportam o uso de corticóides na TVC (nível de evidência III).

Abstract

Background

No randomized controlled trial has evaluated the efficacy of steroids in acute cerebral venous thrombosis (CVT). We aimed to analyze the effect of steroids on the outcome of patients in the “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).

Methods

ISCVT is a prospective, observational study that included 624 CVT patients. Death or dependence at 6 months was compared between cases (patients treated with steroids) and controls (patients not treated with steroids), using three designs: 1) Matched case-control study (each case matched with a control for prognostic factors); 2) Non-matched case-control study of the ISCVT cohort; 3) Case-control study in different strata according to the number of poor prognostic variables in each patient.

Results

In the ISCVT, 150 (24%) patients were treated with steroids. 1) In the matched case-control study, poor outcome was similar in the two groups of patients (26/146 vs. 17/149, OR=1.7, 95% CI 0.9-3.3, p=0.119). 2) In the ISCVT cohort, no significant difference in poor outcomes was found whether patients were treated with steroids or not (26/146 vs. 60/469, OR=1.5, 95% CI 0.9-2.4, p=0.127). Patients without parenchyma lesions treated with steroids had worse prognosis than those treated without steroids (8/45 vs. 9/184, OR=4.2, 95% CI 1.6-11.6, p=0.008). 3) Treatment with steroids was not associated with a better outcome in any strata of patients according to the number of poor prognostic factors.

Conclusions

Steroids in the acute phase of CVT were not useful, and were detrimental in patients without parenchyma cerebral lesions. These results do not support the use of steroids in CVT (evidence level III).

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença rara que afecta essencialmente doentes jovens e para a qual existe pouca evidência em relação à terapêutica. A anticoagulação é um tratamento aceite para a fase aguda¹ diminuindo o risco de mau prognóstico.²

A incerteza acerca do benefício de corticóides no tratamento de doentes com TVC é bem demonstrada pela variabilidade da sua prescrição, que oscilou entre 3,3% e 72% nos diversos países que participaram no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT).³ Enquanto alguns consideram que os corticóides podem diminuir o edema vasogénico que se desenvolve com a oclusão venosa, e reduzir a pressão intracraniana, outros argumentam que o efeito dos corticóides pode ser deletério, devido às suas potenciais propriedades protrombóticas.⁴⁻⁶ Não foram realizados ensaios aleatorizados controlados ou estudos de tipo caso-controlo para analisar a eficácia dos corticóides na terapêutica da TVC.

O objectivo deste estudo foi avaliar a eficácia dos corticóides na série prospectiva de doentes com TVC incluídos no ISCVT.⁷

Método

População de estudo

Este estudo incidiu sobre doentes com TVC incluídos no ISCVT. Este estudo encontra-se descrito em detalhe no **Capítulo 2**. Em resumo, trata-se de um estudo prospectivo internacional, de observação, cujo período de inclusão decorreu entre Maio de 1998 e Maio de 2001, com a participação de 89 centros de 21 países. Foram incluídos 624 doentes com mais de 15 anos. O diagnóstico de TVC foi confirmado por Ressonância Magnética (RM) cerebral combinada com venografia RM, angiografia cerebral convencional, angio-TAC, por cirurgia ou em autópsia, seguindo critérios estabelecidos de diagnóstico.¹ A decisão do tratamento dos doentes foi da responsabilidade dos médicos assistentes, mas todos os tratamentos foram registados de forma sistemática.

Dados registados

Os dados registados utilizados no presente trabalho foram: idade, género, etnia; sintomas e sinais desde o início dos sintomas até ao diagnóstico; pontuação na escala de coma de Glasgow (GCS) na admissão; localização das oclusões venosas; número, tipo (edema ou enfarte, ou hemorragia), tamanho das lesões do parênquima cerebral (>1cm, >5 cm); factores de risco para TVC; prognóstico.

Os síndromas clínicos de apresentação foram dicotomizados em síndrome de hipertensão intracraniana isolada (qualquer combinação de cefaleia, vômitos e edema papilar com ou sem diminuição da acuidade visual ou parésia do VI nervo craniano, na ausência de outros sintomas ou sinais) e outros síndromas de apresentação clínica.

O prognóstico foi classificado de acordo com a escala de Rankin modificada (mR).⁸ Classificou-se o prognóstico em recuperação completa (mR 0 ou 1), recuperação incompleta mas independência (mR 2), dependência (mR 3-5) e morte (mR 6).

Factores de prognóstico da TVC

Na coorte do ISCVT, usando uma análise de regressão logística, identificaram-se as seguintes variáveis como preditoras de mau prognóstico: idade superior a 37 anos, género masculino, lesão hemorrágica na TAC ou RM cerebral de admissão, trombose do sistema venoso cerebral profundo, alteração do estado mental, coma [pontuação na escala de coma de Glasgow (GCS) <9] infecção do sistema nervoso central e neoplasia.⁷

Intervenção terapêutica

A intervenção terapêutica estudada foi o tratamento com corticóides (qualquer tipo, dose ou duração) depois do diagnóstico de TVC. Esta informação foi baseada na questão presente no formulário de inclusão “Uso de Corticosteróide? Sim ou Não” e “datas de início e fim do tratamento” (Apêndice 1)

Prognóstico

A medida de prognóstico para avaliar o efeito da intervenção terapêutica foi “morte ou dependência” (mR>2) aos 6 meses de seguimento.

Análise estatística

Para investigar o efeito dos corticóides no prognóstico realizaram-se as seguintes análises:⁹⁻¹²

1) Análise estatística primária: estudo caso-controlo emparelhado

Para cada doente tratado com corticóides (caso) foi seleccionado um doente não tratado com corticóides (controlo) com as mesmas variáveis preditoras de prognóstico: idade (< ou > 37 anos), género, perturbação do estado mental, pontuação na escala de coma de Glasgow (< ou >9), hemorragia na TAC ou RM cerebral da admissão e trombose do sistema venoso cerebral profundo.

Comparou-se o prognóstico dos casos e controlos com o teste do qui-quadrado (e quando necessário com a correcção de Yates). Considerou-se existir diferença

significativa entre os grupos de tratamento se $p < 0.05$. Calcularam-se a razão de proporções (odds ratio (OR)) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%), como estimativa do risco relativo entre os dois grupos. A frequência da administração de terapêutica anticoagulante foi comparada nos dois grupos.

Efectuou-se uma análise de sensibilidade comparando o prognóstico entre os dois grupos excluindo os doentes em que a decisão de tratar com corticóides pode ter sido influenciada pela doença de base (vasculite, doença inflamatória sistémica, neoplasia e infecção).

2) Análise estatística secundária

2.1) Estudo caso-controlo não emparelhado da coorte do ISCVT

Comparou-se o prognóstico dos doentes tratados com corticóides com o dos não tratados com corticóides com o teste do qui-quadrado (quando necessário com a correcção de Yates). Considerou-se uma diferença significativa entre os dois grupos se $p < 0.05$. Calcularam-se os OR e IC 95%. Comparou-se a distribuição dos factores de mau prognóstico, das etiologias, da existência de lesões parenquimatosas cerebrais, e da terapia anticoagulante entre os dois grupos. Efectuou-se uma análise de regressão logística (método de “backward”) forçando a variável “tratamento com corticóides” na lista de co-variáveis do modelo de prognóstico para identificar os preditores independentes de morte ou dependência aos 6 meses. Para a análise de regressão logística seleccionaram-se as variáveis previamente identificadas como factores de prognóstico.⁷

2.2) Estudo caso-controlo em diferentes estratos de acordo com o número de factores de mau prognóstico

A probabilidade de ter mau prognóstico aos 6 meses aumenta com o número de variáveis de mau prognóstico em cada doente, sobretudo com as três variáveis com um OR superior a 2 na análise de regressão múltipla: alteração do estado mental, GCS < 9 e trombose do sistema venoso cerebral profundo. Não se incluiu a variável “neoplasia” por poder ser a causa directa de morte ou dependência.

Estratificou-se a amostra em 3 estratos, de acordo com o número de factores de mau prognóstico (nenhum, um, mais do que um) presente em cada doente.

Para cada estrato, o prognóstico dos casos e controlos foi comparado com o teste do qui-quadrado (quando necessário com a correcção de Yates). Considerou-se uma diferença significativa entre os dois grupos se $p < 0,05$. Calcularam-se os OR e IC 95%.

Análise de sensibilidade

Uma vez que o efeito dos corticóides na diminuição do edema vasogénico pode ser diferente na presença de lesão da barreira hemato-encefálica, efectuaram-se análises de

sensibilidade para comparar o prognóstico em doentes: 1) com e sem lesão no parênquima cerebral na TAC ou RM cerebral na admissão; 2) com a apresentação clínica de síndrome de hipertensão intracraniana isolada.

Resultados

No ISCVT foram incluídos 624 doentes, 74.5% do género feminino, com uma idade mediana de 37 anos. Em 22% dos doentes verificou-se alteração do estado mental, em 10.9% trombose do sistema venoso profundo e 5.2% GCS<9. A TAC ou RM na admissão revelou lesão do parênquima cerebral em 63% dos doentes, hemorrágica em 39%. A fatalidade aguda foi 4.3%. Aos 6 meses de seguimento 14% dos doentes permaneceu dependente ou faleceu (mR>2).

Cento e cinquenta doentes (24%) foram tratados com corticóides, 72.7% do género feminino, com uma mediana de idade de 37 anos. A duração mediana do tratamento com corticosteróides foi 11 dias (média 16 dias, DP 17 dias). Vinte e dois por cento dos doentes tratados com corticóides tiveram a apresentação clínica de síndrome de hipertensão intracraniana isolada, em 69.3% a TAC ou RM de admissão demonstrou lesão do parênquima cerebral, 6% faleceu na fase aguda da TVC e 17.8% ficou dependente ou faleceu 6 meses após a TVC.

1) Análise estatística primária: estudo caso-controlo emparelhado

Para esta análise, comparou-se o prognóstico entre 150 casos tratados com corticóides e 150 controlos emparelhados.

O prognóstico foi semelhante entre casos e controlos. (**Quadro 1**) Não se encontrou diferença significativa na prescrição de anticoagulação entre os dois grupos ($p=0.071$). Encontrou-se uma tendência para pior prognóstico no subgrupo de casos sem lesão cerebral na admissão comparativamente aos controlos.

Quadro 1. Efeito dos corticóides no prognóstico “morte ou dependência” aos 6 meses no estudo caso-controlo emparelhado

	Com corticóides (%)	Sem corticóides (%)	OR	IC 95%	p
Total	26/146 (17.8%)	17/149 (11.4%)	1.7	0.9-3.3	0.119
Com lesão	18/101 (17.8%)	14/90 (15.6%)	1.2	0.6-2.7	0.675
Sem lesão	8/45 (17.8%)	3/59 (5.1%)	4.8	1.2-19.8	0.078

Cinco doentes (4 casos e 1 controlo) não tinham seguimento aos 6 meses

Não se encontrou diferença significativa no prognóstico entre casos e controlos com o quadro clínico de hipertensão intracraniana isolada [5/34 (18.8%) vs. 15/118 (12.7%); OR= 1.6, IC 95% 0.8-3.3; p=0.5] ou sem o quadro clínico de hipertensão intracraniana isolada [21/112 (14.7%) vs. 2/31 (6.5%); OR=2.5, IC 95% 0.5-13.9; p=0.2].

Uma vez que a decisão de tratar os doentes com corticóides pode ter sido influenciada pela doença subjacente à TVC, repetiu-se a análise excluindo todos os doentes com vasculite, neoplasia, doença inflamatória e infecção. Esta análise incidiu sobre 102 casos e 102 controlos, e não mostrou diferença no prognóstico aos 6 meses entre casos e controlos (p=0.774).

2) Análise estatística secundária

2.1) Estudo caso-controlo não emparelhado da coorte do ISCVT

Para esta análise comparou-se o prognóstico de 150 casos tratados com corticóides e o de 474 controlos. (**Quadro 2**)

Quadro 2. Comparação de características entre casos e controlos não emparelhados

Variável	Com corticóides	Sem corticóides	p
Idade > 37 anos	79 / 150 (52.7%)	233/473 (49.3%)	0.467
Género masculino	41 / 150 (27.3%)	118/473 (25.5%)	0.559
Alteração estado mental	38 / 150 (25.3%)	98/473 (20.7%)	0.233
Qualquer parésia	61 / 150 (40.7%)	170/473 (35.9%)	0.296
Hipertensão intracraniana	33 / 150 (22.0%)	110/473 (23.3%)	0.75
Trombose S. V. profundo*	15 / 150 (10.0%)	53/471 (11.3%)	0.669
Escala de Glasgow < 9*	5 / 143 (3.5%)	26/455 (5.7%)	0.297
Lesão cerebral TAC/RM *	104/150 (69.3%)	287/472 (60.8%)	0.06
Hemorragia na TAC/RM *	63 / 150 (42.0%)	182/472 (38.6%)	0.452
Edema/enfarte TAC/RM*	76 / 150 (50.7%)	213/472 (45.1%)	0.236
Infecção S.N.C	6 / 150 (4.0%)	7/473 (1.5%)	0.120
Neoplasia	13 / 150 (8.7%)	33 /473 (7%)	0.490
Vasculite	13 / 150 (8.7%)	6/473 (1.3%)	<0.001
Doença inflamatória	6 / 150 (4.0%)	5/473 (1.1%)	0.040
Anticoagulação	129/ 150 (86.0%)	390/473 (82.5%)	0.310

* alguns doentes com "missing data" ; S.V sistema venoso; SNC, sistema nervoso central

Doentes com "vasculites" e "doenças inflamatórias" foram tratados com maior frequência com corticóides. Embora não significativa, verificou-se uma tendência para doentes com lesão cerebral terem com mais frequência este tratamento. Não se encontraram outras diferenças entre os dois grupos de casos e controlos.

Não se encontrou diferença significativa entre casos e controlos no número de doentes falecidos ou dependentes aos 6 meses [26/146 (17.8%) vs. 60/469 (12.8%); OR=1.5, IC 95% 0.9-2.4; p=0.127].

Na análise de regressão logística, a variável "terapêutica com corticóides" não foi retida no modelo como variável preditora independente do prognóstico aos 6 meses de seguimento.

No subgrupo de doentes com lesão cerebral, não se encontrou diferença no prognóstico aos 6 meses (morte ou dependência) entre casos e controlos [18/101 (17.8%) vs. 51/284 (18%); OR=0.9, IC 95% 0.6-1.8; p=0.98]. O subgrupo de doentes sem lesão cerebral tratados com corticóides teve pior prognóstico aos 6 meses do que os controlos [8/45 (17.8%) vs. 9/184 (4.9%); OR=4.2, IC 95%, 1.6-11.6; p=0.008].

Os doentes com a apresentação clínica de síndrome de hipertensão isolada tratados com corticóides tiveram tendência para ter pior prognóstico comparativamente com os controlos [5/34 (14.7%) vs. 5/110 (4.5%); OR=3.6, CI 95% 0.98-13.4; p=0.099].

2.2) Estudo caso-controlo em diferentes estratos de acordo com o número de factores de mau prognóstico

Para comparar o prognóstico entre casos (150) e controlos (474) alguns doentes não foram incluídos na análise por falta de informação da pontuação de GCS, necessária para a estratificação. Desse modo, ficaram os seguintes números de casos/controlos para cada estrato: com 0 factores de mau prognóstico (FMP), 95/323; com 1 FMP, 35/91; com 2 FMP, 8/33; com 3 FMP, 1/3. Devido ao pequeno número casos/controlos nos dois últimos estratos, juntaram-se os doentes com 2 e 3 FMP no mesmo grupo.

A frequência de morte ou dependência aos 6 meses foi semelhante, para cada estrato, nos doentes tratados ou não tratados com corticóides. **(Quadro 3)**

Não se encontraram diferenças no uso de anticoagulação para cada estrato entre casos e controlos.

No subgrupo de doentes sem lesão cerebral, o tratamento com corticóides associou-se a pior prognóstico no estrato de doentes sem FMP [7/39 (17.9%) vs. 6/163 (3.7%); OR=5.7,

IC 95% 1.8-18.2; p=0.004]. Para os outros estratos, não se encontraram diferenças no prognóstico de acordo com a presença ou ausência de lesão cerebral.

Quadro 3. Morte ou dependência aos 6 meses no estudo caso-controlo em diferentes estratos, consoante o número de variáveis de mau prognóstico

Factores de mau prognóstico		Morte ou dependência 6 m	OR IC 95%	p
0 FMP*	Total n=418	35 (8.4 %)		
	Corticóides n= 95	12 (12.6%)	1.9 0.9-3.9	0.088
	Sem corticóides n=323	23 (7.1%)		
1 FMP	Total n=126	38 (24.6%)		
	Corticóides n= 35	9 (25.7%)	1.1 0.4-2.7	0.857
	Sem corticóides n= 91	29 (24.2%)		
>1 FMP	Total n= 44	17 (38.6%)		
	Corticóides n= 8	4 (50%)	1.8 0.4-8.3	0.743
	Sem corticóides n= 36	13 (36.1%)		

*FMP, número de factores de mau prognóstico (alteração do estado mental, coma, trombose do sistema venoso cerebral profundo)

Discussão

A TVC é uma doença pouco frequente, o que explica parcialmente a escassa realização de ensaios clínicos para analisar a eficácia e segurança de tratamentos na fase aguda. O tratamento da TVC incide em dois tipos de intervenção: 1) dissolução do trombo e 2) redução da pressão intracraniana.

Apenas dois pequenos ensaios aleatorizados e controlados foram efectuados para avaliar a eficácia da terapêutica anticoagulante.^{13,14} A meta-análise destes dois ensaios mostrou uma redução em 6% do risco relativo de morte ou dependência associada à anticoagulação comparativamente ao placebo.² Outros dois ensaios^{15,16} decorridos na Índia não foram incluídos nesta meta-análise, porque o diagnóstico de TVC foi confirmado por TAC e a informação estava disponível sob forma de resumo. Ambos favoreceram a heparina: 15% vs 40% de mortalidade no ensaio de Maiti¹⁵, e recuperação em todos os doentes tratados com heparina contrastando com 2 mortes e um doente com hemiparésia sequelar no grupo controlo do ensaio de Nagajara.¹⁶

Não foi realizado nenhum ensaio aleatorizado para testar intervenções terapêuticas com a finalidade de reduzir a pressão intracraniana. Em particular, a eficácia dos corticóides no tratamento da fase aguda da TVC nunca foi testada em ensaio clínico aleatorizado.

Também não encontramos nenhum estudo caso-controlo para avaliar o efeito de corticóides no prognóstico da TVC.¹⁷ Como tal, persiste incerteza nesta área de tratamento na TVC, como ficou bem demonstrado pela enorme variação da prescrição de corticóides nos diferentes centros que participaram no ISCVT.⁷

Apesar de o edema citotóxico contribuir para o edema cerebral na TVC, demonstrado recentemente por estudos de ressonância magnética cerebral¹⁸ e por estudos experimentais em modelos animais,¹⁹ a patofisiologia da TVC compreende uma combinação de edema vasogénico e citotóxico.²⁰⁻²² Como tal, os corticóides podem, através da redução do edema vasogénico, ser benéficos em doentes com TVC. No entanto, os corticóides podem ter efeitos prejudiciais, promovendo a trombose ou inibindo a trombólise, ou produzindo complicações graves, incluindo hemorragia digestiva, infecção, osteonecrose avascular, exacerbação ou indução *de novo* de hiperglicémia. Por outro lado, foram publicados vários casos de TVC após terapêutica com corticóides,²³⁻³² sugerindo o seu potencial efeito deletério.

Devido a esta controvérsia, decidimos analisar os dados da coorte do ISCVT, e estudar o efeito dos corticóides no prognóstico da TVC.

O ISCVT foi um estudo de observação, e não foi desenhado para avaliar efeitos de intervenções terapêuticas, que foram decididas pelos médicos dos doentes. Um dos problemas que pode resultar, por não ter havido aleatorização como ocorre nos ensaios clínicos, é o facto da atribuição do tratamento poder ser influenciada por factores não controlados, que estejam eles próprios associados ao prognóstico. No ISCVT detectou-se uma enorme variação no uso de corticóides. As principais variáveis que influenciaram a utilização dos corticóides foram o país/centro, e não as características dos doentes (excepto a etiologia), como se demonstrou pelo equilíbrio na distribuição das características dos doentes (a gravidade e a frequência dos factores de prognóstico, lesões do parênquima cerebral).

Usaram-se três desenhos metodológicos estatísticos diferentes e complementares para aumentar a força dos resultados:⁹ estudo de caso-controlo com emparelhamento, ajustamento multivariado para variáveis associadas a mau prognóstico, e estratificação de acordo com o número de variáveis de mau prognóstico. Pretendeu-se ter em ambos os braços do tratamento (com e sem corticóides) doentes com características clínicas semelhantes. Acrescentou-se o terceiro desenho para tentar obviar a um problema de “overmatch” que pode surgir no estudo de caso-controlo com emparelhamento. Através destes três métodos mostrou-se de uma forma bastante consistente que a utilização de corticóides não se associou a melhor prognóstico.

Uma vez que o efeito dos corticóides pode resultar da redução do edema vasogénico, analisou-se o subgrupo de doentes com enfartes hemorrágicos ou edema cerebral, por poder ser esse o grupo de doentes a beneficiar mais dos corticóides. No entanto, mesmo na presença de lesões cerebrais, não se encontrou vantagem para o tratamento com corticóides. Por outro lado, o tratamento com corticóides associou-se a uma tendência para pior prognóstico em doentes sem lesões cerebrais.

Para além da ausência de aleatorização e de ocultação, este estudo tem outras limitações: não foi registado sistematicamente o tipo, via de administração e dose de corticóides; não existem informações sobre a segurança e complicações associadas ao uso de corticóides.

Não se pode excluir que não se tenha demonstrado uma diferença significativa no prognóstico entre casos e controlos devido à pequena dimensão da amostra. Para demonstrar uma diferença significativa no prognóstico entre os dois tratamentos, para um poder de 80%, e uma probabilidade de erro de tipo alfa de 5%, necessitaríamos de ter, no mínimo, 312 casos no estudo caso-controlo, e 532 casos na primeira análise do estudo não emparelhado. Em ambas as análises, no entanto, o benefício demonstrado seria para o grupo de doentes não tratados com corticóides. Por outro lado, também não podemos excluir que os resultados que sugerem que os corticóides são prejudiciais para os doentes sem lesão cerebral possam ser resultados falsos positivos devido ao pequeno número de doentes, como é reflectido pelos grandes intervalos de confiança.

Apesar destas limitações metodológicas, este é o primeiro estudo em que se analisa o efeito dos corticóides no tratamento da TVC. Os seus resultados têm implicações claras para a prática clínica:

- 1) O estudo não suporta a utilização dos corticóides por rotina na fase aguda da TVC (nível III de evidência), excepto se indicados para o tratamento da doença subjacente.
- 2) Os corticóides podem ser prejudiciais, e devem ser evitados em doentes com TVC sem lesão parenquimatosa cerebral (nível III de evidência).

O benefício dos corticóides não foi provado no tratamento de outras doenças vasculares isquémicas ou hemorrágicas, apesar da falta de ensaios clínicos aleatorizados e controlados adequados.³³ É necessário compreender melhor a patofisiologia da lesão cerebral na TVC, mediante estudos de modelos animais, o uso de técnicas de imagem cerebral, e eventualmente testar o efeito de corticóides em modelos animais de TVC ou em casos de doentes com TVC e edema cerebral vasogénico comprovado na RM.

Referências

1. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In Warlow CP, Van Gijn J, eds. *Major Problems in Neurology*. London, WB Saunders, 1997;33:27-9.
2. Stam J, de Bruijn SFTM, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003*. Oxford: Update software.) *Stroke* 2003;34:1054-55.
3. Ferro JM, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Stam J, Canhã P, ISCVT collaborators. Variation in management of acute cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (suppl. 3):60. "Abstract"
4. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
5. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, Walker BR. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90:859-65.
6. Kalbak, K. Incidence of arteriosclerosis in patients with rheumatoid arthritis receiving long-term corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* 1972; 31:196. "Abstract".
7. Ferro JM, Canhã P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
8. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20:828. "Abstract".
9. Newman TB, Browner WS, Hulley SB. Enhancing Causal Inference in Observational Studies, pages 125-138. In: *Designing Clinical Research: An Epidemiological Approach*. Philadelphia, by 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
10. Breslow N.E, Day N.E. in *Statistical methods in Cancer research. Volume 1-The analysis of case- control studies*. IARC Scientific Publication N^o 32. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980.
11. Schlesselman JJ. *Case-control studies. Design, Conduct, Analysis*. Oxford University Press. New York, 1982.
12. Peacock J, Kerry S. *Presenting medical statistics from proposal to publication. A step by step guide*. Oxford University Press, 2007.
13. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1999;338:597-600.
14. de Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-8.
15. Maiti B, Chakrabarti I. Study on cerebral venous thrombosis with special reference to efficacy of heparin. *J Neurol Sciences* 1997;150(suppl.):s147. "Abstract".

16. Nagaraja D, Rao BSS, Taly AB. Randomized controlled trial of heparin in puerperal cerebral venous/sinus thrombosis. *Nimhans J* 1995;13:111-5.
17. Canhão P, Ferro JM, Massaro A, Camargo E. Corticosteroids for cerebral vein and dural sinus thrombosis. (protocol) In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update software.
18. Forbes KP, Pipe JG, Heiserman JE. Evidence for cytotoxic edema in the pathogenesis of cerebral venous infarction. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:450-5.
19. Rother J, Waggie K, van Bruggen N, de Crespigny AJ, Moseley ME. Experimental cerebral venous thrombosis: evaluation using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1353-61.
20. Corvol JC, Oppenheim C, Manai, Logak M, Dormont D, Samson Y, Marsault C, Rancurel G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:2649-52.
21. Lovblad KO, Bassetti C, Schneider J, Guzman R, El-Koussy M, Remonda L, Schroth G. Diffusion-weighted MR in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:169-76.
22. Mullins ME, Grant PE, Wang B, Gonzalez RG, Schaefer PW. Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1666-75.
23. Ergan M, Hansen von Bunau F, Courtheoux P, Viader F, Prouzeau S, Marcelli C. Cerebral vein thrombosis after an intrathecal glucocorticoid injection. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:513-6.
24. Aidi S, Chaunu MP, Biousse V, Bousser MG. Changing pattern of headache pointing to cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high-dose corticosteroids. *Headache* 1999;39:559-64.
25. Albucher JF, Vuillemin-Azais C, Manelfe C, Clanet M, Guiraud-Chaumeil B, Chollet F. Cerebral thrombophlebitis in three patients with probable multiple sclerosis. Role of lumbar puncture or intravenous corticosteroid treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:298-303.
26. Milhaud D, Heroum C, Charif M, Saulnier P, Pages M, Blard JM. Dural puncture and corticotherapy as risks factors for cerebral venous sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2000;7:123-4.
27. Stadler C, Vuadens P, Dewarrat A, Janzer R, Uske A, Bogousslavsky J. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous steroids in two patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2000;156:155-9.
28. Giorgetti A, Calloni MV, Freschi R, Mariani G, Perrone P, Secchi P, Sermoni A. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and high steroid cycle in a patient with multiple sclerosis. *J Headache Pain* 2001;2:45-8.
29. Gunal DI, Afsar N, Tuncer N, Aktan S. A case of multiple sclerosis with cerebral venous thrombosis: the role of lumbar puncture and high-dose steroids. *Eur Neurol* 2002;47:57-8.
30. Stolz E, Klotzsch C, Schlachetzki F, Rahimi A. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol* 2003;49:247-8.

31. Vandenberghe N, Debouverie M, Anxionnat R, Clavelou P, Bouly S, Weber M. Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2003;10:63-6.
32. Kadayifcilar S, Gedik S, Eldem B, Balaban H, Kansu T. Panuveitis associated with multiple sclerosis complicated by cerebral venous thrombosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12:153-7.
33. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke (review). In: *Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.

CAPÍTULO 9.

Discussão Geral

Ao longo desta monografia desenvolveu-se uma sequência de trabalhos para responder a perguntas específicas, em áreas de conhecimento insuficiente ou incerto da trombose venosa cerebral (TVC). A principal dificuldade para o estudo da TVC resulta de ser uma doença pouco frequente. Recorreu-se ao uso de diferentes metodologias para otimizar a informação sobre esta patologia e melhorar a evidência no estudo desta doença rara. Neste Capítulo discutem-se vários aspectos relacionados com essas metodologias.

1. A metodologia principal do trabalho baseou-se num estudo de tipo coorte, prospectivo, o “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT). O tipo de estudo coorte prospectivo é o método que está no topo da hierarquia de evidência para conhecer a história natural ou o prognóstico de uma doença.¹ Do ponto de vista de investigação epidemiológica, este tipo de estudo tem, entre outras, a vantagem de permitir medir variáveis importantes de forma precisa, completa e homogénea entre os vários investigadores.² Esta característica é determinante para a descrição de variáveis que podem ser difíceis de registar retrospectivamente, como sejam datas, sintomas ou sinais, terapêuticas, cursos clínicos, resultados de exames neurorradiológicos. Outra característica do seguimento estruturado e prospectivo da coorte, é demonstrado pela identificação e medição correcta dos eventos, como foram exemplos no ISCVT, o estudo da evolução na fase aguda, da ocorrência de complicações a longo prazo, de terapêuticas efectuadas, do estado funcional ou a identificação de novas etiologias.

No desenho do estudo do ISCVT foram considerados vários aspectos para conferir validade interna, externa e estatística aos resultados obtidos:²⁻³ 1) confirmação da doença, obedecendo a critérios pré-definidos e objectiváveis; 2) proveniência da amostra, procurando que os doentes presentes na coorte fossem representativos da doença em várias zonas geográficas do globo; 3) dimensão da amostra, calculada com base em dados da literatura para poder aplicar análises com poder estatístico;^{4,5} 4) inclusão de informação de todas as variáveis confundidoras para reduzir enviesamentos;⁶ 5) tempo de seguimento suficiente para estudar a recuperação funcional e complicações após TVC; 6) resultados funcionais com relevância para o doente.

O tipo de organização de estudo de coorte confirmou ser um excelente paradigma para estudar esta doença rara, que de outra forma necessitaria de muito tempo para incluir um número adequado de doentes. Com o ISCVT, estudo multicêntrico (89 centros) e multinacional (21 países), foi possível obter uma grande amostra de doentes (624 doentes) num curto espaço de tempo (3 anos). A selecção de casos a partir de diferentes hospitais de diversos países, com diferentes características de desenvolvimento

tecnológico e económico, diminuiu potenciais enviesamentos de selecção.⁶ A escassa perda de doentes depois da alta hospitalar reduziu possíveis enviesamentos de atribuição.

O objectivo principal do ISCVT foi analisar o prognóstico a longo prazo de doentes com TVC e identificar os factores de prognóstico. Os estudos prévios sobre este tema basearam-se em pequenas séries de doentes com TVC, e os seus resultados foram controversos. A informação recolhida nos formulários do ISCVT foi orientada para cumprir esse objectivo, dada a sua relevância para a clínica e investigação. O desenho do estudo de coorte foi adequado para responder a esta questão.

Em vários capítulos recorreu-se ao método de análise de regressão logística para identificar preditores independentes do prognóstico (prognóstico a longo prazo, agravamento, morte).^{7,8} Nas várias análises efectuaram-se múltiplos testes para comparar grupos de doentes em relação a múltiplas variáveis. Quando mais do que um teste estatístico é realizado, aumenta a possibilidade de pelo menos um teste ser significativo, dependendo do número de comparações que são efectuadas. Como consequência, quando se efectuam comparações múltiplas pode aumentar o erro de tipo I (erro α), isto é, demonstrarem-se associações quando elas não existem. É por isso que alguns autores têm sugerido usar critérios de significância estatística mais rigorosos do que o convencional $p < 0.05$.⁹ Para corrigir ou diminuir este tipo de erro podem efectuar-se ajustamentos, nomeadamente de Bonferroni.¹⁰ No entanto, estes ajustamentos geram outros problemas, como o de aumentar o erro de tipo II (erro β), isto é, negar associações quando elas existem.^{11,12} Devido a esta controvérsia, decidi proceder-se à análise de regressão logística sem ajustamentos de Bonferroni para as comparações múltiplas. Os resultados de cada análise foram interpretados cautelosamente, para verificar se tinham plausibilidade biológica e não eram devidos ao acaso.

Uma das limitações a apontar aos modelos de prognóstico identificados (**Capítulo 3**, da morte e dependência aos 6 meses, ou no final do seguimento; **Capítulo 4**, do agravamento neurológico e da morte aos 30 dias) refere-se à baixa sensibilidade para identificar determinados resultados (variáveis dependentes). Este problema surge quando se quer identificar modelos de prognóstico para prever acontecimentos pouco frequentes (como no caso das TVC, a morte ou a dependência). Esta limitação é inerente aos modelos de prognósticos gerados por métodos de análise multivariada, em particular pelo método de regressão logística. É possível que a sensibilidade possa ser aumentada mediante a utilização de outros métodos estatísticos.¹³ No entanto, é possível também, que parte da imprevisibilidade possa ser atribuída a acção de algumas variáveis, raras ou não estudadas, e que a sua presença afecte determinadamente o

prognóstico. Será difícil ou mesmo improvável, que a importância dessas variáveis se torne evidente apenas através da utilização de tratamentos estatísticos dos dados.

Uma limitação dos estudos de coorte refere-se à validade externa dos resultados fora da coorte inicial, o que implica que os resultados sejam validados noutras populações.¹⁴

Apesar do principal modelo de prognóstico do ISCVT ter sido validado em coortes independentes daquela em que foi gerado, não é seguro que se possa aplicar a coortes diferentes, nomeadamente em regiões de médio-baixo “Produto Nacional Bruto (PNB) per capita”. É possível que populações com outras etnias, factores de risco e acesso a cuidados de saúde mais precários possam ter evoluções clínicas diferentes e prognósticos piores a longo prazo.

Para além do objectivo primário do ISCVT, a informação colectada neste estudo de coorte permitiu efectuar outras análises: 1) analisar detalhadamente o curso clínico dos doentes com TVC após o internamento, 2) estudar os doentes que morreram na fase aguda e identificar as possíveis causas de morte; 3) analisar uma forma típica de apresentação clínica de TVC; 4) verificar a diversidade de terapêuticas utilizadas e estudar o efeito dos corticóides no prognóstico da TVC; 5) analisar a distribuição dos factores de risco de TVC, nomeadamente de acordo com a distribuição geográfica ou o desenvolvimento económico dos vários países que participaram no ISCVT.

A quantidade e variedade de informação colectada tem ainda um considerável potencial para poder responder a outras perguntas específicas, dado o elevado número de doentes incluídos.

No entanto, exemplifica-se bem nas várias análises que se efectuaram, a importância de se definirem *à priori* todas as questões que se planeiam estudar, quando se colecta uma coorte prospectiva. Algumas das perguntas foram formuladas posteriormente à aquisição dos dados. Daqui resultaram vários problemas, nomeadamente relacionados com a ausência de registo de informações (e.g., imagens cerebrais para estudo caso a caso dos doentes que faleceram ou que agravaram; extensão do rastreio dos factores de risco em cada doente; dose e via de administração de corticóides; avaliação quantitativa e qualitativa de alterações visuais ao longo do tempo). Para ultrapassar algumas destas dificuldades, recorreu-se ao uso de questionários que se enviaram aos investigadores de todos os centros (e.g., inquérito para saber a causa de morte; inquérito para avaliar a extensão do estudo etiológico). Introduziu-se, eventualmente, outro tipo de problema nestes casos, relacionados com a natureza retrospectiva de recolha ou observação de algumas das variáveis.

No entanto, optou-se por um tipo de colheita de variáveis mais sucinta nos formulários de inclusão e seguimento, para manter uma excelente adesão dos investigadores ao estudo. É provável que, se o formulário fosse muito detalhado e exaustivo, houvesse o

risco de menor participação dos investigadores e mais falta de informação em tópicos que considerámos essenciais.

2. Neste trabalho recorreu-se a outra metodologia que é o estudo de tipo caso-controlo.¹⁵⁻¹⁷

O ISCVT é uma grande coorte de doentes que incluiu informações em múltiplas áreas, sendo possível utilizar parte da informação para efectuar estudos de tipo caso-controlo. O objectivo neste tipo de desenho de estudo é demonstrar a associação entre determinadas variáveis e resultados, pela verificação de diferente frequência dos resultados nos casos (expostos) e controlos (não expostos). Uma condição para a constituição do estudo é que os casos e controlos sejam semelhantes em relação às variáveis que podem influenciar os resultados, e apenas se diferenciem entre si pelo facto de terem sido ou não expostos à condição que se quer estudar. Dado a grande dimensão e diversidade da amostra de doentes na coorte do ISCVT, é possível constituir grupos de casos e controlos para responder a perguntas específicas.

Foi exemplo da utilização deste tipo de estudo, a análise do efeito da terapêutica com corticóides no prognóstico de doentes com TVC. A variabilidade na prescrição dos corticóides permitiu constituir dois grupos de doentes equilibrados em relação à distribuição das outras variáveis associadas ao prognóstico. Usaram-se três desenhos metodológicos estatísticos diferentes e complementares para aumentar a força dos resultados:¹⁷⁻¹⁸ estudo de caso-controlo com emparelhamento, análise multivariada para identificar variáveis associadas a mau prognóstico forçando a variável “uso de corticóides”, e estratificação de acordo com o número de variáveis de mau prognóstico. Com estes métodos, pretendeu-se ter em ambos os braços do tratamento (com e sem corticóides) doentes com características clínicas semelhantes.

A informação obtida com este tipo de estudo não tem o nível de evidência de um ensaio clínico. Como é sabido, o melhor nível de evidência para determinar a eficácia de um tratamento, resulta da realização de um ensaio clínico aleatorizado.¹ Os resultados provenientes de estudos de tipo caso-controlo são menos informativos. Mas na ausência de ensaios clínicos aleatorizados e com ocultação nesta área, melhorou-se o nível prévio de evidência de IV (opinião de peritos) para nível III (estudos de tipo caso-controlo).¹⁹

Os resultados que se obtiveram foram negativos, e não justificam que se transite para a fase seguinte de investigação, que seria a realização de um ensaio clínico. Podem, porém, persistir dúvidas se existe algum subgrupo de doentes que possa beneficiar do tratamento com corticóides, nomeadamente aqueles que têm lesões cerebrais. A metodologia a aplicar para testar esta hipótese, antes de realizar um ensaio clínico, poderá ser o estudo de casos ou de séries de casos de doentes com TVC (e.g., doentes com lesões cerebrais, em que se avalie o efeito de corticóides no edema cerebral

utilizando ressonância magnética cerebral com estudo de perfusão e difusão), ou estudos em modelos animais (e.g., em que se avalie o efeito da administração de corticóides no edema cerebral induzido por oclusões venosas).

3. Outra metodologia utilizada foi a das revisões sistemáticas da literatura.

As revisões sistemáticas constituem uma fonte de informação não enviesada que obedece a uma metodologia própria.²⁰⁻²¹ O seu objectivo é recolher e analisar a informação de todos os estudos efectuados para responder a uma questão específica. A pergunta deve ser claramente formulada e seguida de uma pesquisa exhaustiva da literatura para identificar todos os estudos que se debruçaram sobre essa questão: bases electrónicas, outras revisões, livros de textos, opinião de peritos, dados não publicados, bibliografia dos artigos encontrados, registo de dados da “Cochrane Library”. Devem ser claros os critérios de inclusão dos estudos na revisão. É importante que a revisão seja pertinente do ponto de vista clínico. As revisões sistemáticas apresentam diversas vantagens relativamente a outro tipo de revisões: 1) eliminam enviesamentos; 2) colectam grande quantidade de informação, que é mais fácil de analisar; 3) aumentam o poder estatístico, tornam evidente efeitos de intervenções, e tornam os resultados mais precisos, com intervalos de confiança mais pequenos; 4) a heterogeneidade entre resultados pode gerar novas vias de investigação.

Esta metodologia tem sido aplicada principalmente para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas. Nestas análises, em que se combinam os dados dos diferentes estudos (meta-análises), obtém-se grande número de doentes, o que melhora o poder estatístico. Por outro lado, obtém-se amostras de diferentes grupos, o que melhora a validade externa e subsequente generalização dos resultados.

Nesta monografia, recorreu-se ao método de revisões sistemáticas para identificar a experiência que existe no tratamento com trombólise nos doentes com TVC. Não se encontrou nenhum ensaio clínico, mas concentrou-se, num artigo de revisão, grande quantidade de informação que pode ser útil na decisão de terapêutica de casos individuais, e no desenho de um ensaio terapêutico. Os resultados aparentemente favoráveis desta revisão podem não corresponder à prática real. Este aspecto prende-se a um dos problemas principais das revisões sistemáticas, relacionado com viés de publicação: estudos com resultados positivos podem ser mais facilmente publicados do que estudos neutros ou com resultados negativos.^{22,23} Outro dos problemas das revisões diz respeito à qualidade dos estudos realizados. A qualidade final da revisão sistemática depende da qualidade dos estudos incluídos. Desta forma, a qualidade da revisão sobre o uso dos trombolíticos não pode ser muito boa, porque incluiu apenas casos ou séries de casos, e provavelmente sofre de viés de publicação de casos em que o tratamento foi bem sucedido. De facto, como vimos no **Capítulo 8**, a experiência ulterior à publicação

da revisão sistemática parece não confirmar os seus resultados. Estas considerações introduzem uma das outras limitações das revisões sistemáticas, que é a da sua efemeridade, e a necessidade constante de serem actualizadas.

O método das revisões sistemáticas pode ser aplicado a outras áreas para além da terapêutica. Por exemplo, pode ser utilizado colectando estudos de observação de diferentes populações, para estudar o prognóstico, factores de risco, factores de prognóstico, e modelos de prognóstico.²⁴ Esta metodologia apresenta a vantagem de proporcionar o máximo de informação disponível em relação aos temas que se pesquisam, e que podem ter sido subvalorizados ou menos mencionados nos livros de texto ou na lista de referência dos principais artigos sobre a matéria.

Usou-se esta metodologia para identificar as variáveis que foram associadas ao prognóstico em doentes com TVC, e os modelos de prognóstico que foram construídos para prever o prognóstico desta doença. Efectuou-se esta revisão sistemática da literatura para verificar se se poderia melhorar a predição do prognóstico da TVC. Confirmou-se que o prognóstico da TVC foi muito pouco analisado em outros estudos. Mostrou-se que, de um modo geral, os modelos de prognóstico de TVC têm fraca qualidade. Por outro lado, demonstrou-se uma das dificuldades que podem surgir quando se pretende utilizar os resultados de estudos individuais, para efectuar análises globais (como acontece em revisões sistemáticas): os diferentes estudos utilizaram variáveis independentes diferentes, medidas de prognóstico não sobreponíveis, tempos de avaliação não coincidentes.

Utilizou-se ainda a metodologia das revisões sistemáticas para colectar toda a informação relacionada com a influência do polimorfismo do gene da enzima metileno-tetra-hidro-folato-redutase (MTHFR C677T) e risco de TVC. Esta análise justificou-se para tentar resolver a controvérsia acerca do papel deste factor de risco na TVC. Os estudos que são mais adequados para estabelecer causalidade são os estudos de coorte e os estudos de tipo caso-controlo. Os estudos de tipo caso-controlo que estudaram o efeito deste polimorfismo na TVC não demonstraram de forma convincente e consistente a associação desta mutação com o risco de TVC. Biologicamente, há razões que justificam esta associação. Por outro lado, foi demonstrada a associação dessa mutação com trombozes venosas noutras localizações. A hipótese que se colocou é que a associação existe, mas que os estudos caso-controlo efectuados não tiveram poder estatístico para a pôr em evidência. Como a TVC é uma doença rara, colectou-se a informação de todos os estudos efectuados para responder a esta pergunta específica, e realizou-se uma meta-análise. Os resultados desta análise não foram suficientes para demonstrar ou rejeitar a associação entre este factor de risco e a TVC. Contudo, foram essenciais para planear a metodologia para futuros estudos de tipo caso-controlo (melhor qualidade na

definição dos casos, inclusão de maior número de doentes e controlos, etnia, investigação de variáveis como os níveis de homocisteína e ácido fólico). A heterogeneidade na distribuição deste factor de risco nos diversos estudos sugere a necessidade de outras vias de investigação, como o estudo de prevalência da mutação em subgrupos de doentes e controlos como puérperas, e diferentes grupos étnicos.

Um dos problemas que se deve sempre avaliar, independentemente da pergunta a que se refere uma revisão sistemática, é se os resultados da revisão sistemática se aplicam aos doentes individuais. Este aspecto deverá ser avaliado considerando os critérios de inclusão e exclusão dos estudos. A aplicação ou generalização dos resultados de cada revisão dependerá sempre do julgamento do clínico.

4. Os estudos de casos ou de séries são formas clássicas de descrever informação clínica, etiológica, terapêutica, mas que normalmente oferecem baixo nível de evidência.¹ Devem ser considerados como estudos que geram hipóteses, que devem ser seguidos de estudos mais rigorosos que confirmam melhor nível de evidência.

Utilizou-se este tipo de estudo no Capítulo 7, em que se fez uma análise exploratória de potenciais polimorfismos de genes envolvidos na hemostase e fibrinólise, em doentes com TVC. A implicação imediata deste tipo de estudo é poder seleccionar, com base nos resultados, alguns polimorfismos e testar a sua associação com a TVC em estudos de tipo caso-controlo.

Recorreu-se também à metodologia de estudo de séries de casos para a investigação da circulação venosa com o Doppler transcraniano.

Por vezes, são publicados na literatura resultados promissores de um teste ou técnica no diagnóstico de uma doença. É essencial que a experiência de outros investigadores seja comunicada, sob a forma de casos ou séries de casos, para confirmar ou infirmar os resultados desses grupos de investigação. Foi nesse sentido que se utilizou o Doppler transcraniano, para avaliar o papel desta técnica no diagnóstico de trombose venosa cerebral. Ao contrário do que foi sugerido pelos estudos preliminares em outros laboratórios de investigação, demonstrou-se que esta técnica não tem qualidade suficiente para o rastreio de doentes com suspeita de TVC. Como tal, não se prosseguiram estudos para melhorar a evidência sobre a eficiência desta técnica como teste de diagnóstico. O passo seguinte seria compará-la com os testes considerados de referência, que são a ressonância magnética e veno-RM, para estabelecer as características do DTC como teste diagnóstico: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo.²⁵

Desde a realização destes dois trabalhos, não se assistiu a grande desenvolvimento ou aplicação desta técnica nos doentes com TVC. Foram publicados raros trabalhos, que consolidaram os nossos resultados. Não se assistiu, ao aumento da utilização de DTC nesta patologia.

No entanto, a utilização do DTC poderá permitir conhecer melhor a dinâmica da circulação venosa, compreender a circulação colateral em casos de oclusões venosas, e desenhar modelos de estudo experimental que podem ajudar a compreender e aprofundar aspectos relacionados com a fisiopatologia da TVC.

Em conclusão, os capítulos deste trabalho foram sendo desenvolvidos recorrendo a múltiplas metodologias. Em alguns dos capítulos, várias dessas metodologias tornaram-se complementares, para responder de forma mais completa às questões inicialmente formuladas.

Dada a raridade da doença trombótica das veias e seios venosos cerebrais, o melhor nível de evidência foi procurado a partir destas metodologias para as diferentes perguntas. Não existem ainda respostas definitivas para todas, mas adquiriu-se mais informação para justificar e tomar algumas decisões clínicas. E ainda, para prosseguir novas vias de investigação.

Referências

1. McGovern DPB, Valori RM, Summerskill WSM, Levi M. Evidence-Based Medicine. BIOS Scientific Publishers Limited, 2001.
2. Grimes AD, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359:341-345.
3. Machin D, Campbell MJ. Design of Studies for Medical Research. Eds John Wiley & Sons Ltd. 2005.
4. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1503-1510.
5. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A stimulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379.
6. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979;32:51-63.
7. Lee KL, Pryor DB, Harrell FE Jr, Califf RM, Behar VS, Floyd WL, et al. Predicting outcome in coronary disease. Statistical models versus expert clinicians. *Am J Med* 1986;80:553-60.
8. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
9. Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. *Science* 1977; 198: 679-684.
10. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995; 310: 170
11. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1: 43-46.
12. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998;316:1236-1238.
13. Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of Risk Prediction Models. *Biometrical Journal* 2008;4:457-479.
14. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515-24.
15. Breslow N.E, Day N.E. in *Statistical methods in Cancer research. Volume 1-The analysis of case- control studies.* IARC Scientific Publication Nº 32. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980.
16. Schlesselman JJ. *Case-control studies. Design, Conduct, Analysis.* Oxford University Press. New York, 1982.
17. Newman TB, Browner WS, Hulley SB. Enhancing Causal Inference in Observational Studies, pages 125-138. In: *Designing Clinical Research: An Epidemiological Approach.* Philadelphia, by 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
18. Peacock J, Kerry S. *Presenting medical statistics from proposal to publication. A step by step guide.* Oxford University Press, 2007.

19. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
20. www.cochrane.de.
21. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care. *BMJ* 2001;323:42-46.
22. Easterbrook P. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-872.
23. Egger M, Davey Smith G. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998;316:61-66.
24. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB, for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology. A proposal for reporting. *JAMA* 2000;19 (283)15:2008-2012.
25. Altman DG. Diagnostic tests. In Altman DG, Machin D, Bryant TN, Garner MJ (eds) *Statistics with Confidence* (2nd edn). British Medical Journal Books. London 2000, pages 105-19.

CAPÍTULO 10.

Resumo e Conclusões

Summary and Conclusions

Resumo e Conclusões

O objectivo global desta tese foi melhorar o conhecimento em várias áreas de incerteza da trombose venosa cerebral (TVC), demonstrando que o prognóstico da TVC é previsível, mediante a utilização de um estudo de coorte, multicêntrico e multinacional. Complementou-se o estudo de coorte com outras metodologias para melhorar a evidência em determinadas questões específicas da doença trombótica venosa cerebral.

No **Capítulo 1** faz-se uma breve revisão histórica dos vários progressos que contribuíram para melhorar o conhecimento sobre as trombozes venosas cerebrais. Inicialmente, a TVC era considerada uma doença quase sempre fatal. Descrevem-se as sucessivas evoluções tecnológicas que se foram adquirindo, melhorando a informação sobre a diversidade de manifestações clínicas, tipo das repercussões cerebrais das oclusões venosas, métodos de diagnóstico e variedade de etiologias. Apesar dos avanços recentes no conhecimento da TVC, permanecem muitas áreas de incerteza nesta doença, muitas vezes apontada como “imprevisível”. Definem-se algumas das “áreas cinzentas” que serão os temas de investigação nesta monografia: curso clínico, prognóstico, predição de prognóstico, etiologia, estudo do sistema venoso cerebral por Doppler transcraniano e tratamento. A hipótese global da tese é que o prognóstico da TVC pode ser previsível através da análise de um estudo de coorte multicêntrico e multinacional.

No **Capítulo 2** detalham-se os aspectos relacionados com a organização e metodologia do estudo prospectivo multicêntrico e multinacional “*International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*” (ISCVT). Este estudo foi planeado com o objectivo primário de identificar factores preditores do prognóstico a longo prazo da TVC. Na primeira parte do Capítulo são enunciadas as razões subjacentes à sua realização. Especificam-se os aspectos metodológicos relacionados com a organização e desenvolvimento do estudo. São descritos os critérios de inclusão, as definições usadas, e os formulários utilizados para a recolha da informação na fase aguda e no seguimento dos doentes com TVC. O ISCVT constitui a principal fonte de dados que se utilizaram ao longo da monografia. Envolveu a participação de 89 centros de 21 países e o período de inclusão de doentes decorreu entre Maio de 1998 e Maio de 2001.

Na segunda parte do Capítulo 2 descrevem-se as características demográficas, clínicas, imagiológicas, prognóstico a curto e longo prazo da coorte do ISCVT. Foram incluídos 624 doentes com mais de 15 anos, 465 (74.5%) do género feminino, com idade mediana de 37 anos. Confirmou-se a heterogeneidade de apresentação clínica e imagiológica da TVC. Identificou-se mais do que um factor de risco para a trombose venosa em 56% dos doentes, mas em 12.5% não foi identificado nenhum factor de risco. Verificou-se elevado consenso na prescrição de terapêutica anticoagulante nos diferentes centros participantes. A fatalidade aos 30 dias foi 3.4%. No final do seguimento (mediana de 16

meses), 13.4% dos doentes morreram ou ficaram dependentes. Identificaram-se diversas complicações ao longo do seguimento: cefaleias (14%), convulsões (10.6%), recorrência de eventos trombóticos (6.5%) e alterações visuais (0.6%). Conclui-se que o prognóstico das TVC é melhor do que descrito previamente, mas que cerca de 13% dos doentes morrem ou ficam dependente no final do seguimento, e que existem várias complicações a longo prazo que devem ser monitorizadas.

O **Capítulo 3** dedica-se ao estudo dos factores de prognóstico e de modelos de prognóstico da TVC. O objectivo subjacente a este capítulo é identificar os doentes com TVC em maior risco de morrer ou ficar dependentes. Na primeira parte analisa-se a coorte do ISCVT para identificar as variáveis independentes associadas a mau prognóstico. Identificaram-se os seguintes preditores de morte ou dependência no final do seguimento (análise de curvas de sobrevivência, método de regressão de Cox): idade >37 anos, género masculino, alteração do estado mental, pontuação na escala de coma de Glasgow (GCS) <9, trombose do sistema venoso cerebral profundo, hemorragia cerebral, neoplasia e infecção SNC. O modelo de prognóstico classificou correctamente 86% dos casos, tendo especificidade de 99% e sensibilidade de 9%. Conclui-se que é possível identificar subgrupos de doentes com TVC em risco de ter mau prognóstico, que poderão beneficiar de maior monitorização ou de terapêuticas mais agressivas.

Na segunda parte do Capítulo 3, procede-se à validação deste modelo de prognóstico em duas amostras independentes de TVC: 1) série prospectiva do estudo cooperativo português VENOPORT (91 doentes); 2) 169 doentes com TVC incluídos prospectivamente em 5 centros que participaram no ISCVT, após o período de recrutamento deste estudo. O valor preditivo do modelo de prognóstico do ISCVT foi semelhante nas duas coortes independentes, demonstrando-se a sua validação externa. Este modelo mostrou elevado valor para prever os casos com bom prognóstico (99%), embora a capacidade de prever os de mau prognóstico fosse baixa (10 a 13%). Confirma-se que o modelo é útil para evitar terapêuticas agressivas em doentes com bom prognóstico, e orientar a selecção de doentes em risco de ter mau prognóstico para terapêuticas mais agressivas ou ensaios terapêuticos.

Na terceira parte do Capítulo 3, efectua-se uma revisão sistemática para identificar e analisar os modelos de prognóstico de TVC publicados na literatura. Foram incluídos 5 estudos na revisão sistemática, compreendendo entre 55 e 624 doentes. Identificaram-se 11 modelos de prognóstico: dois de morte na fase aguda, um de bom prognóstico a longo prazo, um de morte aos 6 meses, e os restantes de morte ou dependência a longo prazo. Dois modelos, que testaram o prognóstico a longo prazo da TVC, preencheram critérios de boa qualidade e de exequibilidade. Apenas o modelo do ISCVT foi validado

externamente. Os restantes modelos apresentaram várias limitações: pequena dimensão da amostra, problemas de validade externa e interna, de validade estatística, de exequibilidade ou ausência de validação externa. Conclui-se que existem poucos modelos de prognóstico da TVC, e que são poucos e de fraca qualidade. Os modelos do ISCVT são os que apresentam melhor qualidade.

No **Capítulo 4** descreve-se a evolução durante o internamento hospitalar dos 624 doentes com TVC incluídos no ISCVT. Descrevem-se a frequência e formas de agravamento neurológico após a admissão hospitalar. Vinte e três por cento dos doentes com TVC apresentaram pelo menos um tipo de agravamento neurológico. O tempo mediano entre o início dos sintomas e o agravamento foi 8 dias. Identificaram-se os seguintes factores preditores de agravamento neurológico (análise de regressão logística): GCS inferior a 13, presença de sinais motores bilaterais, trombose do seio lateral direito e enfarte cerebral na TAC/RMN de admissão. Demonstrou-se que o agravamento neurológico tem consequências no prognóstico a longo prazo. Conclui-se que é possível identificar doentes em maior risco de agravamento, que ocorre em cerca de um quarto dos doentes após o internamento hospitalar.

A segunda parte do Capítulo 4 dedica-se ao estudo dos doentes que faleceram na fase aguda da TVC. Vinte e sete doentes (4.3%) faleceram na fase aguda, 21 (3.4%) nos primeiros 30 dias após o início dos sintomas. O tempo mediano entre o início dos sintomas e a morte foi de 13 dias, e entre o diagnóstico de TVC e a morte de 5 dias. As causas de morte foram a herniação transtentorial devido a efeito de massa unilateral ou devido a edema cerebral difuso ou múltiplas lesões parenquimatosas. Identificaram-se os seguintes factores preditores de morte independentes (análise de regressão logística): coma, alteração do estado mental, trombose do sistema venoso cerebral profundo, hemorragia cerebral do hemisfério direito e lesão da fossa posterior. O agravamento de um defeito focal prévio ou o aparecimento de novos défices aumentaram o risco de morte. Conclui-se que a fatalidade durante o internamento é baixa, e que os doentes em maior risco podem ser identificados e podem requerer um tipo de tratamento individualizado.

No **Capítulo 5** descreve-se um subgrupo de doentes incluídos no ISCVT com uma apresentação clínica distinta e frequente de TVC, habitualmente considerada como tendo um prognóstico excelente: o síndrome de hipertensão intracraniana isolada (HI isolada). Cerca de um quarto dos doentes (143 doentes) do ISCVT preencheram os critérios clínicos de HI isolada. A trombose do seio lateral foi mais frequente neste subgrupo de doentes. Ocorreu agravamento neurológico em 22 doentes (15%). No último seguimento (tempo mediano 14 meses), os doentes com HI isolada tiveram com

maior frequência recuperação completa (90% vs. 76%, $p < 0.001$), e mais raramente dependência ou morte (7% vs. 16%, $p = 0.008$), quando comparados com os doentes com outras formas de apresentação clínica. No entanto, apresentaram mais frequentemente durante o seguimento, cefaleias intensas (21% vs 13%, $p = 0.019$) e queixas visuais (13% vs 5%, $p = 0.003$). Conclui-se que, apesar de ser uma forma clínica com bom prognóstico, carece de monitorização na fase aguda e ao longo do seguimento.

O **Capítulo 6** dedica-se a aprofundar aspectos relacionados com a etiologia ou factores de risco de TVC. Na primeira parte estuda-se a distribuição dos factores de risco de acordo com a distribuição geográfica e o grau de desenvolvimento dos países participantes no ISCVT. Os factores de risco mais frequentes na coorte do ISCVT foram: contraceptivos orais (46% das mulheres), condições protrombóticas (27%), gravidez ou puerpério (17% das mulheres), infecções ORL (8%) ou do sistema nervoso central (5%), neoplasia (8%), vasculite (8%), outras doenças sistémicas (14%), alterações do sistema nervoso central não infecciosas ou neoplásicas (5%). Detectou-se variabilidade na distribuição dos factores de risco nos diferentes países e regiões do mundo. A gravidez/puerpério (47% vs. 9%) e doenças sistémicas incluindo anemia (23% vs. 11%) foram mais frequentes nos países com “produto nacional bruto (PNB) per capita” médio-baixo. Nos países com “PNB per capita” alto, foram mais frequentes o uso de contraceptivos orais (50% vs. 28%), condições protrombóticas (31% vs. 12%) e alterações não infecciosas ou neoplásicas do SNC (6% vs. 1%). A gravidez/puerpério foi um factor de risco mais frequente nos países do Norte e Centro em relação ao Sul da CE (13% vs 5%). Conclui-se que as variações regionais na distribuição devem ser consideradas quando se comparam ou agrupam dados de diferentes centros, bem como no planeamento de ensaios clínicos.

Na segunda parte do Capítulo 6 descreve-se a frequência de onze mutações potencialmente protrombóticas numa série de 64 doentes (49 mulheres; idade média 42.4 ± 15.8 anos) com TVC em centros Portugueses. O objectivo foi efectuar uma análise exploratória de diversos polimorfismos genéticos e identificar polimorfismos candidatos ao risco aumentado de TVC. A frequência alélica das mutações estudadas foi: factor V Leiden 4.0%, protrombina G20210A 5.5%, factor V H1299R 9.5%, fibrinogénio beta 455 G/A 10.5%, fibrinogénio alfa (TaqI) 32.1%, PAI-1 4G/5G 43.8%, GPIIIa L33P 11.8%, MTHFR 677TT 38.3%, ECA I/D 37.5%, factor VII R353Q 8.7%, Factor XIII V34L 18%. Comparativamente às frequências destes polimorfismos descritas em controlos saudáveis, verificou-se elevada frequência do factor V de Leiden e da mutação do gene da protrombina G20210A, e sugeriu-se frequência elevada de polimorfismos do gene da MTHFR C677T e ACE I/D (factores de risco) e reduzida do gene do factor XIII 34L (factor

protector). Conclui-se que se justifica efectuar estudos de tipo caso-controlo para avaliar o papel destes factores no risco de TVC.

Na terceira parte do Capítulo 6 efectua-se uma revisão sistemática da literatura para avaliar se existe associação entre o polimorfismo de MTHFR C677T e o aumento de risco de TVC. A meta-análise incluiu 9 estudos de tipo caso-controlo, totalizando 382 casos e 1217 controlos. A frequência do genótipo 677TT nos casos de TVC não foi significativamente maior do que nos controlos [15.7% versus 14.6%; razão de proporções (odds ratio (OR)) = 1.12, IC 95% 0.80-1.58; p=0.50]. Demonstra-se com esta meta-análise que existem dados insuficientes na literatura para afirmar que a mutação MTHFR é um factor de risco para a TVC.

O **Capítulo 7** descreve e analisa o papel do Doppler transcraniano na avaliação de uma série de doentes com TVC. Na primeira parte do Capítulo 7, efectua-se um estudo de Doppler transcraniano venoso em 17 controlos normais e em 6 casos de trombose aguda do seio longitudinal superior (SLS). Determinaram-se as velocidades médias (V_m) da veia basal de Rosenthal (VBR) e da veia cerebral média profunda (VCMP) através de uma janela temporal posterior. Em 16 controlos e 1 doente estudaram-se as velocidades do seio recto (SR). A distribuição de sexos e idade média foi semelhante nos doentes e controlos. As velocidades de fluxo venoso foram significativamente mais elevadas nos doentes com trombose do SLS do que nos controlos na VBR e VCMP. Em três doentes com trombose do SLS registou-se aumento marcado das velocidades de fluxo na VBR, VCMP ou SR. Em 2 doentes os valores de velocidades de fluxo nas veias estudadas foram normais. Conclui-se que este método não deve ser utilizado como teste de rastreio em doentes com suspeita de TVC.

A segunda parte do Capítulo 7 dedica-se ao estudo dos fluxos venosos da região paraselar por Doppler transcraniano. Testa-se a hipótese que, na presença de TVC, as estruturas venosas paraselares participam na circulação colateral, estando as velocidades de fluxo aumentadas. Efectuou-se o estudo com Doppler transcraniano convencional em 11 doentes e com Doppler transcraniano codificado a cores em 5 doentes, através de uma janela temporal. Identificaram-se fluxos venosos provenientes da região paraselar, uni ou bilateralmente, em todos os doentes: correspondentes ao seio esfenoparietal em 10 doentes, e ao seio petroso superior em 8 casos. Detectaram-se velocidades médias dos fluxos venosos elevadas em ambos os seios paraselares. Em cinco casos o estudo foi complementado com Doppler transcraniano codificado a cores, que confirmou a origem dos sinais venosos identificados pelo DTC aos seios esfenoparietal e petroso superior. Sugere-se que o aumento das velocidades de fluxo em estruturas venosas que drenam o sangue para o seio cavernoso pode ser um sinal

indirecto de TVC. O estudo desta região pode aumentar a sensibilidade do Doppler transcraniano no diagnóstico de TVC. Este estudo demonstra que esta técnica pode ter importância na compreensão das alterações hemodinâmicas que ocorrem após oclusões venosas.

Na terceira parte do Capítulo 7, utiliza-se a técnica de Doppler transcraniano para compreender a associação citada na literatura entre a realização de punção lombar e a subsequente ocorrência de TVC. Testa-se a hipótese que a punção lombar pode induzir redução de velocidades de fluxo venoso em veias ou seios durais e dessa forma predispor à TVC. Efectua-se um estudo de Doppler transcraniano para registar as velocidades de fluxo médias no seio recto, antes, durante e após a punção lombar. A punção lombar induziu uma diminuição significativa da velocidade média de fluxo no seio recto. A redução da velocidade manteve-se no final da extracção do líquido, 30 minutos depois e manteve-se diminuída mesmo 6 horas depois da punção lombar. Conclui-se que o DTC pode ser útil para a compreensão de fenómenos hemodinâmicos e fisiopatogénicos de algumas doenças em que pode existir perturbação da circulação venosa ou do líquido céfalo-raquidiano.

O **Capítulo 8** é dedicado a alguns dos aspectos mais controversos da terapêutica actual das TVC. Na primeira parte do Capítulo 8 efectua-se uma revisão sistemática da literatura acerca do uso de trombolíticos, para avaliar o nível de evidência que existe em relação à sua eficácia. Não se encontrou nenhum ensaio clínico aleatorizado nem estudos controlados. Incluíram-se 72 estudos (169 doentes). O trombolítico administrado mais frequentemente foi a urokinase (76%), na maioria dos casos administrado localmente no seio dural ocluído. Dada a gravidade clínica dos casos com TVC tratados com trombólise, o prognóstico foi favorável. Na altura da alta, 7% dos doentes (IC 95% 3-12%) estavam dependentes e 5% (IC 95% 2-9%) faleceram. Em 17% dos casos ocorreu hemorragia intracraniana, em 5% associada a deterioração clínica. Conclui-se que os trombolíticos parecem ser seguros na TVC, mas os dados publicados não permitem avaliar a sua eficácia. Alguns enviesamentos limitam a extrapolação dos resultados para outros casos de TVC, e dados recentes não confirmam os resultados promissores da revisão sistemática.

Na segunda parte do Capítulo 8 analisa-se o efeito do uso de corticóides no prognóstico de doentes incluídos no ISCVT através de um estudo de tipo caso-controlo. Comparou-se o prognóstico “morte ou dependência aos 6 meses” entre casos (tratados com corticóides) e controlos (não tratados com corticóides) mediante três tipos de desenho: 1) emparelhamento de casos e controlos para os principais factores de mau prognóstico da TVC; 2) análise multivariada forçando a variável “uso de corticóides” além das

variáveis de prognóstico; 3) estratificação de casos e controlos para o número de factores de prognóstico. Cento e cinquenta doentes foram tratados com corticóides. 1) No estudo caso-controlo com emparelhamento, não se verificaram diferenças no prognóstico entre os dois grupos. 2) No estudo caso-controlo da coorte do ISCVT, o prognóstico dos doentes não foi diferente consoante foram ou não tratados com corticóides. Os doentes sem lesões cerebrais na TAC ou RM tratados com corticóides tiveram pior prognóstico do que os doentes não tratados. 3) O tratamento com corticóides não se associou a melhor prognóstico em nenhum dos estratos de doentes de acordo com o número de factores de mau prognóstico. Conclui-se que os corticóides na fase aguda da TVC não são úteis, e que podem associar-se a pior prognóstico em doentes sem lesões do parênquima cerebral. Estes resultados não suportam o uso de corticóides na TVC (nível de evidência III).

O **Capítulo 9** destina-se à discussão de vários aspectos metodológicos inerentes aos tipos de estudo utilizados no decurso da monografia: estudos de coorte, de tipo caso-controlo, de séries de casos e revisões sistemáticas.

Implicações

Os vários trabalhos que se desenvolveram têm potenciais implicações para a prática clínica e na orientação de outros trabalhos de investigação.

Implicações para a prática clínica

- Os modelos que se obtiveram permitem vigiar subgrupos de doentes em risco de agravar, morrer, ou ter pior prognóstico no final do seguimento.
- Não é certo quais são as terapêuticas mais eficazes na fase aguda da TVC, sobretudo nos doentes que agravam apesar de terapêutica anticoagulante. As terapêuticas devem ser individualizadas: uns doentes poderão beneficiar de craniectomia (e.g., os que têm lesões unilaterais com risco de herniação transtentorial) e outros de trombólise local (e.g., extensa lesão oclusiva ou trombose do sistema venoso profundo, e aumento grave de pressão intracraniana).
- Não existe indicação para a utilização de corticóides como terapêutica de fase aguda de TVC, excepto para o tratamento da doença de base.

- Deve ser mantido o seguimento a longo prazo dos doentes que tiveram TVC. Uma das razões é continuar a pesquisar a etiologia. Por vezes, ela manifesta-se algum tempo após a trombose venosa cerebral (neoplasia, vasculite, condições protrombóticas). Por outro lado, podem ser a ser conhecidos novos factores de risco, nomeadamente trombofilias, que podem ser pesquisados nos doentes que tiveram TVC no passado.
- O acompanhamento dos doentes a longo prazo justifica-se, igualmente, para vigiar as complicações que podem surgir após a alta: cefaleias, convulsões, fenómenos trombóticos, alterações visuais.
- A monitorização clínica na fase aguda e a longa prazo deve também ser aplicada aos doentes com o quadro de síndrome de hipertensão intracraniana isolada.
- A causa das cefaleias intensas e de alterações visuais deverão ser pesquisadas em cada doente: persistência de hipertensão intracraniana, hipertensão intracraniana recorrente, recorrência de trombose venosa cerebral, ou outra.
- Os doentes com queixas visuais devem efectuar exames oftalmológicos completos e regulares. Deve ser-se activo na prevenção das alterações visuais, raras mas graves.
- Após a fase aguda da TVC deve ser efectuada um exame imagiológico venoso (4-6 meses) para definir a circulação venosa após recanalização, e poder interpretar as possíveis causas dos novos sinais clínicos que surgem, com frequência, durante o seguimento.

Implicações para a investigação

- Obtiveram-se modelos de prognóstico que não são, no entanto, muito fáceis de aplicar no doente individual. Uma forma mais fácil para efectuar predições individuais é através da utilização de “pontuações de prognóstico”. Posteriormente a este trabalho, já foram determinadas “pontuações de prognóstico” e validadas nas mesmas coortes em que se demonstrou a validade externa do modelo do ISCVT.
- Será necessário proceder validação das “pontuações de prognóstico” em outras coortes de TVC, sobretudo em centros que não pertenceram ao ISCVT. É de particular importância a sua validação na África, Ásia e EUA, de onde houve pouca representatividade no actual estudo multicêntrico.
- É necessária alguma evidência do benefício do uso de corticóides antes de se iniciar um ensaio clínico. Essa demonstração pode resultar de desenho de estudo de imagem (ressonância de difusão em que se demonstre a redução do edema

vasogénico devido ao efeito dos corticóides), ou de investigação em modelo animal de trombose venosa em que seja demonstrado o efeito dos corticóides na redução de lesão induzida pela trombose venosa.

- Dada a raridade da TVC sugere-se, a exemplo do que foi feito com o ISCVT, recorrer a estudos de colaboração multicêntricos e internacionais para analisar os efeitos de terapêuticas na TVC. Conseguir-se-á, desse modo, obter resultados em maior número de doentes e em menor tempo. Sugere-se no contexto de tratamentos de fase aguda:
 - 1) fazer registos prospectivos de craniectomia com evacuação de hematoma versus craniectomia descompressiva;
 - 2) efectuar ensaio clínico para testar a eficácia da trombólise local nos seios durais ocluídos.
- Dado o elevado número de doentes com TVC incluídos no ISCVT, uma das linhas de investigação poderá ser a constituição de subgrupos de doentes com determinadas características, à semelhança do que se fez ao analisar o subgrupo de doentes com o síndrome de hipertensão intracraniana isolada. Outros subgrupos importantes foram já analisados e outros estão planeados: idosos (acima dos 65 anos), doentes do género feminino, puérperas, doentes com etiologias específicas.
- No ISCVT ocorreram fenómenos trombóticos a longo prazo em 6.5% dos doentes. Não é claro quais são os factores associados à recorrência. Vários aspectos poderão ser objecto de futuras análises utilizando os dados da coorte do ISCVT: momento da recorrência, associação com factores protrombóticos ou outros factores de risco, tratamento com anticoagulação.
- Não é certo qual é a duração óptima para prevenir recorrências trombóticas a longo prazo, nos doentes que tiveram TVC. Justifica-se realizar um ensaio clínico para avaliar a duração óptima de terapêutica com anticoagulação (e.g., 3 meses vs. 1 ano)
- Existem vários aspectos de fisiopatologia que não foram bem estudados na patologia venosa cerebral, e que se tornaram evidentes neste trabalho. Um dos aspectos que deverá ser melhor compreendido relaciona-se com a recanalização dos seios durais e veias ocluídas. A maior parte dos estudos da hemostase incidiu sobre os factores protrombóticos. O papel da fibrinólise endógena deverá ser alvo de estudos futuros.
- Outro aspecto da fisiopatologia menos investigado refere-se à variabilidade de configuração anatómica dos seios venosos durais e a sua implicação na diferente tolerância individual às oclusões venosas. O Doppler transcraniano, e a avaliação e

da angio-RM ou angio-TAC poderão melhorar o conhecimento sobre a circulação venosa colateral em situações de trombose venosa cerebral.

- Verifica-se também, pobreza de informação sobre a patofisiologia da lesão parenquimatosa cerebral subsequente à oclusão venosa. Será necessário aprofundar o conhecimento dos fenómenos subjacentes à lesão cerebral em modelos animais de trombose venosa cerebral. Será útil efectuar uma revisão sistemática de todos os modelos animais de trombose venosa cerebral, e sistematizar o conhecimento que existe sobre a patofisiologia da trombose venosa cerebral. O desenvolvimento de um modelo animal de trombose venosa cerebral, será também um recurso importante para avaliar o efeito de terapêuticas, nomeadamente de corticóides.
- O estudo da avaliação de trombofilia genética mostrou que podem existir polimorfismos associados a maior risco trombótico. No entanto, dada a ocorrência natural desses polimorfismos na população geral, e o pequeno risco associado ao polimorfismo, será necessário incluir elevado número de doentes para demonstrar o risco trombótico ou protector de alguns polimorfismos. Uma forma de viabilizar este estudo será constituir um banco de amostras de sangue de doentes de vários centros, países e regiões geográficas. É necessário incluir também um elevado número de controlos saudáveis nesses estudos, emparelhados para a idade, género, etnia e região geográfica, e estudar a associação dos vários factores de risco e os diferentes polimorfismos.

Parte dos projectos sugeridos neste capítulo serão objecto de investigação do próximo estudo multicêntrico internacional de trombozes venosas e seios durais, que está actualmente a ser organizado.

Summary and Conclusions

Main purpose of this thesis was to increase the knowledge in several areas of uncertainty related to cerebral venous thrombosis (CVT), and to demonstrate that its prognosis can be predicted by using a multicentre and multinational cohort. In addition to the cohort's type study, several other methodologies were applied in order to improve the current level of evidence concerning specific topics in CVT.

Chapter 1 gives a brief historical introduction about the progressive achievements in CVT. In the early years, CVT was considered a disease with ominous prognosis. Several improvements were acquired, allowing better diagnosis and more complete knowledge concerning clinical presentation, diagnosis, pathogenesis, treatment and etiology. Nevertheless, many areas of uncertainty remain, in this generally considered "unpredictable disease". We outline some of the "gray areas" which will be the topic of investigation in the current thesis: clinical course, prognosis, prediction of prognosis, particular clinical presentations, etiology, study of the venous system with transcranial Doppler, and treatment. Global hypothesis is that CVT prognosis may be predicted by analyzing a multicentre and multinational cohort.

In **Chapter 2** we describe the organization and methodological procedures of the "*International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*" (ISCVT). This prospective, multinational and multicenter study was launched with the primary aim of identifying predictors of long-term prognosis of CVT. In the first part of this chapter we review the reasons underlying the need for such a cohort study. We specify all the methodological issues concerning to the study organization, inclusion criteria, adopted definitions, data of inclusion and of follow-up forms, and progress of the Study. The ISCVT cohort is the main source of data used in several of the chapters along this thesis. It involved the participation of 89 centres from 21 countries, and included patients from May 1998 until May 2001.

In the second part of Chapter 2 we describe the baseline characteristics of patients included in the ISCVT, radiological features, treatments, risk factors, clinical course, short and long-term prognosis. Six hundred and twenty-four patients were included, 465 (74.5%) females, with median age of 37 years. There was considerable heterogeneity in the clinical presentation and neuroimaging. More than one risk factor was identified in 56% of patients, but in 12.5% of patients no risk factor underlying CVT was recognized. There was large agreement among centres in prescription of anticoagulant therapy. Thirty-day fatality was 3.4%. At the end of the follow-up (median 16 months), 13.4% of the patients were dead or dependent. Several complications were reported during the follow-up: severe headaches (14.6%), seizures (10%), recurrence of thrombotic events (6.5%) and visual complaints (0.6%). We conclude that prognosis is better than previously

reported, but 13% of patients have poor prognosis. Several complications should be monitored during follow-up.

Chapter 3 focuses on the likelihood to predict the prognosis of CVT. The purpose of this chapter is to identify patients with CVT at risk of having a poor prognosis, defined as being dead or dependent. In the first part of this Chapter the ISCVT cohort is analyzed. Several independent predictors of poor outcome were identified (logistic regression analysis): age > 37 years, male gender, mental status disturbance at admission, Glasgow Coma Scale (GCS) score < 9, deep cerebral venous system thrombosis, brain hemorrhage, malignancy and central nervous system infection. This prognostic model had an accuracy of 86%, a specificity of 99% and a sensitivity of 9%. We conclude that it is possible to identify a subgroup of patients at high risk of having a poor prognosis that may benefit from close monitoring and selection for more aggressive therapies.

In the second part of Chapter 3, external validation of this model is performed. We obtained two independent validation samples: 1) the prospective series of CVT of the previous cooperative Portuguese study (VENOPORT, 91 patients); 2) 169 patients with CVT prospectively included in 5 centres that participated in the ISCVT, after the recruitment period. The predictive value of the prognostic model was similar for both validation samples, demonstrating its external validation. This model showed high value to predict cases with very good prognosis (99%), but low ability to predict those with poor prognosis (10 to 13%). With this study we provide external validity for the model that confirmed to be useful to avoid aggressive interventions in patients with good prognosis.

In the third part of Chapter 3, a systematic review is performed, to identify and analyze all prognostic models obtained by multivariate techniques in prospective CVT studies. Five studies were included, comprising between 55 e 624 patients. We found 11 prognostic models: 2 concerning acute death, one good long-term prognosis, one death at 6 months, and the remaining death or dependence at long-term prognosis. Two prognostic models, predicting long-term prognosis, fulfilled criteria of good quality or feasibility. Only the long-term prognosis ISCVT model was externally validated in independent samples. Several limitations were found in the remaining models: small number of patients, problems of external or internal validity, statistical validity, feasibility and lack of external validation. We conclude that prognostic models in CVT are rare and of poor quality. The models derived from ISCVT are those who present better quality.

Chapter 4 addresses the clinical course after hospital admission of the 624 patients included in the ISCVT. The first part describes the frequency and types of neurological

worsening after hospital admission. Twenty three per cent of CVT patients presented at least one type of neurological worsening. Median time between symptoms onset and worsening was 8 days. Predictors of worsening were identified by multivariate analysis (logistic regression analysis): GCS score below 13, bilateral motor signs, right lateral sinus occlusion, and brain infarct or oedema on admission CT or MRI. We demonstrated that neurological worsening had negative impact in the long-term prognosis of CVT. In conclusion, almost one fourth of patients deteriorate after hospital admission, and we should provide close monitoring to those at risk of worsening.

In the second part of this chapter we analyze acute fatality. Twenty seven patients (4.3%) died during the acute phase, 21 (3.4%) within 30 days from symptoms onset. Median time between onset of symptoms and death was 13 days, and between diagnosis and death 5 days. Causes of death were mainly transtentorial herniation due to unilateral focal mass effect, or due to diffuse oedema and multiple parenchyma lesions. Independent predictors of death were (logistic regression analysis): coma, mental disturbance, deep cerebral venous system thrombosis, right intracerebral hemorrhage, and posterior fossa lesion. Worsening of previous focal or new focal deficits increased the risk of death. We conclude that some patients at risk may be identified and possibly will require individual treatment.

Chapter 5 is dedicated to study the subgroup of patients with isolated intracranial hypertension (IH) syndrome, usually considered to have an excellent prognosis. About one fourth of all patients included in the ISCVT fulfilled the predefined criteria of isolated intracranial hypertension. Lateral sinus thrombosis was more frequent in patients with isolated IH. Several types of neurological worsening occurred in 22 (15%) patients during the acute phase of CVT. At the last follow-up (median time 14 months), complete recovery was more frequent in isolated IH (90% vs. 76%, $p < 0.001$), and death or dependency occurred less often (7% vs. 16%, $p = 0.008$). Nevertheless, during the follow-up, patients with the isolated IH syndrome had more frequently visual complains (13% vs 5%, $p = 0.003$) and severe headaches (21% vs 13%, $p = 0.019$) than patients with other clinical presentations. Although mostly having good prognosis, patients with the isolated IH syndrome deserve monitoring during the acute phase of CVT and long-term follow-up.

Chapter 6 is dedicated to clarify some topics related with the etiology of CVT. In the first part, the distribution of risk factors for CVT is analyzed according to the geographical region and economic development of patients included in the ISCVT. The most frequent risk factors in the 624 patients included from 21 countries were: oral contraceptives (46% of the women), prothrombotic conditions (27%), pregnancy/puerperium (17% of the women), ENT infections (8%), CNS infections (5%), other infections (4%), CNS

disorders (5%), cancer (8%), vasculitis/APL (8%), and other systemic diseases (14%). Several regional differences on risk factors were found: pregnancy/puerperium (47% vs. 9%), systemic diseases (23% vs. 11%) were more frequent in medium-low Gross National Income (GNI) countries. Oral contraceptives (50% vs. 28%), CNS disorders (6% vs. 1%) and prothrombotic conditions (31% vs. 12%) were more frequent in high GNI countries. Among EC countries, there was higher frequency of CVT related pregnancy/puerperium in Central-Northern EC compared to South EC (13% vs 5%). Regional differences between regions and countries should be considered when comparing results from different studies, pooling data or planning therapeutic trials.

The second part of Chapter 6 describes the frequency of 11 prothrombotic polymorphisms in a series of 64 CVT patients included from several Portuguese Neurology Departments, between 1995 and 2006. Allelic frequency of several mutations were described: factor V Leiden 4.0%, prothrombin G20210A 5.5%, factor V H1299R 9.5%, fibrinogen beta 455 G/A 10.5%, fibrinogen alfa (TaqI) 32.1%, PAI-1 4G/5G 43.8%, GPIIIa L33P 11.8%, MTHFR C677T 38.3%, ACE I/D 37.5%, Factor VII R353Q 8.7%. Factor XIII V34L 18.7%. Compared with frequencies of corresponding polymorphisms described in control subjects elsewhere, it is suggested that patients with CVT had high frequency of factor V of Leiden and prothrombin gene mutation. Furthermore, we found an apparently high frequency of MTHFR 677CT and ACE I/D polymorphisms, and low frequency of factor XIII 34L in patients with CVT. A case-control study is needed to establish the role of these polymorphisms in the increase of the thrombotic risk in CVT.

In the third part of Chapter 6, a systematic review of the literature is performed to investigate the association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677TT genotype and the risk of CVT. Frequency of 677TT genotype was compared between cases and controls. Nine case-control studies were included. The pooled analysis included 382 patients with CVT and 1217 controls. The frequency of 677TT genotype among CVT patients was not significantly higher compared with controls [15.7% versus 14.6 %; OR=1.12, 95% confidence interval (95% CI) 0.80 to 1.58; p=0.50]. There was significant heterogeneity between studies. This meta-analysis demonstrates that there is currently insufficient data supporting that 677TT genotype is a risk factor for CVT.

Chapter 7 describes and analyses the role of transcranial Doppler in the evaluation of a series of CVT patients. In the first part of this Chapter we performed a venous transcranial Doppler ultrasound in 17 healthy volunteers and in six cases of documented acute superior sagittal sinus thrombosis. We measured mean blood flow velocities in the basal vein of Rosenthal (BVR) and the deep middle cerebral vein (DMCV) through a posterior temporal window. In 16 controls and in one patient, the straight sinus (SS) was also insonated through an occipital approach. Gender distribution and mean age of

controls and patients were similar. Mean blood flow velocities in BVR and DMCV were higher in CVT patients than in controls. Three out of the patients showed increased velocities either in the DMCV, the BVR or the straight sinus. Two patients had normal venous velocities values. We conclude that a normal examination should not exclude the diagnosis of CVT, and transcranial Doppler is not a suitable screening test for CVT.

The second part of Chapter 7 has the purpose to assess venous blood flow from parasellar region in patients with CVT, to test the hypothesis that veins from this anatomical region may be involved in collateral pathways. Venous signals from parasellar region were searched through a temporal window in eleven patients with CVT. Five cases were studied with power transcranial Doppler. Unilateral or bilateral venous blood flow from parasellar region was detected in all patients: corresponding to the sphenoparietal sinus in ten cases, and arising from superior petrous sinus in eight cases. Mean blood flow velocities were markedly high in both dural sinuses. Power transcranial Doppler assessment of the parasellar region was performed in five patients, confirming the parasellar origin of the venous signals corresponding to the sphenoparietal and superior petrous sinuses. We propose that increased velocities in veins from parasellar region might be an indirect signal of dural sinus occlusion, and that venous blood flow assessment from parasellar region by TCD or power TCD may increase the sensitivity of these methods in the diagnosis of CVT. We suggest that these non-invasive methods can contribute to a better understanding of some hemodynamics changes after sinus occlusion.

In the third part of Chapter 7 a transcranial Doppler study is undertaken to elucidate the mentioned causal association between lumbar puncture and CVT. We tested the hypothesis that lumbar puncture might predispose to CVT by decreasing blood flow velocities (BFV) in veins or dural sinus. We performed a transcranial Doppler study in 13 patients to record the mean BFV of the straight sinus before, during and after lumbar puncture in. Lumbar puncture induced a decrease of 47% of mean BFV in the straight sinus. The mean decrease of BFV was significant immediately at the end, 30 minutes after and more than 6 hours after lumbar puncture. The decrease of venous blood flow, related with venous stasis, is a possible mechanism contributing to the occurrence of CVT. Transcranial Doppler may be a useful noninvasive method to increase the understanding of pathogenic and hemodynamic phenomena in some diseases involving venous or CSF disturbances.

Chapter 8 is dedicated to some controversial issues of CVT therapy. In the first part we perform a systematic review of the literature to collect all the published information about the treatment of CVT with thrombolytics, because its use is frequently mentioned in patients who deteriorate despite anticoagulant therapy. We performed a Medline

search from 1966 to July 2001, checked all reference lists of studies found, and hand searched volumes of 11 journals. No randomized clinical trial (RCT) was found. Seventy-two studies (169 patients) were included. Urokinase was the thrombolytic most frequently administered (76%). In the majority of cases the thrombolytic was locally infused in the occluded sinus (88%). At discharge, 10 cases (7%, 95% CI 3 to 12%) were dependent and 9 cases (5%, 95% CI 2 to 9%) died. Intracranial hemorrhages occurred in 17% of cases, in 5% associated with clinical deterioration. Extra-cranial hemorrhages occurred in 21%, but only in 2% blood transfusion was required. We conclude that thrombolytics appear to be reasonably safe in CVT, but its efficacy cannot be assessed from the published data. Some bias limit extrapolation of the results to other CVT cases, and recent data do not entirely confirm the promising results of this systematic review.

In the second part of Chapter 8 we analyze the effect of steroids on the outcome of patients in the ISCVT by performing a case-control study. Death or dependence at 6 months was compared between cases (patients treated with steroids) and controls (patients not treated with steroids), using three designs: 1) Matched case-control study (each case matched with a control for prognostic factors); 2) Non-matched case-control study of the ISCVT cohort; 3) Case-control study in different strata according to the number of poor prognostic variables in each patient. One hundred and fifty (24%) patients were treated with steroids. 1) In the matched case-control study, the outcome was similar in the two groups of patients; 2) In the ISCVT cohort, no significant difference in poor outcomes was found whether patients were treated with steroids or not. Patients without parenchyma lesions treated with steroids had worse prognosis than those treated without steroids. 3) Treatment with steroids was not associated with better outcome in any strata of patients according to the number of poor prognostic factors. We conclude that steroids in the acute phase of CVT are not useful, and may be detrimental in patients without parenchyma cerebral lesions. These results do not support the use of steroids in CVT (evidence level III).

In **Chapter 9** we discuss several methodological issues, benefits or limitations, inherent to the type of studies carry out along the thesis: cohort study, case-control, case series and systematic reviews.

Implications

There are several potential clinical and investigation implications generated by the studies presented along the thesis.

Implications to clinical practice

- We developed several models that allow to increase the surveillance of subgroups of CVT patients at risk of worsening, acutely dying, or having long-term poor prognosis.
- It remains uncertain which is the most efficacious therapy in the acute phase of CVT, mostly in the patients who worse on anticoagulant treatment. Therapy should be individualized: some patients may get benefit from decompressive craniectomy (e.g., those who have unilateral brain lesions and the risk of transtentorial herniation), others from local thrombolysis (e.g., those with extensive dural sinus occlusion, or deep venous system occlusion, or extremely high intracranial pressure)
- There is no indication to treat patients with steroids at the acute phase of CVT, except for the treatment of the underlying disease.
- Long-term follow-up should be provided to all patients with CVT. One of the reasons is the need for searching the cause, sometimes revealed some time after CVT (malignancy, vasculitis, antiphospholipid syndrome). In addition, specific thrombophilia may be described in the literature *de novo*, and its investigation could be performed in the patients.
- Other reason to keep the patients on the follow-up are to pursue some complications that may occur after discharge: headaches, seizures, visual complains, other thrombotic events.
- Acute and long-term monitoring should also be provided to patients with the isolated intracranial hypertension syndrome.
- For each patient, the cause of recurrent headache and visual complains should be identified: persistent or recurrent intracranial hypertension, cerebral venous thrombosis recurrence, or other.
- Patients with visual complaints should get complete ophthalmological examination, in a regularly manner. We should be active in the prevention and treatment of visual loss, rare but potentially severe.
- After the acute phase of CVT a neuroimaging procedure (MR with veno-MR or angio-CT) should be performed. This examination may be done 4-6 months after CVT, to define the recanalization state of dural sinuses. This is essential to understand new clinical symptoms and signs, that often occur during the follow-up.

Implications to investigation

- We obtained prognostic models that may be useful to predict outcomes. Nevertheless, these prognostic models are equations that are not very easy to apply in the individual patient. A helpful approach to perform individual predictions is with a “prognostic score”. After the current study, a prognostic score was derived and validated in order to predict the prognosis in CVT patients.
- This “prognostic score” needs to be validated in other CVT cohorts, mainly in centres that were not represented in the ISCVT. It is of particular interest the validation of this “prognostic score” in centres from Africa, Asia and USA.
- Some evidence about the benefit of steroids in CVT is warranted before a clinical trial can be launched. That type of evidence can be obtained from case studies (such as with magnetic resonance examination, to test if steroids can have a positive effect in reducing vasogenic oedema), or in animal model of venous occlusion (demonstrating an effect of steroids in reducing brain lesion induced by venous occlusion).
- Due to the rarity of CVT we suggest to perform further multicentre and multinational studies to evaluate therapy efficacy in CVT. In the acute phase, two treatments deserve further investigation. From our results, we suggest:
 - 1) To perform a prospective registry of all cases treated with surgery, and to analyze the results of decompressive craniectomy and/or haematoma evacuation.
 - 2) To perform a clinical trial to evaluate the efficacy and safety of local thrombolysis in occluded dural sinus.
- Due to the large number of patients included in the ISCVT cohort, subgroups of patients with particular characteristics can be studied, as we did studying patients with the clinical presentation of isolated intracranial hypertension. Other examples, some of them already analyzed are: aged patients, females, puerperal patients, cases with specific etiologies.
- Several patients (6.5%) had thrombotic events after the acute phase of CVT. It is not clear what are the factors associated with higher risk of thrombotic recurrence. It will be extremely important to analyze the data of the ISCVT to clarify some of the following questions: time of recurrence, influence of the causes (e.g., thrombophilia), precipitants, and treatment.

- It is uncertain the optimal duration of anticoagulation after the diagnosis of CVT. Some centres treat patients during 3 months, but others extend the treatment to one year. Given that uncertainty, it is justified to perform a clinical trial to compare the benefit of short or long-term duration of anticoagulation.
- There are several questions related to CVT pathogenesis that remain poorly understood. One is related with recanalization after occlusion. Most of the studies relied mainly in the prothrombotic conditions. The action of endogenous fibrinolysis should be analyzed, namely its role in recanalization.
- Another pathophysiological subject that had deserved few attention in previous works, concerns the anatomic variability and its influence in the consequences of venous occlusion. There may be differences in individual tolerance to venous occlusion, and an important factor could be the ability to develop collateral circulation. This issue was poorly studied in previous investigations. Transcranial Doppler or venous study by Venography-MR or angio-CT may improve the knowledge about this potential factor determining clinical features or even prognosis.
- We also noticed that there is very scarce information concerning the pathophysiology of brain lesion after CVT. It will be need to increase the understanding of the mechanisms of lesion by developing better animal models of venous occlusion. It will be useful to apply the methodology of systematic reviews to find all the existing models of cerebral venous thrombosis and to review all the available data concerning the pathogenesis of CVT. The selection of a suitable animal model of CVT could be important to evaluate the potential benefit of some therapies, namely steroids.
- Some genetic polymorphisms may increase the risk of CVT or confer protection. Since their natural occurrence in the healthy population, the small risk conferred by each one, and the rarity of CVT, a large number of patients will be required to demonstrate the thrombotic or protector risk of some polymorphisms. A collection of samples of blood from several centres, countries, ethnic, and geographical regions should be assembled. Samples of large number of healthy controls will be needed, matched for age, gender, ethnic and region. Association between different risk factors (e.g., smoking, oral contraceptives, homocysteine and folate) and specific polymorphisms should be addressed in those studies.

Some of the suggested topics will be a matter of study in the next multicentre international study of veins and dural sinus thrombosis that is currently being prepared.

APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice 1

Formulário de inclusão de doentes com trombose venosa cerebral utilizado no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

Apêndice 2

Formulário de seguimento de doentes com trombose venosa cerebral incluídos no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

Apêndice 3

Distribuição de inclusão de doentes com trombose venosa cerebral por centro no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

Apêndice 4

Exemplo de uma “Newsletter”

Apêndice 5

Questionário para avaliar a causa de morte na fase aguda da trombose venosa cerebral no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

Apêndice 1

Formulário de inclusão de doentes com trombose venosa cerebral utilizado no
“International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

INTERNATIONAL STUDY ON CEREBRAL VEIN AND DURAL SINUS THROMBOSIS (ISCVT)

INCLUSION FORM

CENTRE No |__|__|__|__|

① IDENTIFICATION

Initials: |__|__|__|

Race: White

Black

Oriental

American Indian

Other _____

Date of birth: ____/____/____
Day Month Year

Age: |__|__| Gender: M F

Address _____ Postal Code _____ Tel.: _____

Address of a reliable relative / friend _____

_____ Tel.: _____

② **DIAGNOSIS OF CEREBRAL VEIN/DURAL SINUS THROMBOSIS** (send copy of radiologist's report, if possible)

Diagnosis confirmed: IA angiography MR MR-angio Other _____

Date of onset of symptoms ____/____/____
Day Month Year

Was the patient admitted? Yes No

Was the patient referred from other hospital? Yes No

Date hospital admission ____/____/____

Date CVDST diagnosis ____/____/____

③ **SINUSES INVOLVED** (occluded on angiography or thrombus visible on MRI)

	Yes	No
Superior saggital sinus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Left transverse sinus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Left sigmoid sinus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Right transverse sinus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Right sigmoid sinus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Straight sinus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cortical veins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deep venous system	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerebellar veins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (specify _____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

④ PRESENTING SYMPTOMS/SIGNS (from onset to the date of diagnosis)

	yes	no		
Mode of onset: acute (< 48h)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
subacute (> 48h to 30 days)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
chronic (> 30 days)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	yes	no		yes no
headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mental status disorder	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
visual loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mono/hemiparesis left	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
papilloedema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mono/hemiparesis right	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
diplopia, oculomotor palsy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	seizure, focal	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
stupor, coma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	seizure with generalization	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
aphasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	other symptom_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Glasgow Coma Scale score (GCS) on admission (if available; record best level)

Eye opening |__|

Motor response |__|

Verbal response |__|

Sum score |__|__|

⑤ NEUROIMAGING

	yes	no		yes	no
Did CT/MR show infarct or focal edema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	left hemisphere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			right hemisphere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			posterior fossa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
yesnoyesno					
Did CT/MR show IC hemorrhage?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	left hemisphere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(including hemorrhagic infarct)			right hemisphere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			posterior fossa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

n° lesions > 1 cm max.diameter ____ n° lesions > 5cm max.diameter ____

⑥ CSF

	yes	no
Was lumbar puncture performed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If yes, opening pressure_____ cells_____ proteins_____		
Other, (judged to be relevant) _____		

⑦ ETIOLOGY, PREDISPOSING CONDITIONS

Circle or underline (more than one, when appropriate)

1. Meningitis or other intracranial infection
2. Infection of neighbouring structure (sinus, ear, ...)
3. HIV infection
4. Other systemic infection (specify, _____)
5. Recent (<1 month) head trauma
6. Subclavian or jugular catheter; jugular occlusion
7. Meningioma, glomus tumour, skull /dural metastasis
8. Neurosurgery (<1month)
9. Other surgery (<1month)
10. Recent (<1month) lumbar puncture.
11. Pregnancy (_____ week)
12. Puerperium (or post-abortion) (_____ weeks post)
13. Oral contraceptives, current use (specify name and dosage, _____)
14. Oral contraceptives, past use
15. Hormone replacement therapy
16. Smoking (current; past; pack x years)
17. Carcinomatous meningitis
18. Carcinoma (specify location, _____)
19. Lymphoma; leukaemia
20. Polycythemia, thrombocythemia
21. Anaemia (specify type, _____)
22. Protein C, S, antithrombin deficiencies, factor V Leiden mutation, prothrombin mutation, MTHFR mutation, other coagulation disorder (specify, _____)
23. Cardiac failure, congenital heart disorder
24. Severe dehydration
25. Cirrhosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, celiac disease
26. SLE, Wegener's or other vasculitis (specify, _____)
27. Antiphospholipid antibody (specify type and titer, _____)
28. Behçet's disease
29. Sarcoidosis
30. Hyperhomocystinemia, homocystinuria
31. Nephrotic syndrome
32. Venous thromboembolic disease, Hughes-Stovin syndrome Drugs (L-asparaginase, androgens, epsilon aminocaproic acid, parenteral injections)
33. Illicit drugs (specify type and route, _____)
34. Other (specify, _____)

®TREATMENTS AND DATES

	yes	no	from	to
IV heparin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
SC heparin/LMWH, prophylactic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
SC heparin/LMWH, therapeutic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Oral anticoagulants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Antiplatelet drugs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Systemic, IV fibrinolytics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Local, IV fibrinolytics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Anticonvulsants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Steroids	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Acetazolamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Diuretics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Antiosmotics (e.g., manitol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Lumbar puncture, therapeutical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__
Shunt, type _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
Optic nerve sheath decompression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
Other _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	__/__/__

© CLINICAL COURSE

Did the patient worsen after diagnosis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	from __/__/__
Type of worsening	yes	no	
depressed consciousness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
altered mental state	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
worsening of previous motor/focal defect	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	worst GCS scale __/__
new motor/focal defect	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
new seizure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
visual loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
other _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	yes	no
If CT/MR repeated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
new infarct	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
new haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⑩ HOSPITAL DISCHARGE day ____ / ____ / ____

MODIFIED RANKIN SCALE AT DISCHARGE

- 0 No symptoms
- 1 Minor symptoms not interfering with lifestyle
- 2 Minor handicap: symptoms which lead to some restriction of lifestyle but the patient is able to look after himself
- 3 Moderate handicap: symptoms which significantly restrict lifestyle and/or prevent totally independent existence
- 4 Moderately severe handicap: symptoms which clearly preventing dependent existence though not needing constant attention
- 5 Severe handicap: totally dependent, requiring constant attention day and night
- 6 Death

NEUROLOGIST _____ DATE ____ / ____ / ____ TELF. _____

FAX _____

E-MAIL: _____

After completion return to the co-ordinating office by :

Fax to: 351 21 7957474

or E-mail to: jmferro@fm.ul.pt

or mail to: ISCVT Coordinating Office

Centro de Estudos Egas Moniz

Hospital Santa Maria

1649-035 LISBOA CODEX

PORTUGAL

Apêndice 2

Formulário de seguimento de doentes com trombose venosa cerebral incluídos no
“International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

INTERNATIONAL STUDY ON CEREBRAL VEIN AND DURAL SINUS THROMBOSIS (ISCVT)

FOLLOW UP FORM

CENTRE Nº |__|__|__|__|

① IDENTIFICATION Initials: |__|__|__| Date of birth: ____/____/____
Day Month Year

② FOLLOW UP date ____/____/____

Out patient clinic phone other _____

③ DISABILITY

MODIFIED RANKIN SKALE

- 0 No symptoms
- 1 Minor symptoms not interfering with lifestyle
- 2 Minor handicap: symptoms which lead to some restriction of lifestyle but the patient is able to look after himself
- 3 Moderate handicap: symptoms which significantly restrict lifestyle and/or prevent totally independent existence
- 4 Moderately severe handicap: symptoms which clearly prevent independent existence though not needing constant attention
- 5 Severe handicap: totally dependent, requiring constant attention day and night
- 6 Death

④ EVENTS AND DATES

	yes	no		
Death	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Cause _____
Recurrent CVDST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	New symptom signs _____
				Confirmed by MR <input type="checkbox"/> or _____
Other thrombotic event	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Specify _____
Seizure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Type, _____
			__/__/__	Type, _____
			__/__/__	Type, _____
	yes	no		
Hospital admission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Cause _____
			__/__/__	Cause _____
Severe headaches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
(Requiring bed rest or hospital admission)				

	yes	no	
Visual loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Specify, quantitatively_____
			right eye __ __ / __ __
			left eye __ __ / __ __
Pregnancy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___ Complications (if any) _____
Abortion (spontaneous)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___
Abortion (voluntary)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___

© TREATMENTS AND DATES

	yes	no	from	to
Sc heparin/ LMVH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	___/___/___
Oral anticoagulants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	___/___/___
Antiplatelet drugs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	___/___/___
Anticonvulsants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	___/___/___
Other _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	___/___/___

© ETIOLOGY

Since hospital discharge was a new etiology/ predisposing factor identified?
 If yes, specify _____

NEUROLOGIST _____

After completion return to the co-ordinating office by :

Fax to 351 21 7957474

or E-mail to: jmferro@iscvt.com

or mail to ISCVT Coordinating Office

Centro de Estudos Egas Moniz

Hospital Santa Maria

1699 LISBOA CODEX

PORTUGAL

Please keep a copy of this form for your records.

Apêndice 3

Distribuição de inclusão de doentes com trombose venosa cerebral por centro no
“International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

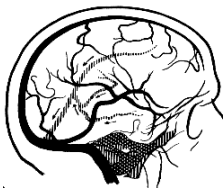
Country/City	Centres	Investigator	Nº Patients included	
Portugal	Lisboa	H. Santa Maria	JM Ferro/ P Canhão/ TP Melo	29
	Almada	H. Garcia da Orta	F Pita	9
	Porto	H. S. João	MJ Rosas/ C Pontes	5
	Porto	H. Santo António	G Lopes/ M Correia/ AM Silva/ C Correia	10
	Lisboa	H. Egas Moniz	M Viana Baptista/ I Palma	16
	Évora	H. Espírito Santo	I Henriques/ Guerra	3
	Viseu	H. S. Teotónio	Leal Loureiro	1
	Braga	H. S. Marcos	J Fontes/ E Lourenço/ J Figueiredo	17
	Coimbra	H. Universidade Coimbra	MA Ferro/ MC Macario/ B Rodrigues	16
	Amadora	H. Fernando da Fonseca	A A Pinto/ A Leal	6
	Coimbra	Centro Hospitalar Coimbra	P Mateus/ Grilo	5
	Lisboa	H. CUF	C Beirão	1
	Vila Real	Hospital de São Pedro	MR Silva/ G Neves	5
	Lisboa	Hospital D. Estefânia	JP Vieira	4
	Senhora de Hora	Hospital Pedro Hispano	J Pinheiro	1
	Lisboa	Hospital SAMS	M. Crespo	1
	Barreiro	Hospital Nossa Srª do Rosário	Z Goulard/MT Pereira	2
	Faro	Hospital Distrital Faro	F Ferreira/ L Afonso	2
	The Netherlands	Amsterdam	Academic Medical Centre	J Stam
Tilburg		St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg Hosp.	CC Tyssen	1
The Hague		Ziekenhuis Leyenburg	SFTM de Bruijn	2
Alkmaar		Medisch Centrum Alkmaar	MG Charbon	1
The Hague		Westeinde Ziekenhuis	F Bouwman/ J Tans/P Bienfait	6
Utrecht		Academisch Ziekenhuis Utrecht	L J Kappelle/ J Van Gijn	4
Heerlen		Atrium MC Heerlen	CL Franke	3
France	Paris	H. Lariboisière	M-G Bousser / I Crassard	50
	Mulhouse	Hospital E. Muller	R Gilles	5
	Marseille	H.D'Adultes de la Timone	M Loic	9
	Lille	Lille University Hospital	D Leys/ MA Mackowiak/ H Hénon	27
	Nimes	CHU Montpellier- Nimes	P Labauge	6
	Dijon	Hospital Général Dijon	M Giroud/ S-E Megherbi	11
	Nancy	Cte Hospitalier Universitaire- Hôpital Central	X Ducrocq/JP Lacour	22
	Amiens	Hôpital Nord- CHU d'Amiens	O Godefroy	3
México	México	Inst.Nac. Neurologia y Neurocirurgia	C Cantú/ F Barinagarrementeria	42
	Guadalajara	Hospital Civil de Guadalajara	JL Ruiz-Sandoval	10
	Queretaro	Hospital Angeles de Queretaro	F Barinagarrementeria	1
Germany	Berlin	University Hospital Charite	K Einhäupl/ M Weih/ JM Valdueza	10

Country/City		Centres	Investigator	Nº Patients included
	Heidelberg	Universität Heidelberg	W Hacke/ C Berger	15
	Giessen	University Giessen	E Stolz/ Gerriets	14
	Regensburg	University of Regensburg	F Schlachetzki/ U Bogdahn	7
	Würzburg	Neurologische Universitätsklinik Würzburg	F Weilbach	7
Brasil	São Paulo	H. das Clin.da Univ. de São Paulo	A Massaro/ E Camargo	32
	Porto Alegre	Faculdade Medicina PUCRS	J G Fernandes	1
	Rio Janeiro	H. Univ. Clementino Fraga Filho	C André	2
	São Paulo	Escola Paulista de Medicina	M M Fukujima	11
	São Paulo	Fac Med.da Santa Casa de S.Paulo	R Gagliardi/ K Helner	3
	São Paulo	Hospital de Santa Catarina	R Menoncello	2
Spain	Barcelona	Ciudad San. Y Univ. de Bellvitge	F Rubio	10
	Madrid	Hospital G. Univ. Gregorio Maranon	JA Villanueva	6
	Barcelona	Hospital Sagrat Cor-Alianza	AA Damunt	3
	Barcelona	Hospital de La Sta. Creu I Sant Pau	JL Marti-Vilalta/ JM Fabregas/ A Lleo	1
	Barcelona	Hospital Clinic i Provincial	A Chamorro Sanchez/ N Vila	3
	Léon	Hospital Virgen Blanca	J Tejada García/A Ares	5
	Vall D'Hebron	Hospital General Vall D'Hebron	J Alvarez Sabin/ Ortega	2
	Madrid	Hospital Universitario La Paz	E Diez Tejedor	6
	Cáceres	Complejo Hospitalar de Cáceres	I Casado	1
Badalona	Hosp. Univ. Germans Trias i Pujol	D Escudero/ M Millan	2	
Uruguai	Tacuarembó	Hospital de Clinicas	M Ferreira de Mattos	1
Luxemburg	Luxemburg	Centre Hospitalier de Luxemburg	R Metz	2
United Kingdom	London	University College of London	Martin Brown	3
	Scotland/Glasgow	Southern General Hospital	K Muir/ M Thomas/ J Greeve	7
Belgium	Ghent	University Hospital of Ghent	J De Reuck/ De Bluchn	2
	Edegem	University Hospital Antwerp	P Cras	2
	Liege	Clinique St. Joseph	P Desfontaine/ I Hansen/ Stevens	2
	Brugge	A.Z. Sint - Jan A.V	V Schotte/G Vanhooren	5
	Bruxelles	Cliniques Universitaires St-Luc	A Peeters	3
	Yvoir	Clin. Univ. U.C.L. de Mont-Godinne	P Laloux	3
	Leuven	University Hospital Gasthuisberg	R Vandenberghe	8
Italy	Milano	IRCCS Maggiore Hospital	I Martinelli/ G Landi	9
	Brescia	Spedali Civili Brescia	M Maura/ A Pezzini	5

Country/City	Centres	Investigator	Nº Patients included	
	Milano	Niguarda Hospital	A Ciccone/ R. Sterzi	8
	Parma	Parma University	U Scoditti/ G Buccino	15
	Bergamo	Ospedale Riuniti Bergamo	L Casto/ A Mamoli/ B Censori	5
	Modena	University of Modena	M Cavazuti/ S Carlo	3
	Torino	Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista	R Rudà/ G Gallo	7
	Rome	University "La Sapienza"	D Toni	2
	Milano	Ospedale "San Paolo" - Università di Milano	C Motto	2
	Firenze	Azienda Ospedalira Careggi	P Nencini	2
Australia	Brisbane	Princess Alexandra Hospital	RS Boyle	6
Western Australia	Perth	Royal Perth Hospital	G Hankey	2
Austria	Linz	O.ö.Landes - Nervenlinik	F Aichner/ HP Haring	6
Chile	Santiago	Instituto de Neurocirurgia	P Lavados	8
USA	New Jersey	New Jersey Neurosciences Institute	Souvik Sen	2
	Pennsylvania	University of Pennsylvania Medical Center	SE Kasner/ B Cucchiara	8
Sweden	Lund	University Hospital Lund	A Lindgren	11
Canada	Toronto, Ontario	Hospital for Sick Children	S Lanthier/ G deVeber	5
	Montréal, Quebec	CHUM- Hôpital Notre-Dame	L-H Lebrun	3
India	Mumbai	Bombay Hospital	N Bharucha/T Kuruvilla	1
Peru	San Isidro-Lima	Clínica Anglo-Americana	J Altamirano/F Solis	1
China	Beijing	Xuanwu Hospital CUMS	W Zhou	3
				644

Apêndice 4

Exemplo de uma “Newsletter”



DEAR ISCVT COLLABORATOR,

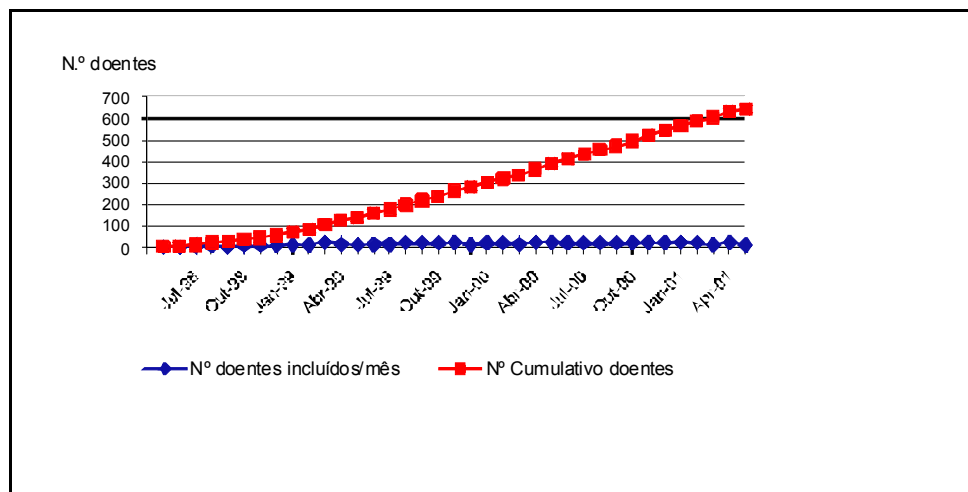
Thanks to the collaboration of all participating centres the recruitment of patients with CVT largely exceeded our main target of including 500 cases.

We are now working in preparing the main manuscript of the ISCVT results and pursuing the secondary studies. Therefore, we will continue to ask for additional information or details of certain cases.

INCLUSION OF ISCVT

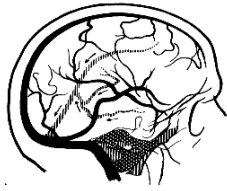
Some cases sent to the ISCVT coordinator centre were excluded for the present study (main reasons: diagnosis based in CT scan, error of diagnosis, cases less than 15 years old). So, the final numbers of the recruitment are:

- N° of patients included 624
- N° of recruiting centres 89
- N° of participating countries 21



VALIDATION OF THE ISCVT DATABASE

Validation of the ISCVT database is ongoing. We will ask the investigators for some crucial data that may be missing or inconsistent in the follow-up forms. If you notice any



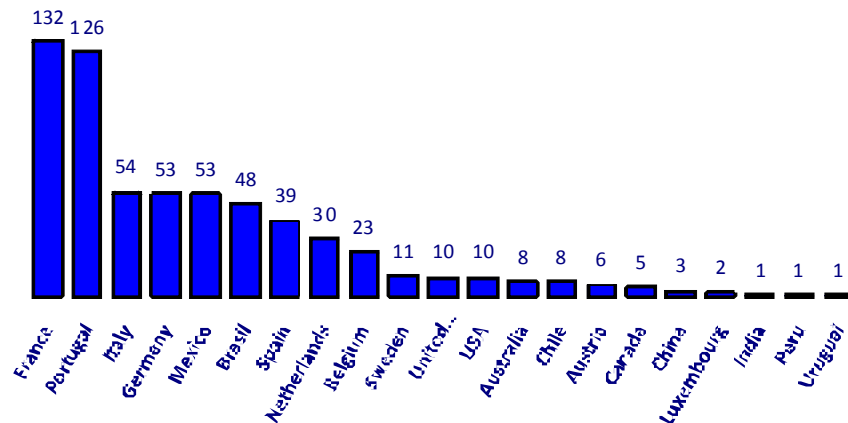
inaccuracy in the follow up lists that we send to you, please inform us of the necessary corrections.

9th Newsletter

ISCVT

INTERNATIONAL STUDY ON CEREBRAL VEIN AND DURAL SINUS THROMBOSIS

June 2002



6TH MONTH FOLLOW UP

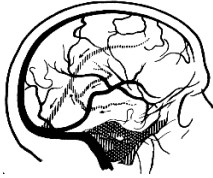
Thanks to the effort of all collaborators there are only 10 cases considered lost to follow-up. This is a very low percentage conferring high quality data for the primary objectives of the study.

LONG-TERM FOLLOW UP

Many centres decided to participate in the ISCVT secondary study of long-term follow-up of cases. As you know, the data drawn from this secondary study will be very important, because there is very few data on long-term follow-up after CVT.

At present **more than 25%** of long-term follow-ups from some centres are missing. This may increase the chance of bias, concerning the occurrence of events during the follow-up that may be overestimated (cases with events will search the physician more easily and frequently than those without recurrent complications, that are more prone to be lost to follow-up).

So, we ask you to **make all efforts to get information of those cases with missing follow-up**. A list or reminders of the date of follow-up will be sending regularly.



AETIOLOGY

The frequency of risk factors may reflect different diagnostic work-up between centres. To have robust information on the aetiology in ISCVT we should know the aetiological work-up performed at the different centres, namely concerning prothrombotic conditions. In this order, we sent an inquiry to all participating centres to know the routine examinations performed at each centre.

71 out 89 centres have already answered. If you are among the 18 who did not, please send your answer!

11TH ESC / 2ND ISCVT INVESTIGATORS MEETING

The 2nd ISCVT meeting took place during the 11th ESC in Geneva, May 2002.

The status of ISCVT was reviewed, the baseline characteristics of the series was presented and discussed. Special interest regarding the cases of acute death was raised. It was suggested that it would be helpful to ask the treating clinician about details of the circumstances of death of each case.

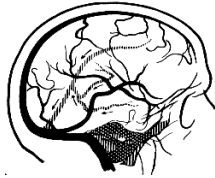
The need of completeness of long-term follow-up and the aetiological work-up of each centre was emphasized. It was decided that the co-ordinating centre will ask again the centres for such information.

The oral presentations to be presented at the 11th ESC were shown and discussed (see the abstracts on the web page www.iscvt.com)

Finally, the future of ISCVT was discussed, namely concerning publication policy and further studies to be planned: 5 years of follow-up and the feasibility of a randomised controlled trial comparing local thrombolysis with anticoagulant therapy in cases with predictors of a bad outcome.

DO NOT FORGET TO READ

- Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J. *Long-Term Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. results of the venoport study.* [Cerebrovasc Dis. 2002;13\(4\):272-8.](#)



- Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin DH. *Nonrandomised comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis.* Stroke. 2001 Oct;32(10):2310-7.
- Sztajzel R, Coeytaux A, Dehdashti AR, Delavelle J, Sinnreich M. *Subarachnoid hemorrhage: a rare presentation of cerebral venous thrombosis.* Headache. 2001 Oct;41(9):889-92
- Huisman TA, Holzmann D, Martin E, Willi UV. *Cerebral venous thrombosis in childhood.* Eur Radiol. 2001;11(9):1760-5.
- Schummer W, Schummer C, Weiller C. *Dural sinus thrombosis: a rare but potential deleterious complication of a central venous catheter.* Intensive Care Med. 2001 Mar;27(3):618-9

Prof. José M. Ferro

Dr.ª Patrícia Canhão
ISCVT Coordinator

Marisa Costa
ISCVT Secretary

Is cvt Coordinating Office: Prof. José M. Ferro, Centro de Estudos Egas Moniz,
Hospital de Santa Maria, 1600 Lisboa Codex, Portugal
Telf: 351.21.7974956, Fax: 351.21.7957474, E-mail: jmferro@ip.pt; Web Page: WWW.ISCVT.COM

Apêndice 5

Questionário para avaliar a causa de morte na fase aguda da trombose venosa cerebral no “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” *ISCVT*

INQUÉRITO PARA AVALIAR POSSÍVEL CAUSA DE MORTE
DE DOENTES COM TROMBOSE VENOSA CEREBRAL

Por favor, indique qual terá sido a mais provável causa de morte do seu doente (iniciais do nome, número):

- Hipertensão intracraniana devido a edema difuso
- Herniação Cerebral Transtentorial devido a efeito de massa (hematoma, enfarte, etc) _____
- Embolismo pulmonar
- Edema pulmonary neurogénico
- Estado de mal epiléptico
- Doença subjacente
- Morte súbita (<1h) não presenciada
- Qualquer combinação das anteriores ___+___+___+___
- Outra, especifique_____

Foi feita autópsia? Sim Não

Se sim, por favor envie os resultados

INQUIRY TO IDENTIFY THE POSSIBLE CAUSE (S) OF DEATH
OF PATIENT WITH CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

Please specify which one of the following was the most likely cause(s) of death of your patient (name's initials, number) :

- Intracranial hypertension due to diffuse oedema
- Cerebral transtentorial herniation due to mass effect (haematoma, infarct, etc)

- Pulmonary embolism
- Neurogenic pulmonary oedema
- Generalised epileptic status
- Underlying disease
- Sudden (<1h) unwitnessed death
- Any combination of the above ___ + ___ + ___ + ___
- Other, Specify _____

Was autopsy performed? Yes No

If yes, please fax results