Aurélio Pimenta Dutra

**Trombose venosa cerebral – evolução clínica
e fatores prognósticos em 111 pacientes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof.Dr. Ayrton Roberto Massaro

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dutra, Aurélio Pimenta

Trombose venosa cerebral : evolução clínica e fatores prognósticos em 111
pacientes / Aurélio Pimenta Dutra. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Ayrton Roberto Massaro.

Descritores: 1.Trombose dos seios intracranianos/etiologia 2.Prognóstico

3.Trombose dos seios intracranianos/terapia 4. Trombose dos seios

intracranianos/diagnóstico 5. Trombose dos seios

intracranianos/epidemiologia

USP/FM/SBD-264/08

Dedico

Aos meus pais, José Antônio e Maria das Graças, que dedicaram suas vidas à educação dos filhos, e pelo apoio e exemplos de luta, doação, amor, respeito.

Aos meus irmãos, Ana Cristina, Álvaro e Adriana cuja amizade, amor e companheirismo são uma constante.

À Karina, sinônimo de apoio, incentivo, carinho e principalmente compreensão por minha ausência concedendo uma oportunidade de me realizar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ...

Ao **Prof. Dr. Ayrton Roberto Massaro**, por ter me conduzido e orientado neste trabalho como neurologista, e pós-graduando, pela amizade, exemplo pessoal e profissional somado aos ensinamentos e incentivos durante estes anos.

Ao **Dr. Élbio Antonio D'Amico**, médico chefe do laboratório de coagulação da Fundação Pro-Sangue Hemocentro de São Paulo, Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela disponibilidade e ajuda no acompanhamento dos pacientes e na realização dos estudos laboratoriais, indispensáveis neste estudo.

À **Dra Paula Ribeiro Villaça**, médico do Laboratório de Coagulação da Fundação Pro-Sangue Hemocentro de São Paulo, Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela ajuda no seguimento dos pacientes e trabalho cooperativo.

Ao **Prof. Dr. Milberto Scaff**, professor titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelas oportunidades oferecidas durante a minha formação como neurologista e apoio na realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Nitrini**, professor livre-docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo apoio e compreensão nas dificuldades durante a conclusão deste estudo.

À **Dra. Érica Cristina Sá de Camargo** doutora pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que, de forma brilhante, conduziu a primeira metade deste trabalho. Obrigado pela confiança na continuidade deste estudo e pela amizade.

Aos **Drs. Paulo Caramelli e Gislea Tinone** que me apoiaram na continuidade deste estudo, obrigado pela amizade e ensinamentos na minha formação como neurologista.

Aos **Profs Drs Luiz dos Ramos Machado e José Antônio Livramento** pelos ensinamentos, suporte e orientação na conclusão deste estudo.

À **Dra Andréia de Fátima Nascimento**, médica do Instituto de Ciências do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, pela orientação e ajuda na conclusão da análise estatística deste estudo.

À **Dra Barbara Maria Rzycki** pela cuidadosa correção gramatical e ortográfica e estruturação do conteúdo deste texto.

A todos os **médicos assistentes e residentes** do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cuja participação foi fundamental para a realização deste estudo.

Aos **funcionários, enfermeiros, secretários e voluntários** do

ambulatório, enfermagem e administração do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, obrigado pela ajuda e atenção dispensadas durante todo o curso.

Em especial, **aos pacientes** que participaram do estudo, pela doação e confiança no meu trabalho, que espero os tenha beneficiado.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras e Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 Histórico	26
2.2 Anatomia da circulação venosa cerebral e patologia	28
2.2.1 Sistema venoso superficial	29
2.2.2 Sistema venoso profundo.....	30
2.2.3 Patologia	35
2.3 Epidemiologia	36
2.4 Quadro clínico	37
2.4.1 Evolução temporal	37
2.4.2 Sinais e sintomas	38
2.4.3 Síndromes clínicas	39
2.5 Etiologia	40
2.5.1 Estados protrombóticos adquiridos	41
2.5.2 Trombofilias hereditárias	42
2.5.3 Outras trombofilias	44
2.5.4 Estados prótrombóticos adquiridos	44
2.5.5 Infecções, inflamações e fibrose meníngea	45
2.6 Diagnóstico laboratorial	46
2.7 Diagnóstico neuroradiológico	47
2.7.1 Tomografia computadorizada de crânio.....	47
2.7.1.1 Sinais diretos	47
2.7.1.2 Sinais indiretos	49

2.7.2 Ressonância magnética	51
2.7.3 Angiografias	52
2.7.3.1 Angiografia digital do crânio por cateterismo	52
2.7.3.2 Angiografia por ressonância magnética	52
2.7.3.3 Angiografia venosa por tomografia	53
2.7.4 Diagnóstico topográfico	54
2.8 Tratamento	54
2.8.1 Tratamento antitrombótico	54
2.8.2 Tratamento trombolítico	56
2.8.3 Recanalização	57
2.8.4 Tratamento sintomático de fase aguda	57
2.8.4.1 Redução da hipertensão intracraniana	57
2.8.4.2 Crises epiléticas	58
2.8.4.3 Cefaléia	58
2.8.4.4 <i>Deficit</i> de acuidade visual	59
3 PROGNÓSTICO	60
4 OBJETIVOS	66
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	68
5.1 Critérios de inclusão e exclusão	70
5.1.1 Critérios de inclusão	70
5.1.2 Critérios de exclusão	70
5.2 Protocolo e exames complementares na avaliação da TVC	71
5.2.1 Dados epidemiológicos	71
5.2.2 Quadro clínico	72
5.2.3 Fatores predisponentes da TVC	73
5.3 Exames de neuroimagem	75
5.3.1 Tomografia de crânio	75
5.3.2 Ressonância magnética de crânio	75
5.3.3 Angioressonância magnética venosa cerebral	76
5.3.4 Angiografia por método de tomografia	76
5.3.5 Angiografia digital de crânio por cateterismo	76
5.3.6 Parâmetros de avaliação neuroradiológica	76

5.4 Tratamento clínico	77
5.5 Fluxograma do atendimento médico	77
5.5.1 Internação hospitalar	77
5.5.2 Tratamento ambulatorial	78
5.6 Evolução clínica, seguimento e prognóstico	78
5.7 Análise estatística	79
5.8 Aspectos éticos	80
6 RESULTADOS	81
6.1 Epidemiologia	82
6.1.1 Sexo e idade	82
6.1.2 Etnia	83
6.2 Quadro clínico	83
6.2.1 Sinais e sintomas	83
6.2.1.1 Cefaléia	83
6.2.1.2 Manifestações neuro-oftalmológicas	84
6.2.1.3 <i>Deficit</i> focal	84
6.2.1.4 Crises epiléticas	84
6.2.1.5 Alteração do nível de consciência	84
6.2.2 Síndrome clínica	85
6.2.2.1 Síndrome de hipertensão intracraniana isolada	85
6.2.2.2 Síndrome focal	85
6.2.2.3 Encefalopatia	85
6.2.3 Tempo para o diagnóstico	85
6.3 Fatores predisponentes	85
6.3.1 Fatores de risco para doenças cerebrovasculares	85
6.3.2 Fatores locais	86
6.3.3 Alteração na homeostase hormonal feminina	86
6.3.4 Doenças sistêmicas e hematológicas	86
6.3.5 Trombofilias hereditárias	87
6.3.6 Outras trombofilias	87
6.3.7 Associação de fatores	90
6.4 Neuroimagem	90

6.4.1 Local da TVC	90
6.4.2 Lesões secundárias à TVC	91
6.5 Tratamento	91
6.5.1 Tratamento sintomático	93
6.6 Evolução clínica e prognóstico	94
6.6.1 Complicações e intercorrências	94
6.6.1.1 Seqüelas	94
6.6.1.2 Complicações dos tratamentos	95
6.6.1.3 Crises epiléticas	95
6.6.1.4 Gravidez	95
6.6.1.5 Perda de seguimento	96
6.7 Novos fenômenos trombóticos	96
6.8 Prognóstico e análise estatística	97
6.8.1 Análise univariada χ^2	100
6.8.2 Análise de regressão logística	101
7 DISCUSSÃO	104
7.1 Caracterização da casuística	106
7.2 Quadro clínico	107
7.3 Fatores predisponentes	109
7.4 Neuroimagem	112
7.5 Tratamento	113
7.6 Avaliação de prognóstico	114
8 CONCLUSÕES	122
ANEXOS	124
ANEXO 1 – Termo de consentimento pós-aprovado	125
ANEXO 2 – Protocolo clínico pré-estabelecido	128
ANEXO 3 – Seguimento dos pacientes	132
ANEXO 4 – Termo de aprovação da Comissão de Ética	134
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	135

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoncepcional
ANCA	<i>Antineutrophil cytoplasmatic antibodies</i>
ARM	Angioressonância Magnética
AVT	Angiografia Venosa por Tomografia
BHE	Barreira Hematoencefálica
DCB	Doenças Cérebro Vasculares
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EMR	Escala Modificada de Rankin
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FVL	Fator V de Leiden
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HIC	Hipertensão Intracraniana
HIP	Hemorragia Intraparenquimatosa
HNF	Heparina Venosa
HNF	Heparina não Fracionada
ISCVT	<i>International Study Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis</i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MTHFR	Metilenotetraidrofolatoredutase
PTRM	Protrombina Mutante
RM	Ressonância Magnética
RNI	Relação Normatizada Internacional
RPCA	Resistência à Proteína C Ativada
SC	Seio Cavernoso
SHIC	Síndrome Hipertensão Intracraniana Isolada
SL	Seio Lateral
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	Seio Petroso

SR	Seio Reto
SS	Seio Sigmóide
SSI	Seio Sagital Inferior
SSS	Seio Sagital Superior
ST	Seio Transverso
TC	Tomografia de Crânio
2D TOF	<i>Two-Dimensional Time of Flight</i>
3D TOF	<i>Three-Dimensional Time of Flight</i>
TP	Tempo de Protrombina
TSLE	Trombose de Seio Lateral Esquerdo
TSSS	Trombose de Seio Sagital Superior
TT	Tempo de Trombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Ativado
TVC	Trombose Venosa Cerebral
TVVC	Trombose de Veias Corticais
VBR	Veia Basal de Rosenthal
VCI	Veia Cerebral Interna
VG	Veia de Galeno

LISTA DE SIGLAS

FESN	Federação Européia das Sociedades Neurológicas
AHA/ASA	<i>The American Heart Association/American Stroke Association</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

mL	mililitro
g	grama
kg	quilograma
ng	nanograma
/	por
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual

LISTA DE FIGURAS e GRÁFICOS

Figura 1	Sistema venoso superficial - seios da dura-máter e veias corticais.....	31
Figura 2	Sistema venoso profundo.....	32
Figura 3	Esquema de drenagem venosa cerebral.....	33
Figura 4	Correlação dos sistemas venosos, superficial e profundo.	34
Figura 5	Tomografia de crânio sem contraste com evidência de hemorragia subaracnóide (seta A) e sinal do triângulo denso (seta B). Trombo em topografia de SSS visto na RM - FLAIR (seta C).....	48
Figura 6	Tomografia de crânio sem contraste com evidência do sinal da corda (seta). Imagem melhor da trombose de veia em RM -T1.....	48
Figura 7	Tomografia de crânio com contraste com evidência do sinal do delta vazio (seta).....	49
Figura 8	Tomografia de crânio e RM - T2 com evidência de lesão hemorrágica e edema cerebral.....	50
Figura 9	RM - FLAIR com evidência de lesões isquêmicas e seio sagital superior hiperintenso.....	51
Figura 10	(A) ATC que evidencia falha de enchimento do ST direito - TVC ST direito. (B) ARM que mostra irregularidades e falha de enchimento ST direito - TVC ST direito. (C) Angiografia digital com falha de enchimento do SSS - TVC SSS.....	53
Gráfico 1	Quantidade de pacientes incluídos no estudo por ano.....	69
Gráfico 2	Distribuição do sexo na TVC conforme as faixas etárias .	82
Gráfico 3	Distribuição étnica dos pacientes	83

Gráfico 4	Frequência de trombofilias diagnosticadas nos 111 pacientes estudados.....	89
Gráfico 5	Curva de seguimento clínico pela escala modificada de Rankin de pacientes portadores de TVC	97
Gráfico 6	Porcentagem de pacientes na escala modificada de Rankin ao longo do tempo de acompanhamento	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Causas e fatores de risco identificados para Trombose Venosa Cerebral	88
Tabela 2	Fatores causais dos pacientes com TVC em anticoagulação	91
Tabela 3	Dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes com TVC (n = 105).....	99
Tabela 4	Fatores Predisponentes dos pacientes com TVC (n = 105)	99
Tabela 5	Dados de neuroimagem dos pacientes com TVC (n = 105)	101
Tabela 6	Fatores Prognósticos Significativos conforme χ^2	101
Tabela 7	Análise de regressão <i>Stepwise</i> para os fatores relacionados ao bom e mau prognóstico.....	102
Tabela 8	Análise regressão logística com cálculo dos coeficientes e razão de chances.....	103

RESUMO

DUTRA, A.P. **TROMBOSE VENOSA CEREBRAL: EVOLUÇÃO CLÍNICA E FATORES PROGNÓSTICOS EM 111 PACIENTES.** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

Introdução: A evolução clínica da trombose venosa cerebral (TVC) pode variar desde a recuperação completa ao óbito. Séries européias e um estudo multicêntrico identificaram alguns fatores indicativos de prognóstico da TVC, dado importante na decisão da melhor terapêutica para os pacientes. Este estudo busca identificar, a partir do seguimento prospectivo de cento e onze pacientes com TVC, os fatores prognósticos envolvidos na evolução clínica durante o período de 2 anos. **Pacientes Métodos:** Foram acompanhados prospectivamente 111 pacientes com diagnóstico de TVC desde a fase aguda do diagnóstico, confirmado por meio de RM de encéfalo e/ou angiografia cerebral (ARM, ATC ou angiografia digital). Obtidos dados do quadro clínico e seguimento por um protocolo clínico. 96% dos pacientes foram anticoagulados na fase aguda com heparina e seguida de anticoagulação com warfarina. Submetidos a investigação para os fatores predisponentes para TVC. A evolução clínica foi quantificada por meio da escala modificada de Rankin (EMR) após 3, 6, 12 e 24 meses, definindo os pacientes de bom prognóstico $EMR \leq 1$, e mau prognóstico $EMR \geq 2$. Comparamos dados clínicos da fase aguda e resultados encontrados nos exames de imagem e laboratoriais como possíveis fatores prognósticos, através da análise univariada pelo teste χ^2 e os fatores de significância estatística ($p < 0,1$), foram analisados com regressão logística ajustada e cálculo da razão de chances (RC), (intervalo de confiança IC=95%). **Resultados:** A média da idade dos pacientes foi de 35 anos, 72% mulheres, 40% afro-brasileiros. As principais manifestações clínicas foram: cefaléia 97%, déficit focal 47%, crise epiléptica 40%, alteração da consciência 28%, síndrome de HIC (SHIC) isolada 40%. Quanto aos fatores predisponentes; 75% das mulheres usavam anticoncepcional, 31% dos pacientes apresentavam trombofilia hereditária, 13% SAAF, 6% eram portadores de vasculites, 25% outros estados pro trombóticos, 7 % apresentavam fatores locais (infeciosos ou MAV); e 5% das mulheres estavam no puerpério ou gestação. Os dados de neuroimagem revelaram que 42% apresentaram trombose em mais de um sistema venoso, 33% tiveram infartos hemorrágicos e 18% infartos venosos isquêmicos, e 20% dos pacientes apresentaram trombose de veias e seios profundos. Após 24 meses 18 pacientes (17%) apresentaram $EMR \geq 2$ e os fatores determinantes de pior prognóstico foram: a etnia afro-brasileira $p=0,001$; $RC= 11,37$ (95% IC 2.81-46,08), alteração do nível de consciência $p=0,007$; $RC=4.56$ (95% IC 1.61-19.45), sexo masculino $p=0,049$ $RC=3.55$ (95% IC 1.00-12.55) e idade acima

de 32 anos $p=0,05$ $RC = 3.95$ (95% IC 0,97-15.20). A presença isolada de ACO como fator predisponente está associado ao melhor prognóstico $p = 0,016$; $RC=5,17$ (95% IC 1.37-19.57) e após 24 meses a mortalidade foi de 4,5%. **Conclusão:** A análise deste trabalho evidencia que a maioria dos pacientes portadores de TVC (83%) apresenta uma evolução benigna com o tratamento, estando após 24 meses assintomáticos ou com sintomas mínimos, e a presença de ACO como fator predisponente isolado a TVC está relacionado ao melhor prognóstico. Os pacientes com pior evolução clínica têm a raça afro-brasileira, a alteração do nível de consciência, sexo masculino e idade acima de 32 anos como fatores determinantes de pior prognóstico em vinte e quatro meses. A identificação destes fatores é importante por direcionar um melhor tratamento na fase aguda da TVC para casos selecionados.

Descritores: 1.Trombose dos seios intracranianos/etiologia 2.Prognóstico
3.Trombose dos seios intracranianos/terapia 4.Trombose dos seios intracranianos/diagnóstico 5.Trombose dos seios intracranianos/epidemiologia

ABSTRACT

DUTRA, A.P. **CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS: CLINICAL OUTCOME AND PROGNOSTIC FACTORS IN 111 PATIENTS.** [thesis] "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008".

Introduction: The cerebral venous thrombosis (CVT) clinical evolution is quite variable from complete recovery to death. Some European series and a multicenter study had identified prognostic factors related to CVT prognosis. The identification of these factors is important for the best therapeutic decision to patients. This study aims to identify the prognostic factors enrolled in clinical evolution of 111 patients with CVT in a prospective outcome clinical trial during two years. **Subjects and Methods:** One hundred and eleven patients were prospective followed with the diagnosis of CVT since acute phase diagnosis, confirmed by brain MRI and/or brain angiography (MRA, CTA or digital angiography). Information about clinical features and follow-up were filled on a clinical form. 96% of the patients were anticoagulated on heparin followed by warfarin treatment. The patients were investigated to predisposing factors to CVT. The clinical evaluation was accessed by the modified Rankin scale (mRs) after 3, 6, 12 and 24 months, considering patients with good outcome when mRs ≤ 1 and poor outcome when mRs ≥ 2 . The acute phase clinical features, laboratory and imaging data were compared as possible prognosis factors beyond univariate χ^2 test and the factors with statistical significance ($p < 0,1$) and then analyzed by logistic regression adjusted and Odds Ratio values (confidence interval CI=95%). **Results:** The mean age of the patients was 35 years, 72% were women, and 40% were African Brazilian. The main clinical features observed were: headache 97%, focal sign 47%, epileptic seizure 40%, isolated ICH syndrome 40% and altered mental status 28%. All the patients were investigated to predisposing factors; 75% of the women were on oral contraceptive, 31% of the patients presented hereditary thrombophilia, 13 % antiphospholipid syndrome, 6% presented vasculitis, 25% other prothrombotic state, 7% presented some local feature (arteriovenous malformation or infection) and 5% of women were pregnant or on puerperium. The neuroimaging data showed that 42% of the patients presented thrombosis in more than one venous system, 33% had hemorrhage infarcts, 18% ischemic venous infarcts and 20% of the patients had thrombosis of the deep venous system. After two years 17% had a mRs ≥ 2 and the features enrolled on poor prognosis were: African Brazilian patients $p=0,001$; OR= 11,37 (95% IC 2.81- 46,08), altered mental status $p=0,007$; OR=4.56 (95% IC 1.61-19.45), male gender $p=0,049$ OR=3.55 (95% IC 1.00-12.55) and age over 32 years $p=0,05$ OR = 3.95 (95% IC 0,97-

15.20). The presence of oral contraceptives as isolated predisposing factor was related to good outcome CVT $p=0,016$; OR=5,17(95% IC 1.37-19.57) and after two years the mortality rate was 4,5%. **Conclusion:** This study data show that most patients with the diagnosis of CVT (83%) has a good outcome with the treatment, after two years follow up they have no symptoms or minimal deficits, and the presence of oral contraceptives as isolated predisposing factor was related to better outcome CVT. The patients with poor prognosis have the African Brazilian ethnic group, altered mental status, male gender and age over 32 years as the factors enrolled on bad clinical evolution in two years. The identification of these factors can have future value on treatment better choice on acute phase to selected CVT patients.

Key-words: 1.Intracranial sinus thrombosis/etiology 2.Prognosis
3.Intracranial sinus thrombosis/therapy 4.Intracranial sinus
thrombosis/diagnosis 5.lintracranial sinus
thrombosis/epidemiology

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença vascular cerebral causada por oclusão dos seios venosos e/ou das veias cerebrais por trombos, inicialmente vermelhos que, como em outros territórios venosos, são substituídos por tecido fibroso e, algumas vezes, mostra sinais de recanalização. Dentre as doenças cerebrovasculares, a TVC se caracteriza por maior potencial na recuperação, particularmente se o tratamento é realizado durante o início do quadro, caracterizado por diferentes manifestações clínicas que, pela diversidade, dificulta o diagnóstico ^{1, 2}.

As diversas formas de apresentação clínica dificultam o diagnóstico de TVC não seja prontamente estabelecido, predispondo à progressão da trombose e à piora neurológica.

A evolução, introdução e utilização das técnicas de imagem ocorreram de forma mais ampla nos últimos 30 anos, iniciando com os estudos diagnósticos por angiografia cerebral e tomografia de crânio até o desenvolvimento de novos métodos de imagem por ressonância magnética, e, mais recentemente, a angiografia por método de tomografia computadorizada helicoidal ou ressonância magnética. Estes últimos permitem que o diagnóstico da TVC seja feito de forma mais precoce, como também a implantação do tratamento ³.

Estabelecido o diagnóstico e o início do tratamento com anticoagulação, inicialmente endovenosa e posteriormente oral, a TVC tem

um bom prognóstico na maior parte dos pacientes e o tratamento é seguro ^{1, 2, 5, 6}. Apesar do tratamento, entretanto, a morbidade chega a 20% e a mortalidade varia de 5% a 10%. O conhecimento de possíveis fatores determinantes de um prognóstico desfavorável pode direcionar a terapêutica suplementar à anticoagulação mais adequada, considerando seus benefícios e segurança ⁵⁻¹¹.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

Em 1825, Ribes¹² relatou o quadro de um paciente, 45 anos, que faleceu com história de crises convulsivas e alteração de consciência durante seis meses. A autópsia evidenciou trombose de seio sagital superior (TSSS), seio lateral esquerdo (TSLE) e veias corticais (Tvc) na região parietal. Possivelmente, esta seja a primeira descrição detalhada de um caso de TVC. Após este relato inicial, a literatura sobre TVC aumentou e é composta por relatos de casos e relatos de séries.

A literatura sobre a TVC no início do século vinte é composta por inúmeros relatos de casos e pequenas séries, nos quais a infecção é o principal fator causal da doença. Após a introdução e utilização mais ampla dos antibióticos, a frequência de TVC, relacionada com a infecção, diminuiu. A TVC passou a ter a gestação e o puerpério como principais fatores causais.

Em 1966, Carroll et al.¹³ relataram uma série que consistiu na metanálise de 181 casos de TVC, associada à gestação e puerpério, cuja incidência foi de um caso a cada 1600 a 3000 gestações. Os autores descreveram a TVC como uma doença de quadro clínico variável e geralmente grave, com morbidade de 19% e mortalidade de 33%.

Em 1970, Atkinson et al.¹⁵ e Fairburn¹⁴ relataram casos de TVC

relacionada ao uso de anticoncepcional e a anticoagulação como tratamento. Em 1973, Towbin¹⁶ descreveu o diagnóstico de TVC em 9% dos casos de uma série de 182 autópsias consecutivas e fez uma correlação anátomo-clínica. Este autor¹⁶ concluiu que a TVC é uma doença mais comum em recém-nascidos ou adultos acima de 60 anos, caracterizada por quadro clínico de coma e à trombose venosa de membros inferiores, e tromboembolia pulmonar.

Os relatos de casos e pequenas séries passaram a descrever a TVC asséptica e também denominada TVC primária, que ocorre em indivíduos jovens como manifestação de alguma doença desconhecida¹⁷. Nas séries mais recentes, o uso de anticoncepcional e as trombofilias passaram a ser descritas como fatores de risco associados à TVC.

As trombofilias hereditárias foram inicialmente descritas como fatores de risco para trombose venosa de membros inferiores. Em 1965, com a descrição de associação da deficiência de antitrombina III em uma família com vários membros acometidos por trombose venosa; em 1981, a deficiência de proteína C; e, em 1984, a deficiência de proteína S, que passam a ser denominadas trombofilias hereditárias. Em 1993, foi descoberta a resistência à proteína C ativada associada ao fator V de Leiden (FVL) e, em 1996, descrita a mutação do gene da protrombina (PTRM) como as trombofilias hereditárias mais freqüentes¹⁸. Os casos e pequenas séries de TVC, associados às trombofilias hereditárias, passaram a ser descritos e alguns estudos caso-controle confirmaram a associação do FVL e PTRM à TVC.

Apesar do crescente conhecimento sobre a etiologia da TVC, foi somente após a década de 80 que algumas séries européias buscaram avaliar a sua evolução clínica e o prognóstico e, em 1985, após a publicação descritiva de Bousser et al.¹, houve um direcionamento nos conceitos sobre o quadro clínico, evolução, etiologia e prognóstico da TVC. Este grupo francês¹ avaliou 38 pacientes com TVC e comprovou que o prognóstico era mais favorável do que o conhecido anteriormente, e aparentemente melhor, nos pacientes tratados com anticoagulantes.

Após analisar estes estudos, é possível concluir que a TVC é uma doença que sofre influência de múltiplas variáveis que podem modificar sua história natural. A literatura passou a abordar a TVC considerando os achados sobre anatomia, fisiopatologia, quadro clínico, etiologia e neurodiagnóstico como determinantes sobre a conduta terapêutica e prognóstico da TVC.

2.2 Anatomia da circulação venosa cerebral e patologia

O sistema venoso cerebral pode ser dividido em dois sistemas de veias: o superficial e o profundo. O sistema superficial é formado pelo seio sagital superior (SSS) com as veias corticais, seios transversos (ST) e sigmóides (SS), e seios cavernosos (SC) que drenam a superfície dos dois hemisférios. O sistema venoso profundo é formado pelas veias cerebrais internas, veias basais de Rosenthal, veia de Galeno e seio reto^{19, 20}.

2.2.1 Sistema venoso superficial

O sistema venoso superficial é composto por veias da superfície cortical que percorrem os sulcos cerebrais e se dirigem para os grandes seios venosos. É responsável pela drenagem da camada cortical mais externa e da substância branca adjacente. As veias superficiais maiores são identificadas em sulcos: pré-frontal, pré-central, central, pós-central e parieto-occipital, bilateralmente. Dentre elas tem-se:

Veias de Trolard - percorrem os sulcos centrais em direção ao seio sagital superior.

Veias cerebrais médias superficiais – originam-se na porção posterior de cada fissura silviana e seguem aos seios eseno-parietais e seios cavernosos.

Veias de Labbé - conectam ipsilateralmente as veias cerebrais médias com os seios transversos.

A maioria dos seios venosos faz parte do sistema venoso superficial:

Seio Sagital Superior - maior seio venoso que percorre toda a foixe cerebral, dos lobos frontais até a região occipital. O terço anterior é atrésico, substituído por veias corticais e seu terço posterior pode ser duplicado. Na protuberância occipital, o SSS se encontra com os seios transversos e o seio reto na Tórula de Herophili.

Seios Transversos – têm início na tórula e dirigem-se pela tenda do cerebelo, e recebem drenagem de diversas veias cerebelares.

Seios Sigmóides – são a continuação dos seios transversos e seguem, inferiormente, como veias jugulares.

Seios Laterais (SL) – Esta é a denominação do conjunto dos seios transversos sigmóides ipsilaterais.

Seios Cavernosos – são estruturas esponjosas localizadas na base esfenoidal. Dentro de cada seio cavernoso passam: a artéria carótida interna e os nervos cranianos III, IV, V (ramos oftálmico e maxilar), e VI ipsilaterais. Drenam a parte ântero-basal cerebral via seio transversos.

Seios Petrosos (SP) – são responsáveis pela drenagem dos lobos temporais inferiores e cerebello via seio transversos. (Figuras 1, 3 e 4)

2.2.2 Sistema venoso profundo

O sistema venoso profundo é composto pelas estruturas venosas seguintes:

Veias Cerebrais Internas (VCI) – formadas pela união das veias tálamoestriada e coroidéia, responsáveis pela drenagem da região profunda de cada hemisfério cerebral.

Veia Basal de Rosenthal (VBR) – responsáveis pela drenagem do mesencéfalo, corno temporal, hipocampo, hipotálamo e tálamo inferior.

Veia de Galeno (VG) – formada pela união das duas VCI e VBR, e se dirige ao seio reto.

Seio Sagital Inferior (SSI) – percorre a foice cerebral, profundamente, e drena o corpo caloso, giros do cíngulo e porções mediais dos hemisférios cerebrais.

Seio Reto (SR) – Formado pela união dos SSI e Veia de Galeno. O Seio Reto dirige-se à tórula ou ao seio transversos. (Figuras 2, 3 e 4)

Figura 1 - Sistema venoso superficial - seios da dura-máter e veias corticais.

Figura 2 - Sistema venoso profundo.

Figura 3 - Esquema de drenagem venosa cerebral.

Figura 4 - Correlação dos sistemas venosos, superficial e profundo.

2.2.3 Patologia

A trombose venosa cerebral se apresenta como outra trombose em qualquer parte do corpo. Ao considerar os três mecanismos envolvidos na trombose, descritos na tríade de Virchow: a estase sanguínea; as mudanças na composição do sangue; e, as alterações na parede do vaso, os dois primeiros são os principais envolvidos na gênese da TVC. Na fase aguda, o trombo é vermelho, se transforma em um trombo de tecido fibroso e em alguns casos mostra sinais de recanalização ³.

As conseqüências da TVC para o cérebro variam desde um parênquima completamente normal até edema, isquemia e hemorragia ².

Múltiplos fatores estão envolvidos na lesão neuronal da TVC, incluindo: a pressão dentro do seio venoso; a obstrução do fluxo venoso; a presença de colaterais; o grau de oclusão; a presença de edema; e, a isquemia ou hemorragia. Estes podem se apresentar de forma isolada ou associada.

Na TVC ocorre edema citotóxico e edema vasogênico, em função da lesão da barreira hematoencefálica (BHE) por aumento da pressão venosa que se transfere para as vênulas e abertura das *tight junctions*. O aumento da pressão intracraniana reduz a perfusão capilar e o fluxo sanguíneo cerebral, o que pode levar à lesão da BHE e edema citotóxico ². Isquemias e hemorragias são conseqüências finais da TVC, e são os principais fatores envolvidos na lesão neuronal e, por conseqüência, na recuperação dos pacientes. A hemorragia na TVC é mais freqüente do que na trombose arterial e acomete geralmente o córtex ou a junção entre a substância

cinzenta e a branca. Ela ocorre por aumento da pressão venosa e capilar, e as veias corticais são mais propensas ao sangramento. O sangramento é mais freqüente nas trombozes agudas, com aumento súbito da pressão venosa ².

O conhecimento da anatomia do sistema venoso cerebral e do processo de lesão neuronal pode auxiliar no reconhecimento de fatores envolvidos no prognóstico dos pacientes com o diagnóstico de TVC.

2.3 Epidemiologia

A TVC é uma doença que é mais freqüente em indivíduos jovens. A idade média varia de 26 a 41 anos. Existe, ainda, um predomínio da TVC no sexo feminino, e nas grandes series a relação mulher/homem varia de 1,3 a 2,46. O acometimento é mais freqüente nas mulheres jovens e é causado por fatores de risco para TVC presentes neste grupo: uso de anticoncepcionais, gestação e puerpério ^{1, 4, 7, 9-12}.

As diferenças étnicas nos pacientes com TVC são pouco abordadas nos grandes estudos, pois estes possuem, em sua maioria, casuística composta por caucasianos. O estudo de Camargo et al.²¹ mostra que os pacientes afro-brasileiros apresentam TVC mais grave e uma distribuição heterogênea das trombofilias.

A prevalência e incidência da TVC no mundo não são definitivamente conhecidas. A TVC é uma doença cerebrovascular rara, que acomete cerca

de cinco pessoas por milhão de habitantes, e corresponde a 0,5% das doenças cerebrovasculares ²². No estudo VENOPORT (*Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group*), uma série portuguesa, Ferro et al.⁹, no intervalo de 3 anos, observaram uma incidência de 0,22 casos a cada 100.000 indivíduos por ano.

Um estudo canadense, que avaliou a TVC em crianças e indivíduos até 18 anos, durante seis anos, permitiu constatar uma incidência de 0,67 casos a cada 100.000 crianças por ano, dos quais 50% eram neonatos ²³.

2.4 Quadro clínico

Os sinais e sintomas da TVC fazem parte de um espectro clínico inespecífico e presente em outras doenças, isso é causado pela localização e extensão da trombose. As trombooses de veias corticais estão associadas a sinais focais e o acometimento dos seios venosos, geralmente cursa com a síndrome de hipertensão intracraniana. As condições pré-existentes podem tornar o quadro mais grave, como nos casos associados com infecção ².

Os sinais e sintomas mais comuns na TVC são: cefaléia; crise epiléptica; *deficit* focal; alteração da consciência; e, papiledema, que podem se apresentar de forma isolada ou associada. De acordo com o conjunto de sintomas é possível identificar as principais síndromes clínicas ²².

2.4.1 Evolução temporal

A TVC pode se apresentar, quanto ao tempo de instalação, de três

formas: aguda; subaguda; e, crônica. Estas, definidas de forma arbitrária.

Aguda: os sintomas aparecem de forma abrupta e se desenvolvem em até 48 horas. Está presente em 28% a 46% dos casos nas diferentes séries. As causas obstétricas e infecciosas são as mais freqüentes ^{1, 2, 4, 8, 12}.

Subaguda: os sintomas se desenvolvem de 48 horas a 30 dias. Está presente em 40% a 42% dos casos. Geralmente é associada às doenças inflamatórias e trombofilias ^{1, 2}.

Crônica: os sintomas se desenvolvem por mais de 30 dias. Está presente em 25% a 30% dos casos. A cefaléia é o sintoma principal e a evolução pode durar até seis meses ^{1, 2, 4}.

2.4.2 Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas da TCV podem envolver:

- 1) Cefaléia - sintoma mais comum da TVC, presente em 70% a 91% dos pacientes. Pode ser difusa ou localizada e geralmente pulsátil. É intensa e pode simular um sangramento cerebral ou hemorragia subaracnóide. Cerca de 43% dos pacientes têm cefaléia prévia, o que pode retardar o diagnóstico. A cefaléia é acompanhada de outros sinais e sintomas neurológicos em 94% dos casos ^{2, 24-26};
- 2) *Deficit* focal - observado em 34 a 79% dos casos, geralmente como hemiparesia, afasia (12% a 23% dos casos) ou *deficit* sensitivo ²;
- 3) Manifestações neuro-oftalmológicas – o papiledema pode ocorrer em 50% dos casos, acompanhado de redução da acuidade visual e

paresia do nervo abducente. É mais freqüente nas formas crônicas da doença ²;

- 4) Crises epiléticas - ocorrem em 29% a 63% dos casos de TVC, geralmente focais podendo ocorrer generalização ^{1, 2, 27};
- 5) Alteração da consciência – ocorre em 26% a 63% dos pacientes com TVC, geralmente associada à hipertensão intracraniana grave ou trombose do sistema venoso profundo, e pode indicar pior prognóstico neurológico ^{1, 10, 11}.

2.4.3 Síndromes clínicas

A partir do conjunto de sinais e sintomas, podem ser definidas as principais síndromes clínicas na TVC:

- 1) Hipertensão intracraniana isolada (SHIC) - caracterizada por cefaléia subaguda ou crônica, associada a náuseas e vômitos, *deficit* visual transitório, papiledema e em alguns casos paresia do(s) nervo(s) abducente(s), sem outros sinais focais. É observada em 10% a 40% dos pacientes, tem bom prognóstico e geralmente está associada à trombose do seio lateral (80%). Assim, a TVC deve entrar no diagnóstico diferencial das síndromes de hipertensão intracraniana isolada ^{2, 3, 28, 29};
- 2) Encefalopatia subaguda - alteração progressiva da consciência, geralmente sem sinais focais claros ou outros sintomas de hipertensão intracraniana, mimetizando encefalite ou quadro metabólico. Freqüente nas trombozes do sistema venoso profundo

podendo ser acompanhada de crises epiléticas;

- 3) Síndrome focal – caracterizada por *deficit* focal ou crise focal e encontrada em associação com cefaléia, crises epiléticas e alteração da consciência. Presença de *deficit* piramidal, *deficit* sensitivo que podem ser permanentes ou transitórios, mimetizando uma aura de enxaqueca ou um ataque isquêmico transitório. Em alguns casos o quadro tem início insidioso mimetizando tumor ou abscesso ^{2, 3};
- 4) Oftalmoplegia dolorosa - lesão dos nervos III (oculomotor), IV (troclear) e VI (abducente) e proptose em pacientes com trombose do seio cavernoso ^{2, 3};
- 5) Outras manifestações - hemorragia subaracnóide que simula ruptura de aneurisma, *deficit* focal recorrente, amnésia global transitória, confusão e distúrbios psiquiátricos isolados com sintomas psicóticos, confundido, em pacientes no puerpério, com o quadro de transtorno psicótico pós-parto ^{22, 29}.

2.5 Etiologia

Muitas doenças podem causar ou aumentar a predisposição dos indivíduos à TVC. Estas causas incluem distúrbios prótrombóticos genéticos ou adquiridos, infecção do sistema venoso cerebral, sinusites, otites, neoplasias, doenças hematológicas, vasculites, doenças inflamatórias,

gravidez, puerpério, fatores locais como tumores cerebrais, má-formação arteriovenosa, trauma crânio-encefálico, e, uso de anticoncepcionais e quimioterapia.

A TVC é muitas vezes multifatorial, e a identificação de um fator ou a causa não deve impedir a investigação de outros fatores de risco. No estudo multicêntrico internacional ISCVT (*International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*) 44% dos pacientes tiveram mais de um fator causal ou fator predisponente ¹¹. Em 20% a 40% dos casos não se consegue determinar a etiologia.

2.5.1 Estados prótrombóticos adquiridos

Os estados prótrombóticos adquiridos podem estar presentes em:

- 1) Gravidez e puerpério – na gravidez e no puerpério ocorre aumento dos fatores II, VII e X da coagulação e fibrinogênio. Existe também redução da proteína S e aumento da resistência à proteína C ativada, estes são inibidores fisiológicos da cascata da coagulação. A TVC é mais freqüente no terceiro trimestre da gravidez e geralmente tem bom prognóstico. Podem ser a causa da TVC em 20% dos casos ^{2, 4};
- 2) Doenças hematológicas - podem estar associadas à ativação anormal da cascata da coagulação e disfunção plaquetária. Neste subgrupo estão incluídas: eritrocitoses primárias (policitemia) e secundárias (poliglobulia); plaquetoses; anemia falciforme; leucemias (leucemia mielóide aguda prómielocítica); anemia ferropriva; anemia falciforme e, trombocitemia essencial;

- 3) Doenças sistêmicas - neste grupo estão as síndromes paraneoplásicas doenças inflamatórias, vasculites, a síndromes antifosfolípide, secundária ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), e a síndrome antifosfolípide primária, que é uma doença auto-imune com tendência pró-trombótica sistêmica (arterial e/ou venosa) associada à presença de auto-anticorpos circulantes (anticoagulante lúpico e/ou anticorpo anticardiolipina). Podem ser encontradas em 8% a 22,6% dos casos, e freqüentemente associadas a outras trombofilias³⁰;
- 4) Medicamentos - os anticoncepcionais orais são a principal classe de medicamentos associados ao aumento do risco de trombooses venosas sistêmicas. Os anticoncepcionais podem, isoladamente, aumentar o risco de TVC em até 15 vezes. O estrógeno aumenta o fibrinogênio e os fatores II, VII, VIII, IX e X da coagulação e reduz a antitrombina III. Outras medicações associadas à TVC são corticosteróides, hormônios androgênicos, L asparaginase, tamoxifeno, eritropoetina, talidomida e fitoestrógenos^{2, 22, 31}.

2.5.2 Trombofilias hereditárias

As trombofilias hereditárias são:

- 1) Deficiência de proteína C, S e antitrombina III - são responsáveis por uma pequena parcela das TVC, 1% a 2% nas séries européias^{2, 32};
- 2) Resistência à proteína C ativada (RPCA) e fator V de Leiden (FVL) - resistência à ação anticoagulante da PC sobre os fatores V e VIII da coagulação. Posteriormente foi descoberta a herança familiar

autossômica dominante e a mutação no gene responsável pela produção do fator V de Leiden que levava à RPCA. O FVL é responsável por 14% a 20% dos casos de TVC nas séries européias³³,³⁴. No Brasil, um estudo avaliou indivíduos jovens com acidente vascular cerebral isquêmico e em 10% desses pacientes foi diagnosticado o FVL, que era ausente em negros³⁵. O estudo de Camargo e col.²¹ analisaram as diferenças raciais na TVC e a frequência de FVL em negros foi menor do que a encontrada em brancos;

- 3) Mutação 20210 GA do gene da PRTM - esta mutação está associada a 5,7% a 20% das TVCs nas séries européias. No Brasil, no estudo de indivíduos jovens com acidente vascular cerebral isquêmico, a PTRM foi diagnosticada em 20% dos pacientes, e também ausente em negros^{35, 36};
- 4) Mutação C677T do gene da metilenotetraidrofoloreductase (MTHFR) e hiperhomocisteinemia - a MTHFR é uma enzima da cadeia do metabolismo da homocisteína e a mutação C677T ocorre em 5% a 15% dos indivíduos caucasianos. Esta mutação prejudica o metabolismo da homocisteína e pode levar a hiperhomocisteinemia moderada, mas a concentração é também dependente da quantidade de folato sérico. Não existe associação independente entre a mutação do gene da MTHFR e a TVC. A associação ocorre com a hiperhomocisteinemia que está presente em 27% a 43% dos casos, e é um fator independente para a TVC. A hiperhomocisteinemia tem

outras causas como: deficiência de ácido fólico; deficiência de vitamina B₁₂; deficiência de vitamina B₆; insuficiência renal; hipotireoidismo; idade; e, tabagismo^{22, 37, 38}.

2.5.3 Outras trombofilias

Outras trombofilias são:

- 1) Síndrome da plaqueta viscosa - doença autossômica dominante caracterizada pela hiperagregabilidade plaquetária com adrenalina e/ou adenosina em plasma rico em plaquetas. Está relacionada com diversos fenômenos trombóticos arteriais e venosos. Seu tratamento requer utilização de antiagregantes plaquetários. Pode estar associada a outras causas de trombose³⁹;
- 2) Deficiência de fator XII - causa rara de trombozes venosas;
- 3) Elevação de fator VIII - relaciona-se às trombozes venosas pelo aumento da produção de trombina. Em uma pequena série francesa, a elevação do fator VIII foi o distúrbio de coagulação mais freqüente. Ainda, porém, existe controvérsia se ele, isoladamente, pode ser responsável por fenômenos trombóticos^{40, 41}.

2.5.4 Estados prótrombóticos adquiridos

São responsáveis por cerca de 5% das TVC. Os principais fatores são: desidratação freqüente em recém-nascidos; malformações arteriovenosas; fístulas durais; e, obstrução por compressão local².

2.5.5 Infecções, inflamações e fibrose meníngea

As infecções, inflamações e fibrose meníngea correspondem a 12% das causas de TVCs. Podem ocorrer por:

- 1) Infecções locais - as infecções de ouvido médio e mastóide levam à maioria das TVCs associadas à infecção, e resultam em trombose do seio lateral e jugular. A trombose de seio cavernoso é quase sempre causada por infecções bacterianas dos seios ou dentárias. As TVCs infecciosas são graves em função do risco de complicações e infecção sistêmica ²;
- 2) Doença de Behçet - doença rara, de etiologia auto-imune, freqüente no Oriente Médio e Japão. O acometimento neurológico ocorre em 10% a 25% dos casos, com meningoencefalite recidiva. As tromboflebitides ocorrem em 25% dos pacientes com doença de Behçet. Acredita-se que aproximadamente 40% dos pacientes, com envolvimento neurológico na doença de Behçet, apresentam TVC. A TVC ocorre por proliferação endotelial e estreitamento vascular secundário ^{2, 42, 43};
- 3) Sarcoidose - doença granulomatosa com envolvimento neurológico em 5% dos casos, e pode acometer o parênquima cerebral e, de forma mais freqüente, as meninges basais. As TVC secundárias à sarcoidose ocorrem nos seios profundos, seios laterais ou veias durais ².

2.6 Diagnóstico laboratorial

Na fase aguda da TVC, ocorre o consumo de fatores da coagulação e anticoagulantes naturais em virtude do processo trombótico em curso. A investigação é, portanto, limitada nos três primeiros meses, logo, não se deve investigar as deficiências de proteínas C, proteína S e antitrombina III, bem como pesquisar o nível de fibrinogênio, fator VIII e a agregação plaquetária.

Devem ser avaliadas as pesquisas de hemoglobinopatias; a análise do FVL, PRTM e MTHFR termolábil; a dosagem de homocisteína; a quantificação funcional do fator XII; a pesquisa de poliglobulias e trombocitemias; e, a triagem para doenças inflamatórias e sistêmicas associadas à TVC. A pesquisa de anticorpo antifosfolípide deve ser feita após três meses do início da TVC, pois também são consumidos na fase aguda. A confirmação só é feita a partir de dosagens consecutivas, com altos títulos de anticorpos antifosfolípide, em intervalos de doze semanas.

Em virtude das múltiplas e inespecíficas manifestações clínicas da TVC, é importante que em pronto atendimento ou num serviço de emergência se pudesse diagnosticar a presença ou não da TVC por meio de um teste.

Em alguns estudos foi testado o valor da medida do dímero D, pois em trombose venosa de membros inferiores e tromboembolismo pulmonar, valores abaixo de 500ng/mL têm alto valor preditivo negativo. A concentração do dímero D aumenta na TVC, mas deve-se considerar que

este achado é inespecífico e a dosagem do dímero D pode estar aumentada em diversas situações clínicas como: insuficiência renal; doenças inflamatórias; e, gestação.

O nível de dímero D normal ou baixo, entretanto, torna o diagnóstico de TVC improvável. No estudo em que foram avaliados 73 pacientes com TVC na fase aguda, porém, foi observado que este dado pode ser aplicado a pacientes com quadro clínico que mimetiza encefalopatia, quando a dosagem do dímero D é normal em apenas 4% dos pacientes^{22, 44, 45}.

Nos casos que apresentam cefaléia isolada, contudo, 25% dos pacientes têm valores normais, e não é possível, entretanto, afastar a TVC nestes casos^{22, 45}.

2.7 Diagnóstico neuroradiológico

2.7.1 Tomografia computadorizada de crânio

A tomografia de crânio (TC) é geralmente o primeiro exame realizado em um atendimento de emergência. Apresenta sinais diretos e indiretos, porém, pouco específicos². Entre 10% e 50% dos pacientes com TVC, a TC é normal principalmente nos pacientes com a síndrome clínica de hipertensão intracraniana isolada. A utilização do contraste pode ajudar na identificação de falhas de enchimento dos seios venosos. Os sinais vistos na TC podem ser também observados na ressonância magnética.

2.7.1.1 Sinais diretos

Os sinais diretos são:

- 1) Sinal do triângulo denso - representa SSS trombosado, sinal raro.
(Figura 5);

Figura 5 - Tomografia de crânio sem contraste com evidência de hemorragia subaracnóide (seta A) e sinal do triângulo denso (seta B). Trombo em topografia de SSS visto na RM - FLAIR (seta C).

- 2) Sinal da corda - representa trombose de veias corticais hiperatenuantes, também raro. (Figura 6);

Figura 6 - Tomografia de crânio sem contraste com evidência do sinal da corda (seta). Imagem melhor da trombose de veia em RM -T1.

- 3) Sinal do delta vazio - falha de enchimento na região da tórula que aparece como imagem negativa, após injeção de contraste. Pode ser observado entre 15% e 35% dos casos, havendo, portanto falsos positivos por duplicação do terço posterior do SSS ^{2, 46}. (Figura 7);

Figura 7 - Tomografia de crânio com contraste com evidência do sinal do delta vazio (seta).

- 4) Hiperatenuação espontânea do sistema venoso profundo - pode ser encontrada com certa frequência nos casos de TVC do sistema venoso profundo (SVP), principalmente seio reto e veia de Galeno.

2.7.1.2 Sinais indiretos

Os sinais indiretos são:

- 1) Edema cerebral - presente em até 60% dos casos de TVC; pode ser difuso ou localizado. Nas TVCs do SVP encontra-se bilateralmente edema nos núcleos da base, mesencéfalo e cerebelo ^{47, 48}. (Figura 8);

Figura 8 - Tomografia de crânio e RM - T2 com evidência de lesão hemorrágica e edema cerebral.

- 2) Hematomas e Hemorragias - estão presentes em 10% a 50% das tomografias de crânio, geralmente múltiplos, confluentes, nas regiões cortical e subcortical, com delimitação imprecisa ^{2, 46, 47}. Podemos encontrar também hemorragia subaracnóide. (Figuras 5 e 8);
- 3) Infartos venosos isquêmicos - encontrados em 10% a 40% das TVCs e se localizam também nas regiões do córtex e subcortical. Não obedecem ao padrão de distribuição de irrigação arterial. Podem apresentar realce anelar ou multifocal, após a administração de contraste ⁴⁶. (Figura 9);
- 4) Realce da tenda do cerebelo e estruturas da dura-máter - observados em 20% dos casos de TVC, sugerem congestão venosa colateral ⁴⁶.

Figura 9 - RM - FLAIR com evidência de lesões isquêmicas e seio sagital superior hiperintenso.

2.7.2 Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) associada à angioressonância magnética (ARM) são os exames de escolha para o diagnóstico e seguimento da TVC. Permite observar com mais detalhes o trombo nos seios venosos e as alterações teciduais encontradas na TVC ^{2, 49}. Para o diagnóstico da TVC por meio da RM é importante obter imagens sugestivas de trombose na projeção dos seios venosos ou veias cerebrais em pelo menos duas aquisições diferentes. As mais utilizadas são as imagens pesadas em T1, T2 e FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*).

A RM pode evidenciar a presença de edema, realce de dura-máter, infartos hemorrágicos e, de forma mais sensível que a TC, a presença de infartos venosos isquêmicos.

Em casos hiperagudos (menos que cinco dias) os vasos ocluídos

podem aparecer isointensos na imagem em T1 e hipointensos na imagem de T2. É a única situação que a RM dá um resultado falso negativo ²⁸. A ARM é indispensável e mostra a ausência de fluxo no seio acometido. O falso positivo ocorre quando o fluxo é lento, o que torna a caracterização dos seios irregular. (Figuras 5, 6, 8 e 9)

2.7.3 Angiografias

2.7.3.1 Angiografia digital do crânio por cateterismo

A angiografia digital do crânio por cateterismo é o método padrão ouro para o diagnóstico da TVC, reservado a os casos em que a RM não é conclusiva. As informações obtidas são a falha de enchimento dos seios e/ou veias cerebrais, e estes são os achados diagnósticos mais específicos de TVC. O retardo de enchimento venoso pode estar presente em até 50% das TVCs e a circulação venosa colateral também pode ser vista em até 50% dos casos. É um exame importante no diagnóstico de pacientes com trombose de veias corticais. (Figura 10)

2.7.3.2 Angiografia por ressonância magnética

A angiografia por ressonância magnética ou angioressonância (ARM) também evidencia a ausência de fluxo na projeção de seio trombosado e com menor sensibilidade mostra irregularidades. A sensibilidade pode ser aumentada se for usado contraste paramagnético e obtenção de imagem com as técnicas 2D TOF (*Two-Dimensional Time of Flight*) e 3D TOF (*Three-Dimensional Time of Flight*) ⁵⁰. (Figura 10)

Figura 10 – (A) ATC que evidencia falha de enchimento do ST direito - TVC ST direito. (B) ARM que mostra irregularidades e falha de enchimento ST direito - TVC ST direito. (C) Angiografia digital com falha de enchimento do SSS - TVC SSS.

2.7.3.3 Angiografia venosa por tomografia

A angiografia venosa por tomografia (ATC) vem sendo desenvolvida como excelente técnica para o diagnóstico de TVC. É um exame rápido e pode estar presente em uma unidade de emergência. As alterações mais freqüentes são: defeito de enchimento; presença de colaterais; e, realce da tenda do cerebelo. Estes podem ser importantes na fase aguda da TVC, quando a RM pode apresentar resultado falso negativo. (Figura 10)

2.7.4 Diagnóstico topográfico

O seio venoso mais acometido na TVC é o SSS, o que ocorre em 72% a 92% dos casos, geralmente com trombose de outros seios ou veias corticais ^{1, 2}. A trombose do seio lateral é a segunda topografia mais freqüente, observada em 38% a 70% dos casos de TVC. Geralmente associada a mastoidites ou otites ². As veias cerebrais podem estar trombosadas em até 40% dos casos de TVC e esta freqüência é subestimada pela dificuldade do diagnóstico. O sistema venoso profundo é envolvido em 8% a 24% dos pacientes com TVC ³.

2.8 Tratamento

O tratamento da TVC deve ser iniciado assim que o diagnóstico seja confirmado. Consiste em reverter a causa, quando conhecida, controlar crises epiléticas, a hipertensão intracraniana e aplicar terapia antitrombótica. A anticoagulação é o tratamento de escolha para a TVC aguda e subaguda⁵¹.

2.8.1 Tratamento antitrombótico

O objetivo principal do tratamento antitrombótico é obter a melhora do paciente e, com a anticoagulação prevenir a propagação do trombo, tratar o estado protrombótico para evitar a recorrência da TVC e de outros eventos trombóticos, e recanalizar o seio ou veia trombosada. Estes objetivos são alcançados, em sua maior parte, com o uso de heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Esta conduta vem

sendo indicada, baseada principalmente nos resultados do ISCVT apesar da ausência de um estudo de eficácia ¹¹. Dois estudos randomizados foram publicados com este objetivo, ambos com problemas metodológicos. No primeiro estudo, Einhäupl et al.⁵ compararam a HNF endovenosa com o placebo. Este ensaio foi interrompido após o vigésimo paciente em função de uma análise interina que mostrou alta mortalidade no grupo placebo e o benefício da heparina. Uma análise detalhada posterior não confirmou este resultado, mas o uso de anticoagulantes foi seguro, também nos pacientes com hemorragia intracraniana, com risco menor que 2% de hemorragia sistêmica. Este achado, e a hipótese de que o sangramento é secundário à ruptura de veias e à transformação hemorrágica de infartos venosos, favorece o uso da heparina, mesmo nos pacientes com sangramento cerebral. O segundo estudo, De Bruijn et al.⁶ compararam o uso de nadroparina em dose terapêutica HBPM, e de placebo em 60 pacientes com TVC. Este estudo não mostrou benefício da HBPM. Nenhum estudo comparou o uso da heparina não fracionada com a HBPM.

A Federação Européia das Sociedades Neurológicas (FESN) e a AHA/ASA (*The American Heart Association/American Stroke Association*) indicam para o tratamento da TVC, na sua fase aguda, o uso de heparina não fracionada venosa (HNF) de cinco a sete dias seguidos, com controle da coagulação por meio da relação do TTPA que deve ficar entre 1,5 e 2,0 do valor normal ou HBPM com dose ajustada para o peso em kg (180 anti-fator Xa IU/kg por dia) e administrado duas vezes ao dia, pelo mesmo período. Após a estabilização clínica, o tratamento de anticoagulação é continuado

com o uso de warfarina, associado à HNF ou HBPM no início, até que a relação normatizada internacional (RNI) alcance valores de 2,0 a 3,0. O tratamento com anticoagulante oral deve ser mantido por período de 3 a 6 meses, e suspenso se ocorrer melhora clínica e/ou radiológica e se não for identificada trombofilia ou vasculite que justifique seu uso contínuo ⁵¹.

Os antiagregantes podem ser utilizados quando os anticoagulantes são contra-indicados, mas não existe evidência da segurança e eficácia de seu uso em pacientes com TVC.

2.8.2 Tratamento trombolítico

Quando disponível, a trombólise endovascular é outra opção, mas é restrita a pacientes com pior prognóstico ou com piora clínica, apesar da anticoagulação. Não existe evidência científica que confirme seu uso rotineiro. Pode, no entanto, ser aplicado em centros com experiência em casos de evolução desfavorável.

Não existe estudo controlado que avalie o benefício e eficácia da trombólise local ou sistêmica. Uma metanálise que incluiu 72 estudos observacionais, ao avaliar 169 pacientes com TVC, tratados com trombólise local, mostrou que o óbito ocorreu em 5% dos pacientes e *deficit* neurológico importante em 7% dos pacientes na alta hospitalar ⁵². Os pacientes tratados com trombólise endovascular no ISCVT tiveram pior prognóstico e evolução, com morte ou dependência em 38% dos casos. Este fato mostra que, talvez, seja este o prognóstico real em vez dos apresentados nas séries ou relatos de casos. Assim, o tratamento com a trombólise endovascular pode oferecer

algum benefício em casos graves, mas são necessários estudos randomizados que confirmem este benefício ^{11, 52}.

2.8.3 Recanalização

Existem poucos estudos que avaliem ocorrência de recanalização em TVC, ocorrem em 40% a 90% dos casos, a maioria no primeiro mês da doença. A probabilidade da recanalização varia de acordo com a localização, e é maior nas veias corticais e seio cavernoso, e menor no seio lateral. Em adultos, a recanalização não parece estar relacionada ao prognóstico ⁵³⁻⁵⁵.

2.8.4 Tratamento sintomático de fase aguda

2.8.4.1 Redução da hipertensão intracraniana

Na fase aguda, a hipertensão intracraniana (HIC) pode ocorrer por lesão hemorrágica, edema e infartos que podem levar a herniação e morte. Medidas gerais para o controle da HIC aguda devem ser consideradas: decúbito elevado, observação em UTI, manitol, hiperventilação e monitorização da pressão intracraniana.

Os corticóides são amplamente utilizados, mas não existe estudo randomizado que justifique seu emprego. Um estudo, que analisou os pacientes do ISCVT que utilizaram corticóides, não mostrou benefício, nem mesmo nos pacientes com lesão parenquimatosa ^{11, 56}.

A eficácia da acetazolamida (500 mg duas vezes ao dia), embora não esteja confirmada, é uma opção de tratamento para pacientes com HIC sem alteração de consciência. A punção lombar de repetição, a derivação lombo

peritoneal e a fenestração do nervo óptico devem ser consideradas quando a cefaléia persiste e se ocorre perda da acuidade visual.

Os pacientes com lesão hemisférica, edema importante e indícios de herniação podem se beneficiar da craniotomia descompressiva. Existem relatos de casos que sugerem uma boa recuperação, mas é necessário um estudo randomizado para avaliar este benefício ⁵⁷.

2.8.4.2 Crises epilépticas

Em pacientes com TVC, a recorrência de crises epilépticas ocorre nos doentes que apresentaram crises na fase aguda ou hemorragia. É recomendado que estes pacientes recebam drogas antiepilépticas. O valproato tem menor interação com anticoagulantes, mas não está disponível em todos os países em formulação endovenosa. Não existem, porém, dados sobre a eficácia da profilaxia das crises, mas a indicação para pacientes com crise na fase aguda e nos que apresentem lesão supratentorial (edema, hemorragia ou infarto isquêmico) ²⁹.

O período de uso continuado das drogas antiepilépticas na TVC é desconhecido. Existe um risco de 5% a 11% de os pacientes desenvolverem epilepsia, e é maior nos pacientes com crises epilépticas na fase aguda ou hemorragia. A FESN indica o uso de anticonvulsivantes, durante um ano, nos tratamentos sintomáticos ⁵¹.

2.8.4.3 Cefaléia

Cefaléia intensa, apesar do tratamento, ocorre em 14% dos pacientes com TVC, e necessita ser reavaliada com RM e ARM, que podem evidenciar

estenose no seio previamente ocluído. A punção lombar é importante para excluir o diagnóstico de HIC crônica. Se estiver presente, ela pode ser controlada com medicações ou mesmo derivação lombo-peritoneal.

2.8.4.4 *Deficit* de acuidade visual

A perda de acuidade visual grave é rara na TVC. A presença de HIC deve ser afastada, para evitar esta perda de durante a evolução. A fenestração do nervo óptico tem sido utilizada para evitar as consequências da HIC sobre o nervo óptico e prevenir a atrofia óptica. Além da fenestração, deve-se considerar a punção lombar de repetição ou a derivação lombo peritoneal ⁵⁸.

3 PROGNÓSTICO

3 PROGNÓSTICO

A TVC pode levar ao óbito ou incapacidade permanente, porém, na maioria dos casos, tem boa evolução. A mortalidade de pacientes com TVC varia de 6% a 15% e, geralmente, decorre de lesões extensas com hipertensão intracraniana. Entre 13% e 18% dos pacientes ficam incapacitados ou dependentes. Alguns estudos buscaram avaliar o prognóstico da TVC e os fatores relacionados à evolução clínica. No estudo ISCVT os dados de todas as séries que avaliaram o prognóstico, foram comparados evidenciando que a TVC está associada a 15% (8,8% a 44%) dos casos de morte ou dependência^{8-11, 59}.

Preter et al.⁷, em 1996, publicaram o primeiro estudo sobre a avaliação do prognóstico da TVC, com análise retrospectiva de 77 pacientes que evidenciou, que a TVC é uma patologia de bom prognóstico, e ao final do estudo, 86% dos pacientes não apresentaram seqüela neurológica.

A recuperação clínica, na maioria dos pacientes nestas séries e a eficácia e segurança da anticoagulação no tratamento da TVC, descritas por Einhüpl et al.⁵ e De Bruijn et al.⁶, permitem concluir que a anticoagulação é o tratamento de escolha para a TVC, mesmo nos pacientes com hemorragia intraparenquimatosa. Apesar da anticoagulação, porém, alguns pacientes têm uma evolução desfavorável e a identificação dos fatores relacionados ao mau prognóstico se torna importante na busca de outras medidas terapêuticas.

Em 2001, Ferro et al.¹⁰ publicaram uma série portuguesa de 142 pacientes em 20 centros, 51 retrospectivos e 91 prospectivos. Este trabalho relata, como fatores associados ao pior prognóstico no quadro agudo: infecção do sistema nervoso central (SNC), encefalopatia e hemorragia. Fatores associados à recuperação completa na alta: ausência de encefalopatia e tratamento com anticoagulantes, que mostrou ser seguro e um fator importante na melhora clínica.

Em 2002, o mesmo grupo publicou os resultados do estudo VENOPORT⁹ cujo objetivo foi avaliar a morbidade em longo prazo da TVC nos 142 pacientes, com seguimento médio de um ano. Neste estudo, a piora clínica na fase aguda e a presença de encefalopatia eram fatores relacionados ao pior prognóstico, definido como de morte ou dependência.

De Bruijn et al.⁸ acompanharam prospectivamente um grupo de 59 pacientes, com seguimento de três meses, e concluíram que 83% dos pacientes têm bom prognóstico, e que a presença de coma e hemorragia intracerebral foram fatores determinantes de pior prognóstico.

Breteau et al.⁵⁹ acompanharam 55 pacientes durante 36 meses e mostraram que a presença de neoplasia e *deficit* focal estavam relacionados com o pior prognóstico.

Mehraein et al.⁶⁰, em 2003, analisaram retrospectivamente 79 pacientes com TVC, tratados com heparina e buscaram determinar fatores envolvidos no óbito. Mostraram que a alteração de consciência está relacionada ao óbito e existe uma tendência à hemorragia intraparenquimatosa (HIP) como fator relacionado à evolução fatal.

Em 2004, um estudo multicêntrico ¹¹, o ISCVT (*International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*) buscou avaliar os fatores envolvidos no prognóstico em longo prazo da trombose venosa cerebral por meio de um estudo observacional prospectivo multicêntrico e multinacional, que permitiu analisar 624 pacientes com seguimento mediano de 16 meses, concluiu que, os principais fatores envolvidos no pior prognóstico foram: idade acima de 37 anos; sexo masculino; coma; alteração de consciência; hemorragia; trombose do sistema venoso profundo; infecção do SNC; e, neoplasia.

Em um subgrupo de pacientes do ISCVT, os idosos foram analisados separadamente e neste estudo, a alteração de consciência foi o principal fator relacionado ao pior prognóstico ⁶¹.

Posteriormente, um estudo que avaliou um subgrupo de pacientes do ISCVT com TVC e hemorragia na fase aguda, acompanhados por seis meses, mostrou que o pior prognóstico está relacionado à idade, sexo masculino, trombose do sistema venoso profundo ou do seio lateral direito, e *deficit focal* ⁶².

Os pacientes do ISCVT que evoluíram para óbito foram também reavaliados e, neste estudo, os fatores relacionados ao óbito foram: coma; trombose venosa profunda; hemorragia fossa posterior; e, piora clínica com o tratamento. Os óbitos foram relacionados a causas neurológicas ⁶³.

Ao considerar estes estudos, alguns fatores parecem estar associados ao prognóstico em condições específicas, ou seja, uns são fatores dependentes e outros podem ser considerados fatores

independentes, que têm valor em qualquer condição clínica. Esses estudos são em sua maioria europeus.

Dois estudos brasileiros avaliaram alguns fatores envolvidos na evolução da TVC. Appenzeller e col.⁶⁴ mostraram, em um estudo retrospectivo com 24 pacientes portadores de TVC, que os indivíduos que possuem trombofilia ou lesão parenquimatosa têm maior risco de permanecer com seqüela neurológica incapacitante. Camargo et al.²¹ em estudo prospectivo, analisaram as diferenças étnicas nos pacientes com TVC e evidenciaram que pacientes afro-brasileiros têm evolução mais grave e possuem uma frequência maior de deficiência de proteína C na investigação das trombofilias hereditárias.

Estes estudos apresentaram conclusões importantes, porém diferentes, dependendo da amostra analisada, desenho do estudo e da análise realizada. Assim, temos fatores de prognóstico identificados, mas não sabemos avaliar sua importância, seja isolada ou em conjunto, o que limita a sua utilização na identificação dos pacientes que se beneficiariam de uma terapêutica adjuvante à anticoagulação.

Nos diversos estudos de TVC, pouca atenção foi dada às diferenças étnicas, ao considerar a sua relação com o quadro clínico, fatores predisponentes e o prognóstico.

Além disso, nesses estudos⁷⁻¹¹, o tempo de observação é variável, desta forma não sabemos qual é o tempo necessário para que seja alcançada a estabilidade clínica, ou seja, em quanto tempo os pacientes se recuperam. Este é um dado importante, pois a análise em um período

anterior pode selecionar fatores que têm relação com aquele período específico e não com o prognóstico final, uma vez que os grupos com prognóstico favorável ou desfavorável ainda não estão estáveis.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

Os objetivos estabelecidos no presente estudo a partir do seguimento de um grupo de pacientes com TVC provenientes de um centro hospitalar universitário, foram os seguintes:

1. Descrever os aspectos epidemiológicos, fatores de risco para DCV, quadro clínico da TVC, dados de neuroimagem, dados da investigação laboratorial em pacientes com TVC acompanhados durante dois anos em um centro neurológico brasileiro;
2. Determinar o grau de melhora dos pacientes no seguimento por dois anos e identificar a estabilização da evolução da doença; e,
3. Selecionar, a partir destes dados, as principais variáveis que estejam relacionadas ao prognóstico em longo prazo e identificar os fatores independentes ao prognóstico favorável e desfavorável.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizou-se um estudo clínico prospectivo do seguimento de 111 pacientes com diagnóstico de TVC, consecutivamente admitidos no ambulatório de doenças cerebrovasculares do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), entre março de 1996 e março de 2006. O término do seguimento ocorreu em março de 2008.

O Gráfico 1 mostra a quantidade de pacientes incluídos por ano no estudo clínico desenvolvido.

Gráfico 1 – Quantidade de pacientes incluídos no estudo por ano.

5.1 Critérios de inclusão e exclusão

5.1.1 Critérios inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- 1) Pacientes com sinais e sintomas neurológicos compatíveis com diagnóstico clínico presuntivo de TVC;
- 2) Confirmação por meio de imagem neuroradiológica da TVC mediante:

Para TVC de seios:

- a. Angiografia digital e/ou angiografia por tomografia: enchimento incompleto ou ausente de um ou mais seios venosos com sinais de aumento de colaterais venosos. (erros: hipoplasia do 1/3 anterior do SSS ou de um dos ST, duplicação do SSS); ou,
- b. RM e ARM: sinal anormal em um dos seios, combinado com ausência de fluxo na ARM (erros: artefatos de fluxo na RM; alterações do sinal dependendo da idade do trombo)

Para TVC isolada de veias corticais:

- a. Angiografia digital e/ou angiografia por tomografia: falha de enchimento combinado, preferencialmente com sinais de dilatação de colaterais; sinal de parada do fluxo (erros: variação anatômica das veias corticais); ou,
- b. RM e ARM: semelhante à trombose de seios.

5.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- 1) Trombose venosa de seios cavernosos; e,
- 2) TVC causada por doenças neoplásicas cerebrais ou por comprometimento do fluxo venoso cerebral em virtude da hipertensão intracraniana.

A anuência para a realização do estudo por parte dos pacientes, ou seus responsáveis (para pacientes menores de idade ou sem condições neurológicas de compreender os termos do estudo), foi obtido mediante a assinatura do Termo de Consentimento Pós-Informado (Anexo 1).

5.2 Protocolo e exames complementares na avaliação da TVC

As informações sobre os dados epidemiológicos, quadro clínico de apresentação, exames de neuroimagem, diagnóstico topográfico da TVC, tratamento recebido, fatores predisponentes e evolução clínica foram coletados no grupo de pacientes com TVC, e seguiram o Protocolo Clínico Pré-Estabelecido (Anexo 2)

5.2.1 Dados epidemiológicos

Foram coletadas informações sobre:

- 1) Idade
- 2) Sexo
- 3) Grupo étnico: determinado de acordo com a auto-identificação dos

pacientes, como: branco, afro-brasileiro (negro e mulato), brasileiro nativo (índio), asiático.

5.2.2 Quadro clínico

O quadro clínico envolveu:

- 1) História clínica;
- 2) Sinais e sintomas neurológicos: no início da TVC foram coletadas informações sobre a presença dos sinais e sintomas neurológicos seguintes: cefaléia; déficit visual; papiledema; diplopia; rebaixamento do nível de consciência; afasia; *deficit* motor ou sensitivo; crises epiléticas; outros;
- 3) Intervalo diagnóstico: considerado como o tempo decorrente entre o início dos sintomas da TVC e o diagnóstico neuroradiológico da doença;
- 4) Evolução temporal:
 - a. *Aguda*: quadro clínico de início súbito ou que se completa em um período de 48 horas.
 - b. *Subaguda*: as manifestações neurológicas evoluem de forma mais paulatina e se completam em um período de 48 horas a 30 dias.
 - c. *Crônica*: sinais e sintomas de evolução lenta, completando-se em um período superior a 30 dias.
- 5) Síndromes clínicas da TVC:
- 6) Hipertensão intracraniana isolada: caracterizada pela presença de

cefaléia, com ou sem papiledema, associada a náuseas e vômitos, e eventualmente paresia do nervo abducente e perda visual progressiva da acuidade visual ou campo visual;

- 7) Síndrome focal: presença de *deficit* motor, sensitivo e/ou afasia ou crise epiléptica; e,
- 8) Encefalopatia: alteração do nível consciência com ou sem crises epiléticas, sem sinal localizatório definido.

5.2.3 Fatores predisponentes da TVC

Durante o acompanhamento, foram realizados exames complementares para investigação da etiologia da TVC.

Nos pacientes com TVC foram identificados os fatores de risco para doenças vasculares sistêmicas, arteriais ou venosas, e antecedentes familiares de doenças vasculares sistêmicas.

Foram registrados fatores locais relacionados à TVC, tais como: infecção de seios paranasais e mastoidite, má-formações venosas ou arteriovenosas cerebrais.

As alterações da homeostase hormonal no sexo feminino foram registradas: uso de pílulas anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal, gravidez e puerpério.

Foram pesquisadas doenças sistêmicas, reumatológicas e hematológicas, trombofilias hereditárias, reações aos medicamentos e associações entre os fatores predisponentes.

Os exames laboratoriais realizados foram:

- 1) Hemograma completo;

- 2) TTPA, TP, TT;
- 3) Determinação quantitativa do fibrinogênio;
- 4) Atividade funcional do plasminogênio;
- 5) Atividade funcional da proteína C;
- 6) Atividade funcional da antitrombina III;
- 7) Determinação quantitativa da proteína S livre;
- 8) RPCA;
- 9) Agregação plaquetária com adrenalina e adenosina;
- 10) Atividade funcional do fator VIII coagulante;
- 11) Atividade funcional do Fator XII;
- 12) Pesquisa do anticoagulante lúpico;
- 13) Pesquisa de anticorpos anticardiolipina das classes IgM e IgG;
- 14) FVL, PRTM e MTHFR termolábil;
- 15) Quantificação da homocisteína plasmática;
- 16) Eletroforese de hemoglobinas;
- 17) Fator antinúcleo e suas frações quando alterado;
- 18) Fator reumatóide;
- 19) Anticorpo anti-DNA;
- 20) ANCA;
- 21) Frações 3 e 4 do complemento (C3 e C4) ;
- 22) Dosagens de vitamina B₁₂ e ácido fólico;
- 23) Dosagem de TSH e T4 livre;
- 24) Dosagem de colesterol total, frações e triglicérides; e,
- 25) Velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa.

5.3 Exames de neuroimagem

Os pacientes com TVC foram submetidos a exames de neuroimagem (TC, RM e angiografia por método de ressonância, tomografia ou cateterismo) no início da doença e, em alguns pacientes, no mínimo após seis meses de tratamento. Estes exames foram realizados para verificar a topografia da TVC, presença de hemorragia, isquemia e edema.

Os exames de neuroimagem foram realizados no Departamento de Radiologia do HC-FMUSP, nos setores de tomografia computadorizada, ressonância magnética e radiologia intervencionista. Os resultados dos exames foram analisados por radiologistas especializados em neuroimagem e posteriormente reavaliados diante do quadro clínico do paciente, buscando a presença de sinais sugestivos de TVC, diretos e indiretos.

5.3.1 Tomografia de crânio

Na tomografia de crânio buscou-se a presença de sinais diretos (sinal da corda, do triângulo denso e sinal do delta vazio) e sinais indiretos (edema, infartos venosos isquêmicos ou hemorrágicos, realce da tenda do cerebelo e da dura-máter) sugestivos de TVC.

5.3.2 Ressonância magnética de crânio

As seqüências de RM de crânio convencional foram realizadas no plano axial e pesadas em T1, T2 e FLAIR, e coletadas imagens após a administração de gadolínio pesadas em T1.

5.3.3 Angioressonância magnética venosa cerebral

As imagens de ARM foram obtidas com as seqüências 2D TOF e, após contraste, 3D TOF, e analisadas nos planos axial, coronal e sagital.

5.3.4 Angiografia por método de tomografia

Foram obtidas imagens da angiografia por tomografia computadorizada helicoidal, com a aplicação de contraste iodado endovenoso e formatação de imagens em três planos.

5.3.5 Angiografia digital de crânio por cateterismo

A angiografia digital de crânio por cateterismo foi realizada quando o diagnóstico de TVC não era possível por meio dos resultados de RM e ARM venosa ou ATC venosa e, excepcionalmente, como primeiro exame para o diagnóstico da doença, particularmente nos pacientes com hematomas intraparenquimatosos ou hemorragia subaracnóide, em que a suspeita clínica inicial era de outra doença cerebrovascular. Foram estudadas de forma rotineira as carótidas internas e externas, e as artérias vertebrais. Injeções seqüenciais com maior volume de contraste foram aplicadas e os resultados documentados em tempo tardio para melhor identificação da drenagem venosa.

5.3.6 Parâmetros de avaliação neuroradiológica

De acordo com os parâmetros neuroradiológicos, a TVC foi classificada de acordo com:

1) *Localização:*

Focal: trombose venosa isolada dos seios, sistema venoso profundo ou veias corticais;

Multifocal ou múltipla: trombose venosa envolvendo dois ou mais sítios venosos citados acima;

2) *Lesões parenquimatosas:* pesquisada a existência ou não de lesões isquêmicas, hemorrágicas e edema, sua localização e se eram múltiplas ou únicas.

5.4 Tratamento clínico

Foram reunidas informações sobre os tratamentos utilizados e o tempo de sua utilização: antitrombóticos (heparina venosa, HBPM, warfarina, antiagregantes), sintomáticos (anti-edematosos, drogas antiepiléticas, acetazolamida) e outros (analgésicos, manitol).

5.5 Fluxograma do atendimento médico

5.5.1 Internação hospitalar

A maioria dos pacientes incluídos no estudo (80%) foi internada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no serviço de emergência do Departamento de

Neurologia do HC-FMUSP ou no complexo hospitalar HC-FMUSP, onde era admitida. Após o atendimento inicial e o diagnóstico, os pacientes eram internados na enfermaria do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP ou em outras enfermarias do complexo hospitalar, nos quais recebiam o tratamento de fase aguda até a estabilização clínica e encaminhados para o ambulatório de doenças cerebrovasculares do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP, para controle evolutivo.

5.5.2 Tratamento ambulatorial

O seguimento clínico dos pacientes foi realizado no ambulatório de doenças cerebrovasculares do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP e depois, eram encaminhados para o seguimento em colaboração com o ambulatório do Grupo de Doenças Hemorrágicas e Trombóticas do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HC-FMUSP.

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Coagulação da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HC-FMUSP e Laboratório Central do HC-FMUSP.

5.6 Evolução clínica, seguimento e prognóstico

Foram coletadas informações sobre o quadro clínico, sintomas e tratamento no decorrer do seguimento clínico. Os pacientes foram avaliados

no período de 3, 6, 12 e 24 meses do diagnóstico, com atendimento ambulatorial. Os dados coletados durante o seguimento foram: *deficit* neurológico e independência de acordo com a escala modificada de Rankin (EMR) como parâmetro de evolução clínica, recorrência de sintomas da trombose venosa cerebral, outros eventos trombóticos, crises convulsivas, perda visual, gravidez, aborto e tratamento antitrombótico com controle mensal da anticoagulação. (Anexo 2)

O prognóstico foi classificado de acordo com a EMR, e considerados com bom prognóstico os pacientes com recuperação completa ou sintomas leves ($EMR \leq 1$; 0 ou 1) e com mau prognóstico os pacientes com recuperação parcial até o óbito ($EMR \geq 2$; 2 a 6). As avaliações foram realizadas após três, seis, doze meses e dois anos. (Anexo 3)

5.7 Análise estatística

Todos os dados coletados foram considerados variáveis: dados demográficos, quadro clínico, fatores predisponentes e causais, e resultados de neuroimagem. Após o seguimento de 24 meses e observada estabilização da curva de melhora clínica, foram separados neste período dois grupos:

- 1) Pacientes com bom prognóstico considerando $EMR \leq 1$.
- 2) Pacientes com mau prognóstico considerando $EMR \geq 2$.

Cada variável foi testada por meio de análise univariada pelos testes

χ^2 . As variáveis com valor de significância ($p < 0,1$), relacionadas ao bom ou mau prognóstico, foram, então, submetidas à Análise de Regressão Linear Multivariada (*Stepwise*) e as variáveis mantidas ($p < 0,05$), avaliadas por meio da análise de Regressão Logística e cálculo da Razão de Chances (*Odds ratio*) com intervalo de confiança de 95%. Esta análise foi ajustada com o uso do teste de Hosmer- Lemeshow.

5.8 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa do presente estudo teve a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo 4). Este estudo foi realizado sem subsídio financeiro ou bolsa de estudo.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Epidemiologia

6.1.1 Sexo e idade

Dos 111 pacientes acompanhados de março de 1996 a março de 2008, 80 (72%) eram do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 8 e 81 anos com média de $34,7 \pm 13$ anos e mediana de 32 anos. A proporção mulheres/homens foi de 2,58.

No Gráfico 2 pode-se visualizar a distribuição do sexo conforme as diferentes faixas etárias. Observa-se maior frequência de TVC nas mulheres no período considerado de idade fértil feminina e maior frequência no sexo masculino nos extremos de idade.

Gráfico 2 - Distribuição do sexo na TVC conforme as faixas etárias

6.1.2 Etnia

Dos pacientes estudados, 65 (59%) eram brancos, 44 afro-brasileiros (10% negros e 30% pardos) e um paciente era asiático. (Gráfico 3)

Gráfico 3 - Distribuição étnica dos pacientes

6.2 Quadro clínico

A evolução temporal da TVC foi aguda (até 48 horas) em 22% dos pacientes, subaguda (48 horas a 30 dias) em 55% e crônica (>30 dias) em 28%.

6.2.1 Sinais e sintomas

6.2.1.1 Cefaléia

A cefaléia foi o sintoma mais freqüente, presente em 97% dos

pacientes.

6.2.1.2 Manifestações neuro-oftalmológicas

As manifestações neuro-oftalmológicas encontradas foram:

- Papiledema - presente em 70 % dos pacientes;
- Diplopia - presente em 42% dos pacientes, representada pela paresia do nervo abducente uni ou bilateral, quadro secundário a hipertensão intracraniana; e,
- Redução da acuidade visual - presente em 40% dos pacientes, variando desde turvação visual até amaurose.

6.2.1.3 *Deficit* focal

O *deficit* focal é caracterizado como *deficit* motor (piramidal), sensitivo ou linguagem (afasia). O *deficit* focal na instalação do quadro estava presente em 47% dos pacientes.

6.2.1.4 Crises epilépticas

As crises, focais ou generalizadas, ocorreram em 40% dos pacientes. Dois pacientes apresentaram quadro de *status epilepticus*.

6.2.1.5 Alteração do nível de consciência

A alteração do nível de consciência, definida pela escala de coma de Glasgow (ECG) menor que 14, ocorreu em 28% dos pacientes. O coma, definido por ECG menor que 9, incidiu em 9% dos pacientes.

6.2.2 Síndrome clínica

6.2.2.1 Síndrome de hipertensão intracraniana isolada

A síndrome de hipertensão intracraniana isolada estava presente em 40% dos pacientes e caracterizada por cefaléia associada a um dos sintomas seguintes: baixa acuidade visual, papiledema e diplopia como única manifestação da TVC.

6.2.2.2 Síndrome focal

A síndrome focal foi diagnosticada em 52% dos pacientes com algum dos *deficits* descritos ou crise epiléptica.

6.2.2.3 Encefalopatia

A encefalopatia foi observada em 8% dos pacientes como síndrome clínica, caracterizada por alteração de consciência, sem déficit focal podendo apresentar crise epiléptica.

6.2.3 Tempo para o diagnóstico

O tempo desde o início dos sintomas da TVC até o diagnóstico neuroradiológico foi, em média, de 16 ± 23 dias, mediana de 9 dias.

6.3 Fatores predisponentes

6.3.1 Fatores de risco para doenças cerebrovasculares

Do total de pacientes, na época do diagnóstico da TVC, 47% eram

tabagistas, 22% apresentavam hipertensão sistêmica e 3% *diabetes mellitus*. A dislipidemia foi diagnosticada em 48% dos pacientes, principalmente o perfil misto, caracterizada por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

6.3.2 Fatores locais

Fatores locais como casuais da TVC ocorreram em 7% dos pacientes: 4% associados à infecção: mastoidite e sinusite, e 3% associados com a má formação artério-venosa ou fístula dural.

6.3.3 Alteração na homeostase hormonal feminina

Dos 80 pacientes do sexo feminino, 75% utilizavam anticoncepcional oral com objetivo de anticoncepção ou reposição hormonal, na época do diagnóstico. Além disso, 3% estavam no puerpério e 2% na gestação, quando foi diagnosticada a TVC. O uso de anticoncepcionais estava associado a outros fatores predisponentes em 38% dos pacientes e foi considerado como fator predisponente isolado em 37% dos pacientes.

6.3.4 Doenças sistêmicas e hematológicas

As doenças sistêmicas e hematológicas diagnosticadas foram:

- Síndrome de Behçet - diagnosticada em seis pacientes, acompanhados e tratados com imunossupressores;
- Síndrome antifosfolípide primária (SAAF) - presente em 13% dos pacientes;
- Poliglobulia - presente em 4,5% dos pacientes: em dois

secundária (tabagismo e má-formação cardíaca) e em três diagnosticada como policitemia vera, com acometimento visual importante; e,

- Sarcoidose - diagnosticada por biópsia de meninge presente em uma paciente com diagnóstico posterior à TVC, em função de quadro cerebrovascular arterial e espessamento.

6.3.5 Trombofilias hereditárias

As trombofilias hereditárias foram diagnosticadas em 31% dos pacientes:

- Deficiência de proteína C - presente em 9% dos pacientes;
- Deficiência de proteína S - presente em 3% dos pacientes;
- Fator V de Leiden - presente em 4% dos pacientes (heterozigoto para mutação);
- Mutação G20210A da protrombina - presente em 5% dos pacientes;
- Homozigose para variante termolábil da MTHFR - presente em um dos pacientes;
- Deficiência de antitrombina III - presente em um paciente; e,
- Síndrome da plaqueta viscosa - presente em 7% dos pacientes.

6.3.6 Outras trombofilias

Outras trombofilias encontradas foram:

- Hiperhomocisteinemia - presente em 11% dos pacientes;
- Deficiência do Fator XII - diagnosticada em uma paciente; e,

- Aumento do Fator VIII - diagnosticada em 8% dos pacientes.

A Tabela 1 mostra as causas e fatores de risco identificados para Trombose Venosa Cerebral.

Tabela 1 – Causas e fatores de risco identificados para Trombose Venosa Cerebral

<i>Trombofilias hereditárias</i>
<i>Deficiência de antitrombina III - 1%</i>
<i>Deficiência de proteína C - 9%</i>
<i>Deficiência de proteína S - 3%</i>
<i>Hiperhomocisteinemia associada a mutação MTHFR - 1%</i>
<i>Fator V de Leiden - 4%</i>
<i>Protombina Mutante - 5%</i>
<i>Síndrome da plaqueta viscosa - 7%</i>
<i>Estados protrombóticos adquiridos e outras trombofilias</i>
<i>Hiperhomocisteinemia - 11%</i>
<i>Síndrome antifosfolípide primária - 13%</i>
<i>Puerpério - 3%</i>
<i>Gestação - 2%</i>
<i>Aumento do fator VIII - 8%</i>
<i>Deficiência de fator XII - 1%</i>
<i>Fatores locais</i>
<i>Infecção - sinusite/mastoidite - 4%</i>
<i>MAV/ Fístula - 3%</i>

Continua

Continuação – Tabela 1

<i>Doenças sistêmicas e hematológicas</i>
<i>Doença de Behçet - 5,5%</i>
<i>Poliglobulia - 4,5%</i>
<i>Sarcoidose – 1%</i>
<i>Medicamentoso</i>
<i>Uso de anticoncepcional -75% mulheres</i>

O Gráfico 4 representa a distribuição de frequência de trombofilias diagnosticadas nos 111 pacientes estudados.

Gráfico 4 - Frequência de trombofilias diagnosticadas nos 111 pacientes estudados.

6.3.7 Associação de fatores

A associação de fatores predisponentes das diferentes classes foi freqüente, 37% dos pacientes apresentavam mais de um fator predisponente e 21% mais de dois fatores predisponentes. A etiologia da TVC não foi identificada em 15% dos pacientes.

6.4 Neuroimagem

A avaliação da neuroimagem permitiu identificar por meio de técnicas de tomografia (TC), ressonância magnética (RM), angiografia digital (AD) e angiografia por método de ressonância magnética (ARM) e tomografia (ATC), a topografia da TVC e a presença de lesões secundárias: hemorragia, isquemia e edema.

6.4.1 Local da TVC

A trombose do seio sagital superior estava presente em 69% dos pacientes; 58% apresentavam trombose do seio lateral, 20% trombose do seio reto, e 20% trombose do sistema venoso profundo. A trombose de veias cerebrais corticais ocorreu em 7% dos pacientes. A trombose de veia jugular foi diagnosticada em 28% dos pacientes. A TVC acometeu múltiplos seios em 42% dos pacientes.

6.4.2 Lesões secundárias à TVC

A presença de isquemia cerebral à RM foi diagnosticada em 18% dos pacientes, hemorragia em 33% e edema cerebral em 37%. A associação de isquemia e hemorragia estava presente em 7% dos pacientes.

6.5 Tratamento

A maioria dos pacientes (96%) foi tratada com anticoagulantes logo após o diagnóstico da TVC. Destes, 9% foram tratados inicialmente com heparina de baixo peso molecular (HBPM) associado posteriormente à warfarina. Todos os outros pacientes foram anticoagulados com heparina não fracionada e, em seguida, com warfarina. Um paciente recebeu trombolítico endovenoso com *recombinat tissue plasminogen activator* (rTPA) como recurso terapêutico em função da piora clínica, mesmo em vigência de anticoagulação. Nenhum paciente foi submetido a trombólise venosa endovascular.

A anticoagulação com warfarina foi mantida até o término da investigação laboratorial. O tempo médio de anticoagulação foi de 1,3 anos, considerando os 66% de pacientes que suspenderam o tratamento com anticoagulantes e 34% continuam com o tratamento.

Após o término do tratamento com anticoagulantes, 23% dos pacientes receberam 100mg/dia de ácido acetil salicílico como tratamento profilático

após a suspensão da warfarina, em razão de fatores relacionados ao risco de problemas cardiovasculares ou hiperagregação plaquetária.

A Tabela 2 mostra os fatores causais nos pacientes com TVC que continuam em tratamento com anticoagulantes (cada célula refere-se a um paciente).

Tabela 2 - Fatores causais dos pacientes com TVC em anticoagulação

Síndrome antifosfolípide primária	Deficiência de proteína C
Deficiência de Proteína C	Fator V de Leiden
ACO	Fator VIII
	ACO
Mastoidite D	Hiperhomocisteinemia
Síndrome antifosfolípide primária	
FVIII	
ACO	
Fator V de Leiden	Deficiência de proteína C
ACO	ACO
Pro trombina Mutante	Síndrome antifosfolípide primária
ACO	ACO
Poliglobulia	Puerpério
Síndrome antifosfolípide primária	Síndrome antifosfolípide primária
Deficiência de proteína S	Doença de Behçet
Sd. Plaqueta Viscosa	ACO
ACO	Síndrome antifosfolípide primária
	Deficiência de proteína C
Deficiência de proteína C	Síndrome antifosfolípide primária
ACO	ACO
Síndrome antifosfolípide primária	Deficiência de 17α Hidroxilase
MAV SSS	Hiperhomocisteinemia
Deficiência Fator XII	Eosinofilia primária
Hiperhomocisteinemia	Deficiência de proteína C
Deficiência de Proteína C	Síndrome antifosfolípide primária
ACO	ACO
Síndrome antifosfolípide primária	Síndrome antifosfolípide primária,
	ACO
Deficiência de Proteína C e Proteína S	Pro trombina mutante
ACO	Hiperhomocisteinemia
	ACO

Continua

Continuação – Tabela 2

Hiperhomocisteinemia	Deficiência de antitrombina III
Resistência Proteína C ativada	ACO
Síndrome antifosfolípide primária	Síndrome antifosfolípide primária
	ACO
Hiperhomocisteinemia	Síndrome antifosfolípide primária
Sd. Plaqueta Viscosa	Deficiência de proteína S
FVIII	MTHFR
Síndrome antifosfolípide primária	Deficiência de Proteína C
Síndrome antifosfolípide primária	Síndrome antifosfolípide primária
Sd. Plaqueta Viscosa	ACO
Deficiência de Proteína S	Deficiência de proteína C
Hiperhomocisteina	ACO
ACO	Síndrome antifosfolípide primária
Pro trombina mutante	Síndrome antifosfolípide primária
	ACO

6.5.1 Tratamento sintomático

O tratamento sintomático foi realizado com:

- Corticosteróides - utilizados em 63% dos pacientes, principalmente na fase aguda da hipertensão intracraniana, suspensos durante o primeiro mês de utilização;
- Manitol - utilizado em 4% dos pacientes para tratamento da hipertensão intracraniana grave;
- Acetazolamida - utilizada em 46% dos pacientes como tratamento associado para síndrome de hipertensão intracraniana;
- Cirurgia - 6% dos pacientes foram submetidos à cirurgia. Em um paciente foi drenado hematoma na fase aguda. Um paciente foi submetido à derivação ventriculo-peritoneal e um submetido a derivação lombo-peritoneal para redução da hipertensão intracraniana. Em um paciente feita correção de fístula dural e em

outros três pacientes correção de fístula e má-formação arteriovenosa por embolização via endovascular;

- Punções liquóricas de repetição - empregadas em 4% dos pacientes com HIC;
- Drogas antiepilépticas - as drogas antiepilépticas foram utilizadas em 46% dos pacientes. Houve suspensão do tratamento na maioria deles; 13% ainda utilizam drogas antiepilépticas por recidiva de crises após a tentativa de retirada das medicações; e,
- Sangria - realizada como medida de redução da viscosidade sangüínea em dois pacientes com poliglobulia.

6.6 Evolução clínica e prognóstico

6.6.1 Complicações e intercorrências

6.6.1.1 Seqüelas

As seqüelas observadas nos pacientes foram:

- Atrofia óptica e amaurose ocorreram em 4,5% dos pacientes;
- Síndrome cerebelar incapacitante: 1 paciente;
- *Deficit* motor crural com deambulação com apoio: 1 paciente;
- *Defict* cognitivo e crises convulsivas recorrentes: 1 paciente;
- Afasia e amaurose unilateral: 1 paciente;
- Afasia e hemiparesia direita: 2 pacientes;
- *Deficit* visual e déficit de força crural esquerda: 1 paciente; e,
- *Deficit* de memória recente, desorientação e hemianopsia D: 1

paciente.

6.6.1.2 Complicações dos tratamentos

As complicações dos tratamentos foram:

- Hemorragias graves por anticoagulação - ocorreram em 6% dos pacientes, três com metrorragia, dois com rinorragia e um com hematoma subdural crônico. Nenhuma foi associada à piora clínica, déficit permanente ou óbito;
- Intoxicação por fenitoína - 3% dos pacientes apresentaram intoxicação por fenitoína e um com ataxia cerebelar irreversível;
- Necrose asséptica da cabeça do fêmur - ocorreu em três pacientes, um ano ou mais após a TVC.

6.6.1.3 Crises epilépticas

A recorrência das crises epilépticas ocorreu em 13% dos pacientes, e o uso de drogas antiepilépticas foi mantido.

6.6.1.4 Gravidez

Durante o período de acompanhamento, 18% das mulheres engravidaram e fizeram profilaxia de trombose venosa com anticoagulação plena (HBPM e controle do fator X ativado) para as pacientes com trombofilia e anticoagulação profilática (HBPM 1mg/kg/dia de enoxaparina) para as pacientes sem trombofilia diagnosticada. Apenas uma paciente apresentou parto natimorto no último mês por trombose de placenta.

6.6.1.5 Perda de seguimento

Um paciente admitido se recusou ao tratamento, optando por abandonar o seguimento após dois meses do quadro de TVC. Não foi conseguido contato telefônico para avaliação em três meses. Um paciente abandonou seguimento após seis meses e quatro pacientes abandonaram o seguimento após um ano. Um paciente faleceu, vítima de acidente após um ano.

6.7 Novos fenômenos trombóticos

Foram constatados novos fenômenos trombóticos como:

- Recorrência da TVC - 8% dos pacientes apresentaram recorrência da TVC. Um paciente por atividade inflamatória secundária à doença de Behçet; um secundária à plaquetose e sarcoidose, e outro associado ao período puerperal; cinco pacientes por descontrole da anticoagulação; e, em um não foi identificada a causa;
- Trombose venosa profunda em membros inferiores (TVP) - 3% dos pacientes apresentaram TVP. Dois pacientes na fase aguda da TVC; e,
- Tromboembolismo pulmonar – ocorreu em um paciente, que apresentava TVC e de veia jugular.

6.8 Prognóstico e análise estatística

Durante o acompanhamento 83% dos pacientes apresentaram, ao final de dois anos, boa evolução ficaram assintomáticos ou com sintomas mínimos; 12,5% dos pacientes apresentaram *deficit* significativo ou incapacitante; e, 4,5% morreram pela TVC na fase aguda da doença por hipertensão intracraniana refratária ao tratamento clínico.

Durante o período de seguimento a melhora mais significativa ocorreu nos primeiros seis meses, e se estabilizou após um ano. (Gráfico 5)

Gráfico 5 - Curva de seguimento clínico pela escala modificada de Rankin de pacientes portadores de TVC

O Gráfico 6 mostra a evolução da melhora dos pacientes segundo a escala modificada de *Rankin* durante dois anos. Em seis meses, 76% dos pacientes apresentam evolução favorável, após este período, a melhora ocorre nos pacientes que, no subgrupo de prognóstico desfavorável, apresentam EMR 2 ou 3, com tendência à estabilização após um ano.

Gráfico 6 - Porcentagem de pacientes na escala modificada de Rankin ao longo do tempo de acompanhamento

Após dois anos de seguimento, 83% (87) dos pacientes apresentaram, evolução favorável, definido pela escala modificada de Rankin ≤ 1 , e 17% (18) dos pacientes apresentaram evolução desfavorável, definido pela escala de Rankin ≥ 2 . Formaram-se assim dois grupos que se diferenciaram na evolução clínica, assim como nos fatores epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de neuroimagem. (Tabelas 3 a 5)

Tabela 3 - Dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes com TVC (n = 105)

	Rankin ≤ 1 (n = 87)	Rankin ≥ 2 (n = 18)
Dados epidemiológicos		
Mediana da Idade	32 anos	37 anos
Idade ≥ 32 anos (n)	51%(45)	78%(14)
Sexo (n)	Feminino 77% (68) Masculino 23% (19)	Feminino 56% (10) Masculino 44% (8)
Grupo Étnico (n)	Branco 63% (55) Afro-brasileiros 35% (31)	Branco 22% (4) Afro-brasileiros 78% (14)
Quadro clínico		
Dias até diagnóstico (Méd/Mdn)	13/8 dias	30/10 dias
Cefaléia (n)	93% (82)	100% (18)
Papiledema (n)	70% (61)	78% (14)
Diplopia (n)	43% (37)	39% (7)
Crise Convulsiva (n)	38% (33)	50% (9)
Rebaixamento de Consciência (n)	22% (19)	56% (10)
Deficit Focal (n)	44% (38)	67% (12)
Acuidade Visual (n)	35% (30)	61% (11)
TVC Aguda (n)	22% (19)	17% (3)
TVC Subaguda (n)	56% (49)	55% (10)
TVC Crônica (n)	22% (19)	28% (5)
SHIC isolada (n)	46% (40)	22% (4)

n = quantidade de pacientes; Méd = média; Mdn = mediana

Tabela 4 - Fatores Predisponentes dos pacientes com TVC (n = 105)

	Rankin ≤ 1 (n = 87)	Rankin ≥ 2 (n = 18)
Fatores Predisponentes		
Uso de anticoncepcional*	78% (53/68)*	50%(5/10)*
Tabagismo	50% (44)	34% (6)
HAS	18% (16)	39% (7)
DM	2% (2)	5% (1)
DLP	51% (45)	33% (6)
Pologlobulia	2% (2)	17% (3)
Fator VIII	7% (6)	17% (3)
Infecção	1% (1)	5% (1)
Behçet	3% (3)	17% (3)

Continua

Continuação – Tabela 4

Hiperhomocisteinemia	11% (10)	5% (1)
Fator V Leiden	3% (3)	5% (1)
ACO Isolado*	32% (22/68)*	10% (1/10)*
Desconhecido	11% (10)	33% (6)
SAAF	16% (14)	5% (1)

n = quantidade de pacientes; *ao considerar o total de mulheres; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = *diabetes mellitus*; DLP = dislipidemia; ACO = anticoncepcional oral; SAAF = síndrome antifosfolípide primária

Tabela 5 - Dados de neuroimagem dos pacientes com TVC (n = 105)

	Rankin ≤ 1 (n = 87)	Rankin ≥ 2 (n = 18)
Dados de Neuroimagem		
TVC SSS	69% (60)	67% (12)
TVC ST	23% (20)	17% (3)
TVC SL	57% (50)	61% (11)
TVC SR	18% (16)	33% (6)
TVC SVP	14% (12)	50% (9)
TVC vvC	4,5% (4)	17% (3)
TVC Múltiplos seios	36% (31)	61% (11)
Isquemia	15% (13)	33% (6)
Hemorragia	33% (29)	39% (7)
Isquemia ou Hemorragia	32% (28)	57% (10)
Isquemia e Hemorragia	6% (5)	17% (3)

n = quantidade de pacientes; TVC = trombose venosa cerebral; SSS = Seio sagital superior; ST = Seio transversal; SL = Seio lateral; SR = seio reto; SVP = sistema venoso profundo; vvC = veias corticais

6.8.1 Análise univariada χ^2

Buscando identificar quais eram as diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos definidos pelo prognóstico, foi realizada uma análise univariada mediante o teste do Qui-quadrado em cada variável clínica, laboratorial e de neuroimagem listados nas Tabelas 3 a 5. Nesta análise, foram considerados estatisticamente significativos os fatores

que demonstrassem $p \leq 0,1$.

Após uma análise entre cada variável explicativa e a variável resposta escala e modificada de Rankin ($EMR \leq 1$ vs $EMR \geq 2$), foram identificados fatores com provável relação com pior e melhor prognóstico, listados na Tabela 6.

Tabela 6 - Fatores Prognósticos Significativos conforme χ^2 .

FATORES - PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL	VALOR DE p ($\leq 0,1$)
Sexo masculino	0,069
Idade ≥ 32 anos	0,041
Afro-brasileiros	$< 0,001$
HAS	0,069
Deficit focal	0,066
Rebaixamento consciência	0,003
Encefalopatia	0,037
TVC SVP	0,001
TVC VC	0,048
Isquemia	0,065
Poliglobulia	0,007
Behçet	0,020

FATORES - PROGNÓSTICO FAVORÁVEL	VALOR DE p ($\leq 0,1$)
ACO Isolado	0,050

p = valor de significância; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; TVC SVP = TVC sistema venoso profundo; TVC vc = veias corticais; ACO = anticoncepcional

6.8.2 Análise de regressão logística

Considerando as variáveis que foram significativas na análise bivariada com a variável resposta escala modificada de Rankin ($EMR \leq 1$ vs $EMR \geq 2$), foi feita uma análise por regressão logística com o objetivo de avaliar a chance de um paciente evoluir com mau prognóstico ($EMR \geq 2$) e a relação dessas 12 variáveis com relação à variável resposta. Inicialmente, foi

ajustado um modelo completo com todas as variáveis. Para selecionar e ajustar as variáveis mais importantes foi utilizado o método de *Stepwise*. Na Tabela 7 encontram-se os resultados desta análise.

Tabela 7 - Análise de regressão *Stepwise* para os fatores relacionados ao bom e mau prognóstico.

FATORES - PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL	VALOR DE p ($\leq 0,1$)
Sexo masculino	0,049
Afro-brasileiros	0,018
Idade ≥ 32 anos	0,050
TVC SVP	0,035
Rebaixamento consciência	0,015
Behçet	0,010
Poliglobulia	0,033

FATORES - PROGNÓSTICO FAVORÁVEL	VALOR DE p ($\leq 0,1$)
ACO Isolado	0,016

p = valor de significância; TVC SVP = TVC sistema venoso profundo

O ajuste das variáveis mostra que nem todas continuam importantes na presença de outras. Isso acontece, pois duas ou mais variáveis podem apresentar o mesmo efeito sobre a resposta e, por isso, explicam de forma semelhante o prognóstico da doença. Nesse caso, essas variáveis não podem estar juntas no modelo e o método de seleção *Stepwise* foi utilizado para selecionar as mais importantes.

Após o ajuste das variáveis do modelo, foi feita a regressão logística com ajuste do modelo com o teste de Hosmer-Lemeshow e o cálculo dos coeficientes, e a razão de chances do modelo final ajustado. (Tabela 8)

Tabela 8 - Análise regressão logística com cálculo dos coeficientes e razão de chances.

FATORES - PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL	VALOR de p ($\leq 0,05$)	Odds ratio	I.C. 95% OR
Afro-brasileiros	0,001	11,37	2,81 - 46,08
Rebaixamento consciência	0,007	4,56	1,61 - 19,45
Sexo masculino	0,049	3,55	1,00 - 12,56
Idade ≥ 32 anos	0,050	3,85	0,97 - 15,20

FATORES - PROGNÓSTICO FAVORÁVEL	VALOR de p ($\leq 0,05$)	Odds ratio	I.C. 95% OR
ACO Isolado	0,016	5,17	1,37 - 19,57

Teste de ajuste do modelo Hosmer-Lemeshow: 0,90 (%)	
Sensibilidade do modelo	50,00%
Especificidade do modelo	92,50%
VPP	56,20%
VPN	90,50%
Acurácia	85,60%

p = valor de significância; I.C. = intervalo de confiança; OR = razão de chances; ACO = anticoncepcional oral; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo

Segundo a análise por regressão logística, os fatores: grupo étnico afro-brasileiro, idade acima de 32 anos, sexo masculino e rebaixamento do nível de consciência estão relacionados ao mau prognóstico de forma independente. Nesta análise o uso de anticoncepcional, como fator predisponente isolado à TVC, está relacionado a um bom prognóstico.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

A trombose venosa cerebral é uma doença cerebrovascular que tem uma boa evolução, se diagnosticada precocemente e tratada de forma adequada, mas apresenta potencial para uma evolução clínica desfavorável, podendo levar ao óbito.

As manifestações clínicas da TVC são múltiplas, o que dificulta o seu diagnóstico. Deve fazer, porém, parte do diagnóstico diferencial das principais queixas e motivos de atendimento em unidades de emergência como cefaléia, alteração de consciência, crise epiléptica, *deficit* focal e encefalopatia.

Além do diagnóstico e tratamento precoce, dados referentes à população, quadro clínico, fatores predisponentes e diagnósticos por imagem são relevantes, e podem contribuir para a decisão terapêutica uma vez que, apesar do tratamento preconizado com a anticoagulação, alguns pacientes ainda apresentam evolução desfavorável. A identificação destes fatores é importante para selecionar pacientes que possam se beneficiar de um tratamento mais agressivo e específico, como a trombólise endovascular local.

A literatura nacional mostra dados que apontam para uma diferença na evolução da TVC em comparação com as séries européias. Um estudo retrospectivo que avaliou 24 pacientes com TVC, realizado por Appenzeller et al.⁶⁴, mostrou que os indivíduos que possuem trombofilia ou lesão

parenquimatosa têm maior risco de permanecer com seqüela neurológica incapacitante. Camargo et al.²¹, em um estudo prospectivo, avaliaram as diferenças étnicas nos pacientes com TVC e evidenciaram que pacientes afro-brasileiros têm evolução mais grave, e possuem uma frequência maior de deficiência de proteína C como trombofilia hereditária.

O presente estudo aborda questões relacionadas à evolução clínica da TVC, buscando identificar os fatores relacionados ao pior prognóstico e se existe alguma diferença regional.

7.1 Caracterização da casuística

Os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados no HC-FMUSP. A maioria (80%) foi admitida no Pronto Socorro da Neurologia do HC-FMUSP.

A TVC foi mais freqüente em mulheres, particularmente nos pacientes com melhor prognóstico. A relação mulher/homem foi de 2,58. A predominância da doença no sexo feminino já foi observada em outros estudos com a relação mulher/homem que variou de 1,3 a 2,46^{4, 7-11}. No estudo de Bousser et al.¹ a relação foi de 0,8.

A idade em que a TVC foi mais freqüente variou de 20 a 40 anos, e para adultos jovens em concordância com a literatura mundial^{2, 3}, com predominância de mulheres que estão na idade fértil, relacionada à presença de fatores predisponentes (uso de anticoncepcionais, puerpério, gravidez).

Existe maior frequência de homens nos extremos de idade.

As grandes séries mundiais, em sua maioria européias, mostram uma predominância da TVC em pacientes caucasianos ^{4, 7-11}. No presente estudo a proporção de pacientes afro-brasileiros foi maior, em especial no grupo de prognóstico desfavorável. Dados do último Censo Brasileiro de 2001, do total da população brasileira (169.799.170 habitantes), 53,4% são compostos por brancos, 45% por afro-brasileiros (38,9% mulatos e 6,1% negros), 0,6% por amarelos e 1% por outras raças. Estas porcentagens estão próximas das encontradas para os pacientes com TVC, o que permite concluir que a população que fez parte deste estudo é representativa da população brasileira no que se refere à distribuição étnico-racial ⁶⁵.

7.2 Quadro clínico

A evolução temporal da TVC não foi diferente da encontrada nas principais séries ⁷⁻¹¹. A TVC apresentou curso subagudo na maior parte dos pacientes (55%). Todos os pacientes com esta forma de evolução, assim como na forma aguda, apresentaram cefaléia como sintoma principal, que pode retardar o diagnóstico, pois os sintomas se desenvolvem até 30 dias. Além disso, a forma aguda apresenta como fatores predisponentes principais o puerpério e infecção, que não foram frequentes neste estudo, em comparação com as séries de Cantu e Barinagarrementeria ⁴.

A cefaléia foi o sintoma mais comum, semelhante a outras séries ^{1, 3, 4,}

⁷⁻¹¹. O mesmo ocorreu com a presença de *deficit* focal e crises epiléticas.

As manifestações neuro-oftalmológicas foram muito freqüentes e a presença de papiledema foi maior que nas séries mundiais, comparável à série de Ferro et al.⁹. A presença de diplopia e baixa acuidade visual foram mais freqüentes do que nas séries mundiais, e 70% associadas aos quadros de evolução temporal subaguda e crônica, provavelmente relacionadas à piora da hipertensão intracraniana nestes pacientes. Estas manifestações associadas à cefaléia tornam mais provável o diagnóstico de cefaléia secundária a uma lesão intracraniana.

A freqüência de pacientes com alteração de consciência (escala de coma de Glasgow menor que 14) foi semelhante à observada nos estudos do ISCVT ¹¹ e Preter ⁷.

A Síndrome de hipertensão intracraniana isolada (SHIC) como síndrome clínica foi semelhante à encontrada nas séries de Preter et al.⁷ e Ferro et al.⁹, e mais freqüente do que a observada nas séries de De Bruijn et al.⁸ e Bousser et al.¹. A síndrome focal foi a mais freqüente forma de apresentação, semelhante ao descrito na literatura ^{9, 10}. A freqüência da síndrome caracterizada por encefalopatia, presente nas trombozes do sistema venoso profundo foi menor do que a observada na literatura, possivelmente pela associação de *deficit* focal como manifestação clínica no diagnóstico ^{9,10}.

7.3 Fatores predisponentes

A TVC é mais freqüente em mulheres jovens, na faixa de 20 a 40 anos de idade, o que reflete a associação desta doença com a homeostase hormonal, induzida por anticoncepcionais ou pela gravidez e puerpério em associação ou não com trombofilias. No presente estudo, 75% das mulheres usavam anticoncepcionais ou faziam reposição hormonal (6%). O uso de contraceptivos hormonais aumenta significativamente o risco de TVC, e é maior se houver associação com trombofilias ^{2, 29, 33, 66}.

Além dos fatores hormonais relacionados ao grupo de maior freqüência de TVC, as doenças vasculares sofrem influência de outros fatores como tabagismo, presente em 47% dos pacientes, além da HAS e *diabetes mellitus*, presente em 22% e 3% dos indivíduos, respectivamente. Na fase aguda, a dislipidemia foi diagnosticada em 48% dos pacientes. Não existe relato na literatura de dados sobre dislipidemia e TVC, porém, encontram-se estudos que relatam uma maior freqüência de eventos trombóticos venosos e trombose venosa profunda espontânea, em pacientes com doença aterosclerótica, contudo a associação com outras trombofilias não foi descartada ⁶⁷. Um estudo caso-controle futuro poderá evidenciar esta associação.

As trombooses relacionadas a fatores locais foram menos freqüentes neste estudo do que o observado na literatura ⁷⁻¹¹: 4% associados à infecção e 3% associados à má-formação arteriovenosa.

As doenças sistêmicas relacionadas à TVC correspondem a 24% dos fatores predisponentes do grupo estudado. A doença de Behçet esteve presente em poucos pacientes (5,5%), diferente do estudo de Daif et al.⁶⁸ em que a mesma representa a causa isolada mais comum da TVC (25%). Com este dado pode-se afirmar que as diferenças regionais são importantes na gênese da TVC, uma vez que a doença de Behçet é mais freqüente no Oriente Médio e Ásia. A Síndrome antifosfolípide primária é uma doença auto-imune, presente em cerca de 4% da população geral e é caracterizada por fenômenos trombóticos arteriais e/ou venosos. É uma trombofilia adquirida e foi diagnosticada, neste estudo, como fator predisponente para TVC em 13% dos casos, freqüência maior do que a observada no estudo do ISCVT¹¹.

A poliglobulia como fator predisponente para TVC não é freqüente, foi observada em 4,5% dos pacientes e o mecanismo mais provável de trombose está relacionado à hiperviscosidade. Assim, o tratamento deve incluir a sangria como forma de obter melhora clínica, além da anticoagulação. A sarcoidose foi diagnosticada em uma paciente como fator predisponente da TVC, associada à plaquetose, com investigação para trombocitemia essencial negativa, e recorrência da TVC com a atividade da doença.

As trombofilias hereditárias foram diagnosticadas em 31% dos pacientes, porém com maior freqüência na deficiência de proteína C (9%) e S (3%) do que a encontrada na literatura, e freqüência menor na mutação do fator V de Leiden e freqüência semelhante à encontrada na literatura para a

PRTM^{18, 36, 69}. As outras trombofilias hereditárias são raras e foram encontradas em menor frequência neste estudo.

Outras trombofilias encontradas foram: a hiper-homocisteinemia, presente em 11% dos pacientes, e a homozigose para MTHFR em apenas um paciente. A elevação da homocisteína pode estar relacionada à deficiência de ácido fólico, cobalamina e vitamina B₆ e é um fator associado à aterosclerose e trombose venosa⁷⁰. A síndrome da plaqueta viscosa ou hiperagregabilidade plaquetária foi encontrada em 7% dos pacientes, [e](#) é um diagnóstico importante que pode modificar o tratamento profilático de novos eventos, geralmente utilizando antiagregantes.

O aumento do fator VIII foi encontrado nesta série em 8% dos pacientes, diferente do estudo de Cakmak et al.⁴⁰ que encontraram esse aumento em 50% dos 16 pacientes com TVC. Este fator de coagulação pode estar aumentado em doenças inflamatórias e durante a fase aguda. Na presente série, o FVIII não foi dosado na fase aguda, mas estava relacionado a outros fatores predisponentes em 5,5% dos casos. O real valor trombótico do fator VIII é questionável na TVC e deve ser avaliado em estudos prospectivos com maior casuística.

A associação de fatores predisponentes foi freqüente nesta casuística. Em 37% dos pacientes foi identificado mais de um fator e em 21% mais de dois fatores predisponentes. Este dado deve ser considerado, pois todos os pacientes com TVC devem ser investigados de forma extensa, para que se possa escolher o melhor tratamento profilático ou a associação de tratamentos como a reposição de vitaminas, sangria, antiagregantes,

entre outros. A etiologia da TVC não foi identificada em 15% dos casos.

7.4 Neuroimagem

Na presente casuística, o SSS foi o mais acometido e diagnosticado em 69% dos pacientes, e a trombose de múltiplos seios em 42% dos pacientes, porcentagens semelhantes às da literatura mundial. A trombose do sistema venoso profundo foi mais freqüente nesta casuística do que nas séries internacionais, o que pode estar relacionado aos fatores regionais e aos fatores predisponentes^{2,3}. Neste estudo, a deficiência de proteína C ou a deficiência de proteína S foram diagnosticadas em 14% dos pacientes com trombose do sistema venoso profundo. Esta topografia era mais freqüente nos pacientes afro-brasileiros.

A freqüência de trombose de veias corticais foi menor que na maioria das séries^{2,3,7,8,11}, mas semelhante à série portuguesa descrita por Ferro et al^{9,10}. A trombose do seio lateral foi a segunda mais freqüente e semelhante ao descrito na literatura, assim como a trombose do seio reto.

As lesões secundárias ou sinais indiretos da TVC, encontradas nas imagens, confirmam que as lesões hemorrágicas são mais freqüentes nas doenças venosas do que nas arteriais. Observou-se que 33% dos pacientes apresentavam hemorragia na TC e/ou RM, 18% apresentavam isquemia diagnosticada à RM e 37% dos pacientes apresentavam edema cerebral. A freqüência de infarto venoso foi menor do que a encontrada na literatura e a

freqüência de hemorragia semelhante⁸⁻¹¹.

7.5 Tratamento

A anticoagulação foi o tratamento empregado em 96% dos pacientes, inicialmente com heparina e posteriormente warfarina. O período de manutenção do uso do anticoagulante oral foi maior do que o preconizado pela literatura, em função do tempo necessário para o término da investigação laboratorial. Ao final da análise, 68% dos pacientes ficaram sem anticoagulação e 23% receberam antiagregantes em razão de fatores de risco cardiovascular e hiperagregação plaquetária. As complicações decorrentes da anticoagulação ocorreram em 6% dos pacientes, sem piora clínica, *deficit* permanente ou óbito. Este resultado confirma a segurança do uso de anticoagulantes, sempre de modo controlado, e na presente casuística, foi acompanhado em associação e colaboração com o ambulatório do Grupo de Doenças Hemorrágicas e Trombóticas do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HC-FMUSP.

A recorrência da TVC ocorreu em 8% dos pacientes, maior que a observada na literatura, e em 4,5% associada à interrupção do processo de anticoagulação^{7, 11}. O diagnóstico de novos fenômenos trombóticos ocorreu em 3,5% dos pacientes, semelhante ao observado no ISCVT¹¹.

As drogas antiepilépticas foram utilizadas em 46% dos pacientes, e ao término do seguimento, 13% ainda as utilizavam por causa da recorrência de

crises epiléticas. Em 3% dos pacientes, observou-se sinais de intoxicação por difenilhidantoína, um paciente apresentou quadro de ataxia cerebelar irreversível. O uso de anticonvulsivantes é indicado nos pacientes com crise epilética como manifestação clínica e, de forma profilática, naqueles que apresentem lesão parenquimatosa cortical, em especial nos que têm hemorragia ⁵¹.

7.6 Avaliação de prognóstico

Os estudos que permitiram avaliar o prognóstico da TVC evidenciaram que se trata de uma doença de bom prognóstico, em especial nos pacientes que são anticoagulados. Porém, os que não respondem à anticoagulação a trombólise endovascular, com trombolíticos ou por trombectomia, é uma opção de tratamento, ainda sem comprovação de benefício e eficácia, pois vem sendo realizada em casos de trombose graves com alto índice de mortalidade, mas também em casos que a anticoagulação teria o mesmo benefício. Uma revisão sistemática de 72 estudos mostrou que a trombólise endovascular com trombolíticos (80% urokinase) pode ser benéfica no tratamento da TVC em casos graves ⁷¹.

Além da trombólise endovascular, a cirurgia descompressiva é outra opção de tratamento adjuvante para os pacientes que apresentem lesões com efeito de massa importantes, e pode trazer benefício para alguns pacientes ^{59, 72}. Assim, o objetivo dos estudos de prognóstico é identificar os

fatores que comprometam a evolução clínica para que possam ser usados nas diretrizes da conduta médica.

A identificação destes fatores sofre influência de fatores regionais, amostra clínica estudada, tamanho e desenho do estudo.

Este estudo busca identificar os fatores envolvidos no prognóstico da TVC, após o seguimento de dois anos, período em que existe uma estabilidade na curva de melhora clínica (Gráfico 2). Ao final de dois anos, 83% dos pacientes apresentaram boa evolução clínica, definida como $EMR \leq 1$, e 17% apresentaram evolução desfavorável, definida como $EMR \geq 2$, com 4,5% de óbito. Em virtude de boa evolução clínica, na maioria dos casos de TVC, a quantidade de indivíduos com prognóstico desfavorável é pequena, o que pode interferir na análise dos fatores preditores desta evolução.

A análise univariada, como forma de triagem, permitiu selecionar fatores que possuem significância estatística ($p < 0,1$) dentre os fatores que possuem diferença nos dois grupos.

Nesta análise, foram encontrados fatores epidemiológicos (sexo masculino, idade acima de 32 anos e a etnia afro-brasileira), dados clínicos (HAS, *deficit* focal, encefalopatia, alteração de consciência), dados de imagem (TVC SVP, TVC VC, Isquemia) e fatores predisponentes (poliglobulia, doença de Behçet e uso de anticoncepcional), todos com significância estatística (Tabela 6). Estes resultados preliminares indicam que a TVC é uma doença de múltiplas variáveis que devem ser avaliadas sempre, seja nos estudos clínicos ou no acompanhamento de pacientes

isolados.

Após esta análise, as variáveis encontradas foram submetidas à regressão logística pelo método de *Stepwise*, na qual as variáveis com menor poder ou que estão associadas a outras mais fortes são eliminadas, restando as variáveis que estão mais envolvidas na resposta final, definida como prognóstico. As variáveis, grupo étnico afro-brasileiros, idade ≥ 32 , sexo masculino, alteração de consciência, doença de Behçet e poliglobulia estão relacionadas ao pior prognóstico, enquanto nas mulheres o uso de anticoncepcional, como fator predisponente isolado à TVC, está relacionado a uma evolução clínica favorável.

Após a análise pelo método de *Stepwise*, as variáveis de maior poder foram analisadas pela regressão logística com ajuste do modelo pelo teste de Hosmer-Lemeshow, com o objetivo de identificar as variáveis que influenciam o prognóstico de forma independente. Neste modelo, foi identificado o grupo étnico afro-brasileiros, idade ≥ 32 , sexo masculino e alteração de consciência como fatores relacionados com prognóstico desfavorável de forma independente. O uso de anticoncepcional, como fator predisponente isolado, está relacionado a uma evolução favorável.

A análise destes fatores não pode ser avaliada como uma resposta sim/não, mas considerando o potencial isolado ou associado destas variáveis em direcionar as medidas terapêuticas ou profiláticas. As variáveis: etnia afro-brasileira, sexo masculino e idade acima de 32 anos são fatores não modificáveis e indicam que estes pacientes possuem maior risco para uma evolução desfavorável nos quadros de TVC.

O grupo étnico afro-brasileiro é, dos fatores não modificáveis, o de maior significância estatística. A diferença étnica no Brasil é de difícil caracterização, baseada na autodeterminação e coloração da pele em razão da grande miscigenação étnica característica em nosso país. Em seu estudo, Parra et al.⁷³ compararam a autodeterminação da pele, o uso do índice de herança africana e a utilização de um painel genético de 10 alelos de uma população específica. Os autores mostraram uma grande sobreposição genética destes alelos nos grupos étnicos definidos pela autodeterminação da pele e o uso do índice de herança africana em uma população do sudeste do Brasil. Este achado foi confirmado em outro estudo do mesmo grupo, ao testar sondas que medem a probabilidade de herança européia e africana de um indivíduo, e mostraram grande sobreposição nos diferentes grupos étnicos, e uma dissociação entre a característica fenotípica e a herança genômica ⁷⁴.

A autodeterminação étnica, baseada na cor da pele, entretanto, é capaz de mostrar que os pacientes afro-brasileiros apresentam frequência diferente de trombofilias. A mais comum é a presença de deficiência de proteínas C e S neste grupo étnico, conforme resultados dos estudos de Camargo et al.²¹ em pacientes com TVC, e de Voetsch et al.³⁵ que estudaram pacientes jovens com acidente vascular cerebral isquêmico. No presente observou-se também maior frequência de deficiência de proteína C em pacientes afro-brasileiros (13,6%) em relação aos brancos (6%) e não se encontrou o fator V de Leiden. Além desta diferença, a trombose venosa do sistema venoso profundo, síndrome clínica grave, e que vem sendo

apontada em outros estudos como fator independente para prognóstico ¹¹, foi mais freqüente em pacientes afro-brasileiros (31%) em comparação com brancos (14%) e com $p = 0,027$ neste estudo.

A alteração de consciência é uma manifestação clínica importante na TVC, presente entre 23% e 65% dos pacientes em outras séries, assim como neste estudo é um fator prognóstico independente ^{8-11, 13}. A importância desta variável é que a alteração de consciência pode ter múltiplos significados na TVC e a causa de sua presença ao exame clínico deve ser identificada, e a partir deste ponto definir a conduta clínica. Se houver hipertensão intracraniana grave, buscar meios para o controle desta com medidas gerais incluindo: admissão em uma unidade de tratamento intensivo; uso de manitol ou solução hipertônica; hiperventilação com redução da PaCO_2 ; monitorização da pressão intracraniana; e, derivação ventrículo-peritoneal nos casos de hidrocefalia secundária à TVC. Nos pacientes em que se identifica edema cerebral importante, lesão isquêmica ou hemorrágica, com efeito de massa importante, a cirurgia descompressiva e/ou drenagem de hematoma intraparenquimatoso podem ser benéficas para a recuperação clínica.

Quando a alteração de consciência ocorre em função da TVC do sistema venoso profundo, os pacientes podem se beneficiar da trombólise endovascular, se não houver resposta com a anticoagulação. Deve-se, porém, lembrar que o fluxo sanguíneo no sistema venoso profundo é centrífugo, ou seja, vai em direção ao seio reto, o que dificulta o acesso da medicação endovascular, e em função da fragilidade destes vasos limita o

acesso por meio de cateterismo e a utilização de métodos mecânicos para dissolução de trombos.

A utilização e a indicação destas opções de tratamento adjuvantes à anticoagulação precisam, entretanto, ser confirmadas mediante estudos randomizados.

Outras duas variáveis, sexo masculino e idade acima de 32 anos, foram estatisticamente significativos segundo a análise por regressão logística, porém, se os valores de significância e os intervalos de confiança forem analisados, pode-se inferir que estas variáveis não são tão importantes quanto as primeiras. A idade e o sexo masculino foram relatados como fatores prognósticos independentes no estudo do ISCVT ¹¹. No presente estudo, em que o número de pacientes com pior prognóstico foi pequeno ($n = 18$), essas duas variáveis são fatores prognósticos de menor importância. Consideradas como fatores não modificáveis, devem ser associados a outros fatores na avaliação do prognóstico e na decisão terapêutica.

A doença de Behçet e a poliglobulia foram variáveis significantes, considerando a análise pelo método de *Stepwise*, mas não na análise de regressão logística. Este dado resulta, provavelmente, da pequena amostra de pacientes com prognóstico desfavorável neste grupo, que pode ser influenciada pela maior frequência de doenças raras como a doença de Behçet e poliglobulia no grupo de pior prognóstico. Um estudo com maior número de casos, porém, poderia medir o valor dos fatores predisponentes no prognóstico dos pacientes com TVC. A poliglobulia é uma doença rara,

mas quando associada à trombose venosa cerebral, deve ser tratada com anticoagulação e avaliada a necessidade de sangria, uma vez que os pacientes podem apresentar piora visual pela hipertensão intracraniana secundária à TVC, e pela isquemia da artéria e veia central da retina secundária à hiperviscosidade. A amaurose e a atrofia óptica foram o principal *deficit* determinante do prognóstico desfavorável, responsável por 4,5% das seqüelas significativas no presente estudo. A doença de Behçet é uma doença inflamatória e deve ser também controlada nos pacientes com TVC com a utilização de imunossupressores.

O uso de anticoncepcional, como único fator predisponente para trombose venosa cerebral pode ser considerado como fator preditor de bom prognóstico. Este dado, porém, deve ser interpretado considerando-o como fator predisponente para trombose venosa cerebral que, quando presente de forma isolada, está associado a uma evolução clínica favorável. A sua utilização, contudo, deve ser suspensa e a investigação de outros fatores predisponentes é mandatória. O tratamento destes pacientes deve ser conduzido de forma semelhante.

Os resultados deste estudo contribuem para o melhor conhecimento dos fatores envolvidos no prognóstico da TVC. Os resultados demonstram que o grupo étnico afro-brasileiro é um fator prognóstico importante nesta população multi-étnica. Confirma-se que a alteração de consciência, sexo masculino e idade ≥ 32 anos são fatores envolvidos no prognóstico, como apontado em outras séries ¹¹. O conhecimento destes fatores pode ser importante em estudos com o objetivo de avaliar a eficácia dos possíveis

tratamentos adjuvantes à anticoagulação. Além dos fatores associados ao pior prognóstico, foi possível demonstrar que a TVC, relacionada ao uso de contraceptivos orais, tem boa evolução com o tratamento preconizado.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Para este estudo prospectivo de 111 pacientes com o diagnóstico de trombose venosa cerebral, realizado no período de março de 1996 a março de 2008 no HC-FMUSP é possível concluir que:

1. A trombose venosa cerebral tem boa evolução clínica com o tratamento com anticoagulação, em que 83% dos pacientes ficaram sem seqüelas ou *deficit* mínimo;
2. A melhora clínica ocorre principalmente nos três primeiros meses, mas pode se prolongar até dois anos;
3. O grupo étnico afro-brasileiro, o sexo masculino, a idade ≥ 32 anos e a alteração de consciência, são fatores preditores de pior prognóstico nos pacientes com TVC; e, que
4. O uso de anticoncepcional, como fator predisponente isolado, em pacientes com TVC está associado a uma evolução clínica favorável com o tratamento.

ANEXOS

ANEXO 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M () F ()
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº.....APTO:
BAIRRO:..... CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M () F ()
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº.....APTO:
BAIRRO:..... CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

ESTUDO DE FATORES PROGNÓSTICOS ENVOLVIDOS NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES PORTADORES DE TROMBOSE DAS VEIAS E/OU SEIOS VENOSOS CEREBRAIS: DESCRIÇÃO CLÍNICA, NEUROIMAGEM, INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL E SEGUIMENTO PROSPECTIVO CLÍNICO-AMBULATORIAL.

2. PESQUISADOR: Dr Aurélio Pimenta Dutra

CARGO/FUNÇÃO: Médico pós-graduando. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 96160

UNIDADE DO HCFMUSP: Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA (as condutas de investigação e terapêutica do protocolo são as mesmas habitualmente tomadas no tratamento de trombose venosa cerebral):

SEM RISCO ()

RISCO MÍNIMO ()

RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO (X)

RISCO MAIOR ()

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa;
2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. Desconfortos e riscos esperados;
4. Benefícios que poderão ser obtidos;
5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1,2 e 3 - Você (ou seu familiar) tem TROMBOSE VENOSA CEREBRAL, uma espécie de derrame cerebral devido a entupimento de veias dentro da cabeça. Esta doença tem que ser tratada com remédios durante vários meses, até que se desentupam as veias. Poderá ser necessária internação hospitalar em determinado momento do seu tratamento. Os remédios que usaremos para tratá-lo (a) (chamados de anticoagulantes: remédios que dissolvem os coágulos que estão entupindo suas veias) têm alguns efeitos colaterais, sendo que o mais importante é uma tendência maior a sangramentos quando machucamos a pele, gengivas, sangramento na urina, etc. Enquanto estiver tomando os anticoagulantes há necessidade de se evitar ao máximo qualquer tipo de trauma (de cabeça, de corpo, etc.), pois há riscos de sangramentos graves se estes ocorrerem.

Precisamos colher vários exames de sangue durante seu tratamento para saber se os remédios estão fazendo efeito e também para saber se você tem algum tipo de doença que facilite o sangue a formar coágulos dentro das suas veias e entupi-las. Se nós descobirmos que você tem alguma doença deste tipo, pode ser que você precise tomar remédios por muitos anos para evitar que novas veias se entupam no cérebro ou em outros locais do seu corpo.

Além disso, teremos que fazer exames radiológicos, como ressonância magnética da cabeça, tomografia computadorizada da cabeça e às vezes também angiografia cerebral (uma espécie de cateterismo cerebral) para saber o quanto que suas veias dentro da cabeça estão entupidas (no início do seu tratamento) e o quanto que desentupiram após o tratamento conosco. Estes exames têm pouco desconforto, sendo que os mais importantes são: uma sensação de abafamento ou sufocamento quando fazemos a ressonância magnética (porque ficamos dentro de um "tubo" e não podemos mexer a cabeça na hora do exame); dor da picada da anestesia quando fazemos a angiografia cerebral. Além disto, na angiografia pode ficar um hematoma no local do cateterismo (geralmente na virilha) e há um risco pequeno de complicações (como novo derrame cerebral) durante o cateterismo: 0,5% - 1,0% de risco.

Tudo isso faz parte de um estudo que estamos fazendo com os pacientes que tiveram Trombose Venosa Cerebral para que possamos tratá-los da forma mais correta possível. Estamos lhe convidando a participar do estudo, pois assim poderemos tentar melhorar seus sintomas e evitar complicações semelhantes no futuro.

Os exames a serem realizados e o tratamento a ser instituído são os mesmos habitualmente utilizados em todos os pacientes com este tipo de derrame.].

4 - Sabendo melhor como os pacientes acompanhados no protocolo evoluem com o tratamento e os resultados dos exames complementares antes e após os medicamentos, saberemos como tratar melhor os pacientes com esta doença.

5 - Até o momento, não há nenhum tratamento medicamentoso mais benéfico do que o utilizado em nosso protocolo.

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Aurélio Pimenta Dutra, pager: 3444-4545 código 1945

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de

Assinatura do sujeito da pesquisa ou
responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO 2

PROTOCOLO CLÍNICO PRÉ-ESTABELECIDO

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL

1. Identificação

1a. Nome completo:

1b. RGHC:

1c. Idade:anos

1d. Data de nascimento (D/M/A):/...../.....

1e. Sexo:

☐ Masculino☐ Feminino

1f. Cor:

☐ Branco☐ Negro☐ Mulato☐ Asiático☐ Outros (Especificar):

1g. Dados coletados:

☐ Prospectivo☐ Retrospectivo (acompanhado pelo grupo)☐ Retrospectivo (revisão de prontuário)

Endereço:

Telefone: ()

Endereço contato (parente ou amigo):

Telefone: ()

1. HMA

1º. AP

2º. AF

2. Diagnóstico da TVC (anexar cópias dos relatórios)

2a. Data do início dos sintomas (D/M/A):/...../.....

2b. Data da admissão hospitalar (D/M/A):/...../.....

2c. Data do diagnóstico da TVC (D/M/A):/...../.....

Diagnóstico confirmado por:

2d. ☐ RM2e. ☐ RM venosa2f. ☐ Angiografia cerebral por cateterismo2g. ☐ Outros. Especificar:**3. Sinais e sintomas iniciais (início até admissão)**

3a. Cefaléia

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

3b. Deficit visual

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

3c. Papiledema

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

3d. Diplopia (MOE)

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

3e. Rebaix. do nível de consc.

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

3f. Afasia

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

3g. Deficit motor

☐ Sim E ☐ D ☐
☐ Não
☐ nda

3h. Crise epiléptica

☐ Sim ☐ Parcial ☐ Gen.
☐ Não
☐ nda3i. ☐ Outros. Especificar.....3j. ☐ Escala de Glasgow na admissão**4. Exames neurorradiológicos**4a. ☐ CT4b. ☐ RM4c. ☐ RM venosa4d. ☐ Angiografia por cateterismo4e. ☐ Outros. Especificar.....

4f. Presença de infarto cerebral?

☐ Sim, CT
☐ Sim, RM
☐ Não

4g. Se SIM:

☐ Hemisfério esquerdo
☐ Hemisfério direito
☐ Fossa posterior

4h. Presença de hemorragia intraparenquimatosa?

☐ Sim, CT
☐ Sim, RM
☐ Não

4i. Se SIM:

☐ Hemisfério esquerdo
☐ Hemisfério direito
☐ Fossa posterior

5. Tratamento

	De (D/M/A)	A (D/M/A)
5a. Heparina	/...../.....	/...../.....
5b. Heparina SC/BPM, profilática	/...../.....	/...../.....
5c. Heparina SC/BPM, terapêutica	/...../.....	/...../.....
5d. Anticoagulante oral	/...../.....	/...../.....
5e. Antiagregante plaquetário	/...../.....	/...../.....
5f. Trombolítico sistêmico	/...../.....	/...../.....
5g. Trombolítico local	/...../.....	/...../.....
5h. Antiepilético	/...../.....	/...../.....
5l. Antiedema cerebral	/...../.....	/...../.....
5j. Outros	/...../.....	/...../.....

6. Fatores predisponentes ou etiológicos

6.1. Meningite ou infecção intracraniana	☐
6.2. Infecção em estruturas vizinhas (seios paranasais, ouvidos etc.)	☐
6.3. Infecção relacionada ao HIV	☐
6.4. Outras infecções sistêmicas (especificar:)	☐
6.5. Trauma crânio-encefálico recente (< 1 mês)	☐
6.6. Uso de catéter jugular ou subclávia	☐
6.7. Meningioma, tumor do glomus, metástase dural	☐
6.8. Neurocirurgia recente (< 1 mês)	☐
6.11. Puerpério (ou pós-aborto)	☐
6.12. Uso atual de pílula anticoncepcional	☐
6.13. Uso prévio de pílula anticoncepcional	☐
6.14. Meningite carcinomatosa	☐
6.15. Carcinoma. Especificar:	☐
6.16. Linfoma, leucemia	☐
6.17. Poliglobulia	☐
6.18. Anemia. Especificar:.....	☐
6.19. Trombocitemia	☐
6.20. Deficiência de proteína C	☐
6.21. Deficiência de proteína S	☐
6.22. Deficiência de anti-trombina III	☐
6.23. Resistência à proteína C ativada	☐
6.24. Presença do fator V de Leiden	☐
6.25. Hemoglobinúria paroxística noturna	☐
6.26. Outras coagulopatias. Especificar	☐

- 6.27. Insuficiência cardíaca ou cardiopatia congênita ☐
- 6.28. Desidratação importante ☐
- 6.29. Cirrose, doença de Crohn, colite ulcerativa ☐
- 6.30. LES, Wegener ou outra vasculite. Especificar:..... ☐
- 6.31. Doença tromboembólica venosa, síndrome de Huges-Stovin ☐
- 6.32. Doença de Behçet ☐
- 6.33. Sarcoidose ☐
- 6.34. Síndrome nefrótica ☐
- 6.35. Medicamentos (L-asparaginase etc.) Especificar: ☐
- 6.36. Drogas: Especificar, incluir a via: ☐
- 6.37. Outros. Especificar: ☐

7. Evolução clínica

7a. Houve piora neurológica após a admissão?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ nda

Se SIM:

7b. Especificar data (D/M/A):/...../.....

7c. Especificar tipo:

- ☐ Rebaixamento do nível de consciência
- ☐ Alteração da consciência
- ☐ Novo *deficit* motor
- ☐ Nova crise epiléptica
- ☐ *Deficit* visual
- ☐ Outros. Especificar:

7d. Escala de Glasgow: de ☐ para ☐

7e. Se realizada CT/RM:

- ☐ Novo infarto
- ☐ Nova hemorragia

8. Alta hospitalar

8a. Data: (D/M/A):/...../.....

8b. Escala de Rankin ☐

0. Assintomático.
1. Sintomas leves, sem interferir na atividade diária.
2. Pequena seqüela: sintomas que deixam alguma dificuldade na atividade diária, mas o paciente continua independente.
3. Moderada seqüela: sintomas que restringem a atividade diária, e/ ou dificultam para uma atividade independente.
4. Moderada a grave seqüela: sintomas que tornam o paciente dependente, mas sem necessidade de atenção constante.
5. Grave seqüela: dependente e necessitando de atenção constante.
6. Morte.

ANEXO 3

AVALIAÇÃO EFETUADA DURANTE O SEGUIMENTO DOS PACIENTES

1. Seguimento

☐ 3 meses
☐ 6 meses
☐ 1 ano
☐ 2 anos
☐ >2 anos. Especificar:.....

1.a Escala de Rankin ☐

1.b Eventos e datas

1.b.1 Morte

☐ Sim
☐ Não
☐ nda
 Se, SIM:
 DATA: (D/M/A):/...../.....
 Causa:

1.b.2 TVC recorrente

☐ Sim
☐ Não
☐ nda
 Se, SIM:
 DATA: (D/M/A):/...../.....
 Novos sintomas ou sinais:.....
 Confirmada por RM ou

1.b.3 Outros eventos trombóticos

☐ Sim
☐ Não
☐ nda
 Se, SIM:
 DATA: (D/M/A):/...../.....
 Especificar:

1.b.4 Crise epiléptica

☐ sim
☐ não
☐ nda
 Se, SIM:
 DATA: (D/M/A):/...../..... Tipo:
 DATA: (D/M/A):/...../..... Tipo:
 DATA: (D/M/A):/...../..... Tipo:
 DATA: (D/M/A):/...../..... Tipo:

1.b.5 Admissão hospitalar

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

Se, SIM:

DATA: (D/M/A):/...../.....
 Causa:
 DATA: (D/M/A):/...../.....
 Causa:
 DATA: (D/M/A):/...../.....
 Causa:

1.b.6 Cefaléia importante (repouso ou admissão hospitalar)

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

Se internação:

DATA: (D/M/A):/...../.....
 DATA: (D/M/A):/...../.....

1.b.7 Gravidez

☐ sim
☐ não
☐ nda

Se SIM:

DATA: (D/M/A):/...../.....
 Complicação:

1.b.8 Aborto

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

Se SIM:

DATA: (D/M/A):/...../.....
 Espontâneo ☐ Sim ☐ Não

1.b.9 Tratamento

	De (D/M/A)	A (D/M/A)
☐ Heparina SC/BPM	/...../.....	/...../.....
☐ Anticoagulante oral	/...../.....	/...../.....
☐ Antiagulante plaquetário	/...../.....	/...../.....
☐ Antiepiléptico	/...../.....	/...../.....
☐ Outros:	/...../.....	/...../.....
Especificar.....		

1.b10. Etiologia:

Desde a alta hospitalar uma nova etiologia ou fator foi identificado?

☐ Sim
☐ Não
☐ nda

Se, SIM, especificar:

ANEXO 4

TERMO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26.01.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 228/05, intitulado: "Estudo de fatores prognósticos envolvidos na evolução clínica dos pacientes portadores de trombose das veias e/ou seios venosos cerebrais: Descrição clínica, neuroimagem, investigação laboratorial e seguimento prospectivo clínico-ambulatorial" apresentado pelo Departamento de NEUROLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Ayrton Roberto Massaro

Pesquisador (a) Executante: Dr. Aurélio Pimenta Dutra

CAPPesq, 26 de Janeiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

1. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis. A review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16:199-213.
2. Bousser MG, Russell RR. *Cerebral Venous Thrombosis*. London: WB Saunders; 1997.
3. Ameri A, Bousser MG. Cerebral Venous Thrombosis. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 87-111.
4. Cantú C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium; review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880-1884.
5. Einhüpl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338:597-600.
6. De Bruijn SFTM, Stam J. Randomised placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30:484-488.
7. Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser, MG. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996; 27: 243-246.
8. De Bruijn SFTM, Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol. Neurosug. Psychiatry* 2001; 70: 105-108.
9. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J. Long-term Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 272-278.

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações e teses. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

10. Ferro JM, Correia, M, Pontes c, Baptista MV, Pita F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 177-182.
11. Ferro JM, Canhão P, Satm J, Bousser MG, Barinagarrementeria MD, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 664-670.
12. Ribes MF. Des recherches faites sur la phlébite. *Revue Médicale Française et Etrangère et Journal de Clinique de l'Hotel-Dieu et de la Charité de Paris*. 1825; 3:5-41(citado 1-2).
13. Carrol JD, Leak D, Lee HA. Cerebral thrombophlebitis in pregnancy and puerperium. *Quart J Med* 1966; 35: 347-368.
14. Fairburn B. Intracranial venous thrombosis complicating oral contraception: treatment by anticoagulant drugs. *Br Med J*. 1973; 2: 647.
15. Atkinson EA, Fairburn B, Heathfield KW. Intracranial venous thrombosis as complication of oral contraception. *Lancet* 1970; 1:914-918.
16. Towbin A. The syndrome of latent cerebral venous thrombosis: its frequency and relation to age and congestive heart failure. *Stroke* 1973; 4: 419-430.
17. Averback P. Primary cerebral venous thrombosis in young adults: the diverse manifestations of an underrecognized disease. *Ann Neurol* 1978; 3: 81-86.
18. Seligsonhn U, Lubetsky A. Genetic suscepibility to venous thrombosis. *N. England J Med*. 2001 Apr 19; 344:1222-1231.
19. Meder JF, Chiras J. Roland J, Guinet P, Bracard S, Bargy F. Venous territories of the brain. *J Neuroradiol* 1994; 21: 118-133.
20. Uddin MA, Haq TU, Rafique MZ. Cerebral Venous System Anatomy. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 516-518.
21. Camargo EC, Marssaro AR, Bacheschi LA, D'Amico EA, Villaça PR, Bassitt RP, et al. Ethnic differences in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 147-151.
22. Bousser MG, Ferro JM, Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurology* 2007; 6:162-70.
23. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al., Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-423.

24. Ameri A, Bousser MG. Headache in Cerebral venous thrombosis: a study of 110 cases. *Cephalalgia* 1993; 13 (Suppl 13): 110.
25. Camargo ECS, Massaro AR, Bacheschi LA et al. Headache in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2000; 32: 345.
26. De Bruijn SFTM, Stam J, Kapelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet* 1996; 348:1623-1625.
27. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 78-83.
28. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999; 53:1537-1542.
29. Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *J Neuro-Ophthalmol*, 2004; 24: 156-163.
30. Bousser MG, Kttner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000; 20:183-189.
31. Carhuapoma JR, Mitsias P, Levine SR. Cerebral venous thrombosis and anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1997; 28:2363-2369.
32. Weih M, Vetter B, Castell S, Ziemer S, Kulozik AE, Einhäupl KM. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:161-162.
33. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-67.
34. Martinelli I, Landi G, Merati G, Cella R, Tosetto A, Mannucci PM, Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. A case control study of 55 patients. *Stroke* 1998; 29:2507-2510.
35. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo ECS, Massaro AR, Bacheschi LA, Scaff M. et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost* 2000; 83:229-233.
36. 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; 338:1793-1797.

37. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, et al. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost* 1999; 81:506-510.
38. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354:407-413
39. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:361-65.
40. Cakmak S, Derewx L, Berruyer M, Nighoghossian N, Phillippeau F, Adeleine P, et al. Cerebral Venous thrombosis: Clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* 2003; 60:1175-1178.
41. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan MA. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII: C and venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2001; 115:687-691
42. el Bahri BMF, Fredj M, Skandrani L, Kaddour C, Gouide R, Mrabet A. Cerebral venous thrombosis and Behçet's disease. *Tunis Med* 2002 Feb; 80: 87-89.
43. Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Bletry O, Godeau P. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long term follow-up of 25 cases. *Neurology* 1992; 42:614-618.
44. Talbot K, Wright M, Keeling D. Normal D-dimer levels do not exclude the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol* 2002; 249:1603-1604
45. Kosinski CM, Mull M, Schuarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004; 35:2820-2825
46. Buonanno FS, Moody DM, Ball RM. CT scan findings in cerebral sinovenous occlusion. *Neurology* 1979; 29:1433-1434
47. Chiras J, Bousser MG, Meder JF, Koussa A, Bories J. CT in cerebral thrombophlebitis. *Neuroradiology* 1985;27:145-154.
48. Rahman NU, Al-Tahan AR. Computed tomographic evidence of an extensive thrombosis and infarction of the deep venous system. *Stroke* 1993;24:744-746.
49. Dormont D, Anxionnat R, Évrard S, Louaille C, Chiras J, Marsault C. MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol* 1994;21:81-99.

50. Liauw L, van Buchern MA, Spilt A, Brüne FT, et al. MR angiography of the intracranial venous system. *Radiology* 2000;214:678-682.
51. Einhaupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13:553-559.
52. Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15:159-166.
53. Baumgartner RW, Studer A, Arnol M Georgiadis D. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:459-461.
54. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006; 108:1129-1134.
55. Strupp M, Covi M, Seelos K, et al. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome-a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol* 2002; 249: 1123-1124.
56. Canhão P, Cortesão A, Cabral M, Ferro JM, Stam J, Bousser MG, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke* 2008; 39: 105-110.
57. Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 94:177.
58. Ferro JM, Canhão P. Acute treatment of cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2008 Mar; 10: 126-137.
59. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauthier JY, Mackowiak-Cordoliani MA, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol.* 2003; 250(1):29-35.
60. 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.
61. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005; 36(9):1927-32.
62. Girot M, Ferro JM, Canhão P et al. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38:337-342.

63. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG et al. and ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005; 36:1720-1725.
64. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat LT Deus-Silva L, Voetsch B, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; 107: 371-378.
65. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. (acesso em 10 de maio de 2008)
66. Bousser Mg, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000; 20:183-189.
67. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrombelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348:1435-1441.
68. Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljabbar M, al Tahan AR, Obeid T, et al. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995; 26(7):1193-95.
69. Biousse V, Conard J, Brouzes C, Horellou MH, Ameri A, Bousser MG. Frequency of the 20210 G→A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in 35 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998; 29:1398-1400.
70. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81:165-76.
71. Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15:159-166.
72. 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; 45:626-630.
73. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:177-182.
74. Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Maselli L, Soares RP, Moura-Neto RS, et al. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered* 2006; 62:190-195.