



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

JOÃO PEDRO RODRIGUES GOUVEIA

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL: CASUÍSTICA DO SERVIÇO DE NEUROLOGIA DO CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR ANTÓNIO FREIRE GONÇALVES
DR. NUNO MIGUEL MENDONÇA DA SILVA**

FEVEREIRO DE 2013

Trombose venosa cerebral: casuística do Serviço de Neurologia do “Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra”

Cerebral venous thrombosis: the experience of the “Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra” Neurology Department

Autores: Gouveia JP¹, Mendonça N^{2,3}, Gonçalves AF^{2,3}

Endereços: João Gouveia,

Rua Bartolomeu Dias, nº 285;

4780-407 Santo Tirso, Portugal

jpegouveia@gmail.com

¹Estudante do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

³Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

O texto segue as normas ortográficas anteriores ao Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, aprovado em Decreto Lei nº 6583/2008. São adoptadas as normas de publicação da Acta Médica Portuguesa (Anexo C).

Trombose venosa cerebral: casuística do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Resumo

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) corresponde a 0,5-1% de todos os acidentes vasculares cerebrais. Com este estudo avaliamos retrospectivamente uma população de doentes com TVC internada no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra (CHUC-HUC).

Materiais e métodos

Incluímos em base de dados 50 doentes internados por TVC. Foram registadas informações relativas a variáveis demográficas, à apresentação clínica, a factores de risco, tratamento e prognóstico. Efectuamos uma análise bivariada e multivariada para identificar preditores independentes do prognóstico aos 3 meses e 1 ano. Calculamos a frequência alélica de mutações potencialmente protrombóticas, comparando-a com controlos da literatura.

Resultados

No último seguimento 8% dos doentes tinha morrido e 2% estava dependente. A dexametasona e as cefaleias associaram-se com o prognóstico aos 3 meses. A idade, cefaleias, coma, hipertensão intracraniana isolada, lesão parenquimatosa, enfarte, lesões bilaterais e enoxaparina prescrita para ambulatório associaram-se com o prognóstico ao 1 ano. Identificamos mutações com frequência alélica aumentada em doentes com TVC: protrombina G20210A; MTHFR C677T; factor V H1299R; PAI 4G/5G. As frequências

alélicas do factor XIII V34L, ACE I/D e fibrinogénio β 455 G/A apresentaram-se diminuídas em doentes com TVC.

Discussão e Conclusão

Corroboramos a evidência de que os corticoides não devem ser utilizados no tratamento da TVC. A protrombina G20210A; MTHFR C677T; factor V H1299R e PAI 4G/5G apresentaram-se como factores de risco de TVC. O factor XIII V34L, ACE I/D e fibrinogénio β 455 G/A foram factores protectores. A identificação de novas mutações protrombóticas na TVC poderá melhorar o prognóstico da doença.

Palavras-chave: trombose intracraniana, seios cranianos, veias cerebrais, trombofilia

Cerebral venous thrombosis: the experience of the “Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra” Neurology Department

Abstract

Introduction

Cerebral venous thrombosis (CVT) accounts for 0,5-1% of all stroke. With this study we evaluated retrospectively a population of CVT patients, admitted in the Neurology Department of “Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra” (CHUC-HUC).

Materials and methods

We included in a database 50 patients admitted for CVT. Information concerning demographics, clinical presentation, risk factors, treatment and prognosis was assessed. We conducted a bivariate and multivariate analysis to identify prognostic independent predictors at 3 months and 1 year. We calculated the allelic frequency of potentially prothrombotic mutations, comparing it with literature controls.

Results

At last follow-up 8% of the patients were dead and 2% were dependent. Dexamethasone and headache were associated with the prognosis at 3 months. Age, headache, coma, isolated intracranial hypertension, parenchymal lesion, infarct, bilateral lesions and outpatient prescribed enoxaparin were associated with the prognosis at 1 year. We identified mutations with high allelic frequency in CVT patients: protrombin G20210A; MTHFR C677T; factor V H1299R; PAI 4G/5G. The allelic frequencies of factor XIII V34L, ACE I/D e β -fibrinogen 455 G/A were low in CVT patients.

Discussion and Conclusion

We corroborated the evidence that steroids should not be used in the treatment of CVT. Prothrombin G20210A; MTHFR C677T; factor V H1299R and PAI 4G/5G were risk factors for CVT. Factor XIII V34L, ACE I/D e β -fibrinogen 455 G/A were protective factors. The identification of new prothrombotic mutations in CVT may improve the diseases' prognosis.

Keywords: intracranial thrombosis, cranial sinuses, cerebral veins, thrombophilia

Índice

Lista de abreviaturas	pág. 7
Introdução	pág.8
Materiais e Métodos	pág.11
Análise estatística	pág.12
Resultados	pág.13
Discussão	pág.22
Conclusão	pág.26
Agradecimentos	pág.27
Referências	pág.28
Anexos	pág.31
Anexo A	pág.31
Anexo B	pág.32
Anexo C	pág.33

Lista de Abreviaturas

ACE – enzima conversora da angiotensina

CHUC-HUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-Hospitais da Universidade de Coimbra

GCS – escala de coma de Glasgow

GP - glicoproteína

HBPM – heparina de baixo peso molecular

HIC – hipertensão intracraniana

INR – índice internacional normalizado

ISCVT - International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis

mRS – escala de Rankin modificada

MTHFR – metileno-tetrahidrofolato reductase

NA – não aplicável

ORL – (relativo à) otorrinolaringologia

PAI – inibidor do ativador do plasminogénio

RM – ressonância magnética cerebral

SNC – sistema nervoso central

TC – tomografia computadorizada cerebral

TCE – traumatismo crânio-encefálico

THS – terapia hormonal de substituição

TVC - trombose venosa cerebral

UAVC – unidade de acidente vascular cerebral

Introdução

A trombose das veias e seios venosos cerebrais é uma forma rara de doença vascular cerebral que ocorre sobretudo em indivíduos jovens e corresponde a 0,5-1% de todos os acidentes vasculares cerebrais¹.

A trombose venosa cerebral (TVC) tem despertado o interesse da comunidade científica particularmente nas últimas décadas. De facto, o desenvolvimento tecnológico que permitiu confirmar o diagnóstico de TVC sem ser no acto cirúrgico ou autópsia e o “International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis” (ISCVT), um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico e multinacional que incluiu 624 doentes, representam os maiores avanços no estudo desta patologia².

O *gold standard* actual para o diagnóstico de TVC é a ressonância magnética cerebral (RM), com o uso de várias ponderações (incluindo o gradiente echoT2*), associada a venografia por RM (veno-RM)¹. A tomografia computadorizada cerebral (TC) é geralmente o exame realizado em primeiro lugar e apresenta alterações que são muitas vezes inespecíficas³. A venografia por TC tem resultados similares à RM³, mas não está disponível em todos os centros.

O ISCVT permitiu conhecer melhor o prognóstico da TVC, a diversidade e frequência de factores de risco, analisar o curso clínico desta patologia quer no internamento, quer no seguimento, e excluir em termos terapêuticos os corticoides (nível de evidência III)⁴.

Na coorte do ISCVT os factores de risco mais frequentes foram: contraceptivos orais (46% das mulheres), trombofilia (27%), gravidez ou puerpério (17% das mulheres), infecções otorrinolaringológicas (8%) ou do sistema nervoso central (5%), neoplasia (8%), vasculite

(8%), outras doenças sistémicas (14%), alterações do sistema nervoso central não infecciosas ou neoplásicas (5%)⁵.

Em termos de clínica podem ser definidos 4 padrões principais: síndrome focal, hipertensão intracraniana isolada, encefalopatia subaguda difusa e síndrome do seio cavernoso³. No entanto existem outras formas de apresentação menos comuns, como a hemorragia subaracnoideia, crises de enxaqueca com aura e acidentes isquémicos transitórios¹.

No ISCVT 4,3% dos doentes faleceram na fase aguda, sobretudo por herniação transtentorial secundária a efeito de massa unilateral, edema cerebral difuso e múltiplas lesões parenquimatosas⁶. No último seguimento (mediana do tempo de seguimento 16 meses) 13,4% dos doentes morreram ou ficaram dependentes².

A partir dos preditores de morte ou dependência no final do seguimento, definidos no ISCVT², Ferro JM *et al.* determinaram “pontuações de prognóstico” aos 6 meses com os seguintes preditores: 2 pontos – neoplasia, coma, trombose do sistema venoso profundo; 1 ponto – alteração do estado mental, sexo masculino, hemorragia intracraniana⁷.

O tratamento da TVC passa pelo tratamento etiológico, terapêutica antitrombótica e terapêutica sintomática, que visa reduzir a hipertensão intracraniana, tratar as cefaleias ou convulsões. A anticoagulação na fase aguda da TVC tem vindo a ser cada vez mais utilizada devido à crescente evidência quanto à sua eficácia e segurança³, mesmo na presença de lesões cerebrais hemorrágicas⁸. Mais controverso é o recurso a trombolíticos ou trombectomia, cujo benefício é apenas relatado em casos clínicos ou pequenas séries⁸. No entanto, a sua utilização pode ser considerada quando há agravamento do quadro clínico apesar da anticoagulação⁸.

Tendo em conta a informação actual, desenvolvemos um estudo retrospectivo do coorte de doentes com TVC internados no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e

Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra (CHUC-HUC), no sentido de perceber o comportamento desta população no que concerne a demografia, apresentação clínica, factores de risco, prognóstico e factores de prognóstico. Na procura de factores de risco, estudamos também a influência na TVC de mutações potencialmente protrombóticas.

Materiais e Métodos

O presente estudo retrospectivo incluiu os doentes com diagnóstico de TVC internados no serviço de Neurologia dos CHUC-HUC entre Janeiro de 2009 e Julho de 2012. Foram registados 52 doentes consecutivos, tendo sido excluídos 2 por impossibilidade de consulta do processo único. O diagnóstico foi confirmado por angio-TC e /ou RM associada a veno-RM.

Os dados dos 50 doentes foram introduzidos em base específica da qual constavam as seguintes variáveis: dados demográficos (género e idade); tempo de evolução das queixas até ao internamento; data e local de internamento (Unidade de Acidente Vascular Cerebral – UAVC – ou enfermaria); sintomas; défice neurológico e pontuação na escala de coma de Glasgow (GCS) à admissão hospitalar – coma se $GSC < 9$ –; exames imagiológicos realizados; localização da trombose venosa; número, localização e tipo (enfarte ou hemorragia) de lesões parenquimatosas; factores de risco para TVC; tratamento efectuado; alteração do local de internamento; prognóstico funcional à data da alta, e aos 3, 6 e 12 meses após a alta, classificado de acordo com a escala de Rankin modificada (mRS) (**Anexo A**); terapêutica antitrombótica na alta; recorrência da TVC; complicações na alta com internamento nos CHUC-HUC.

Definimos hipertensão intracraniana isolada como a presença de cefaleias e/ou vómitos e/ou papiledema, sem outros sinais ou sintomas neurológicos.

Quando a informação relativa ao prognóstico funcional à data de alta não constava do processo clínico, contactamos telefonicamente o doente ou os seus familiares. Nos doentes em que não foi possível obter esta informação, consideramos a mRS na alta como a mRS do último seguimento.

A informação obtida acerca do prognóstico funcional pela mRS foi considerada da seguinte forma: recuperação completa se mRS de 0 ou 1 ($mRS \leq 1$); recuperação incompleta mas independência se mRS de 2; morte ou dependência se $mRS > 2$ - dependência se mRS de 3, 4 ou 5, morte se mRS de 6.

No estudo de mutações potencialmente protrombóticas foram considerados: factor V de Leiden, protrombina G20210A, factor V H1299R, MTHFR C677T, fibrinogénio β 455 G/A, GPIIIa L33P, ACE I/D, PAI-1 4G/5G e factor XIII V34L. Calculamos as respectivas frequências alélicas pela seguinte fórmula: soma da metade da percentagem de heterozigotos com a percentagem de homozigotos. Estas frequências foram comparadas com as frequências alélicas em controlos da literatura.

- Análise estatística

A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS™ 17.0 para Windows™. Na análise descritiva foram determinadas as frequências para as variáveis categóricas. Nas variáveis quantitativas de distribuição normal foram calculadas a média e o desvio padrão; naquelas com distribuição não normal avaliamos a mediana e a amplitude interquartis.

Na análise comparativa foram utilizados o teste do qui-quadrado ou o teste exacto de Fischer para as variáveis categóricas e o teste t de Student para as variáveis quantitativas com distribuição normal.

Foi definido o nível de significância estatístico para $p < 0,05$.

Na análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão logística binária nas variáveis com $p < 0,05$ aos 3 e aos 12 meses.

Resultados

A idade média dos doentes incluídos foi de $43,8 \pm 15,0$ anos. Trinta e oito doentes eram do sexo feminino (76%).

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e imagiológicas dos doentes incluídos

	Número de casos (n=50)	%
Idade = $43,8 \pm 15,0$ anos		
Género feminino	38	76
Sinais e sintomas (n=50)		
Cefaleias	44	88
Papiledema	11	22
Coma (GCS<9)	2 (8‡)	4,8
Hemiparésia	15	30
Tetraparésia	1	2
Convulsão	4	8
Parestesias	1	2
Vómitos	24	48
Ataxia	1	2
Lesão parenquimatosa na TC/RM	21	42
Isquémica	14	28
Única	7	14
Múltipla	7	14
Hemisfério esquerdo	9	18
Hemisfério direito	7	14
Fossa posterior	3	6
Hemorrágica	7	14
Única	7	14
Hemisfério esquerdo	5	10
Hemisfério direito	2	4
Lesões parenquimatosas bilaterais na TC/RM	5	10
Seio/veia ocluídos (n=50)		
Seio sagital superior	22	44
Seio lateral esquerdo	27	54
Seio lateral direito	25	50
Seio recto	10	20
Sistema venoso profundo	4	8
Veias corticais	7	14
Veia jugular	21	42

A idade é apresentada como média \pm desvio padrão

GCS indica escala de coma de Glasgow; TC, tomografia computadorizada cerebral; RM, ressonância magnética cerebral

‡doentes com informação em falta

O período de tempo médio entre o início dos sintomas e o internamento foi de $7,8 \pm 12,2$ dias. Em 29 doentes (58%) a TVC manifestou-se por hipertensão intracraniana isolada. Dois doentes (4%) apresentaram uma pontuação na GCS inferior a 14, um com GCS de 8 e outro com GCS de 4.

O diagnóstico de TVC foi efectuado por angio-TC em 34 doentes (68%) e por RM/veno-RM em 16 doentes (32%). Um doente (2%) foi submetido a angiografia cerebral. Vinte e nove doentes (58%) foram internados na UAVC. Dos 21 doentes internados primariamente na enfermaria, 3 (14%) foram posteriormente internados na UAVC.

Tabela 2 - Factores de risco identificados nos doentes incluídos

	Número de casos (n=50)	Informação em falta	%
Sem factores de risco	8		16
Trombofilia	19	25	76
Genética	16	18	50
Adquirida	4	30	8
Anticorpos antifosfolípidos	1	15	2,9
Hiperhomocisteinémia	3	28	13,6
Alteração do SNC	3		6
Fístula dural	1		2
Malformações vasculares	2		4
Alteração hematológica	6	4	13
Policitémia, trombocitémia	4	4	8,7
Anemia	2	4	4,3
Doença inflamatória intestinal	1†		2
Doença da tiróide	5		10
Hipertiroidismo	2		4
Hipotiroidismo	3		6
Infecção recente	13		26
SNC	1		2
ORL	8		16
Outra	4		8
TCE	1		2
Fármacos	30		60
Contraceptivos§	27		90
THS	2		4
Corticóides	1		2

Policitémia quando hemoglobina >17g/dL; trombocitémia quando $>400 \times 10^9$ plaquetas/L; anemia quando hemoglobina <12g/dL na mulher ou <13g/dL no homem

SNC indica sistema nervoso central; ORL, otorrinolaringológica; THS, terapia hormonal de substituição; TCE, traumatismo crânio-encefálico

†doente com colite ulcerosa; §percentagem para as 30 mulheres com menos de 50 anos

Havia oclusão de múltiplos seios durais e/ou veias cerebrais em 24 doentes (48%). Dos restantes, 11 (22%) tiveram trombose isolada do seio lateral esquerdo, 10 (20%) do seio lateral direito, 4 (8%) do seio sagital superior e 1 doente (2%) teve trombose isolada de veia cortical.

No que concerne à presença de factores de risco, 25 doentes (50%) apresentaram mais que um factor de risco, e em apenas 8 casos (16%) não foi identificado nenhum. Mais frequentes foram a toma de contraceptivos orais (71,1% das mulheres), a trombofilia (genética e/ou adquirida), e a infecção recente do sistema nervoso central ou otorrinolaringológica (18%).

Dos doentes com trombofilia genética^{9,10}, 8 tinham défice da proteína S, 4 tinham a mutação G20210A do gene da protrombina, 2 tinham défice de antitrombina III, 2 tinham a mutação do factor V de Leiden e 2 tinham défice da proteína C.

Na Tabela 3 estão discriminadas as frequências alélicas das mutações estudadas potencialmente protrombóticas.

Tabela 3 - Frequências alélicas de mutações genéticas na série actual e controlos normais, comparadas com outra série de trombose venosa cerebral

	Série actual	Controlos normais	Outra série de TVC ¹¹
Factor V Leiden	2.3 (0+4,5/2)	1.5-4 ¹²⁻¹⁵	4.0
Protrombina	6.0 (2,4+7,1/2)	1.1-2 ¹²⁻¹⁵	5.5
MTHFR C677T	43.3 (20,5+45,5/2)	41.1 ¹⁶	42.9
Factor V H1299R	7.7 (0+15,4/2)	6 ¹⁵	9.5
Fibrinogénio β	22,7 (3+39,4/2)	24 ¹⁵	16.5
PAI1 4G/5G	45,4 (24,2+42,4/2)	38 ¹⁵	43.8
GPIIIa L33P	15,7 (0+31,3/2)	14,8-16 ^{14,17}	11.8
ACE I/D	37.6 (18,8+37,5/2)	51 ¹⁵	37.5
Factor XIII V34L	18.7 (3,1+31,3/2)	25 ¹⁵	18.7

Entre parêntesis representa-se o cálculo: percentagem de homocigotos + percentagem de heterocigotos/2

Relativamente ao tratamento efectuado no internamento, 49 doentes (98%) foram tratados com enoxaparina, 26 doentes (52%) com corticóides (dexametasona ou

metilprednisolona) e 7 doentes (14%) com manitol. À data de alta, foi prescrito antitrombótico (ácido acetilsalicílico ou varfarina e/ou enoxaparina) a 44 doentes (95,7%). Sublinhamos que os doentes que tiveram alta com enoxaparina não associada a varfarina foram transferidos para outro hospital ou para uma unidade de cuidados continuados.

À data da alta, 41 doentes (82%) tinham recuperado completamente e 7 (14%) estavam dependentes.

Sete doentes (14%) fizeram TC de controlo, em média 9,5 dias após o evento. Registaram-se alterações de novo em apenas 2 doentes (4%), nomeadamente lesão hemorrágica num e aumento do edema noutra.

Tabela 4 - Prognóstico funcional à data de alta dos doentes incluídos

mRS	Nº doentes (n=50)	%
0	33	66
1	8	16
2	1	2
3	4	8
4	1	2
5	2	4
Morte	1	2
Recuperação completa	41	82
Morte ou dependência	8	16

mRS - escala de Rankin modificada

Tabela 5 - Prognóstico funcional aos 3 meses, 1 ano e último seguimento dos doentes incluídos

mRS	3 meses (n=31)		1 ano (n=36)		Último seguimento (n=50)	
	Nº doentes	%	Nº doentes	%	Nº doentes	%
0	16	51,6	26	72,2	34	68
1	12	38,7	6	16,7	9	18
2	1	3,2	2	5,6	2	4
3	1	3,2	0	0	1	2
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
Morte	1	3,2	2	5,6	4	8
Recuperação completa	28	90,3	32	88,9	43	86
Morte ou dependência	2	6,4	2	5,6	5	10

mRS - escala de Rankin modificada

Os doentes foram avaliados em consulta aos 3, 6 meses e/ou 1 ano após o internamento. Em 31 doentes (62%) o último seguimento foi efectuado em consulta. Dezas seis doentes (32%) foram contactados por telefone, 2 doentes (4%) foram perdidos no seguimento e 1 doente (2%) faleceu no internamento. Assim, após a alta, foi avaliado o prognóstico funcional em 94% dos doentes. A mediana do tempo de seguimento foi de 12 meses (amplitude interquartis 6 – 12).

No último seguimento, 86% dos doentes apresentava uma recuperação completa e 2% estava dependente. Desde a alta até ao último seguimento faleceram 3 doentes (6%).

Em 1 doente (2%) registaram-se complicações no seguimento que motivaram o internamento, nomeadamente 1 episódio de diminuição da acuidade visual e 3 de hipertensão intracraniana. Como nota, salientamos que 1 doente (2%) já tinha sido internado duas vezes por TVC e outro doente (2%) já tinha sido internado uma vez (internamentos fora do período de estudo ou noutra hospital).

Resume-se nas tabelas 6,7 e 8 a análise bivariada entre o prognóstico determinado pela mRS aos 3 meses, 1 ano e último seguimento, e variáveis demográficas, clínicas, imagiológicas, factores de risco e tratamento.

Aos 3 meses foram significativas no prognóstico as seguintes variáveis: cefaleias e dexametasona no internamento.

Ao ano estiveram significativamente associadas com o prognóstico: idade (média), cefaleias, coma, hipertensão intracraniana isolada, lesão parenquimatosa na TC/RM, enfarte, enfarte direito, enfarte esquerdo, lesões bilaterais e enoxaparina prescrita para ambulatório.

No último seguimento foram significativas: idade (média), idade superior a 57 anos, cefaleias, coma, hipertensão intracraniana isolada, lesão parenquimatosa na TC/RM, enfarte,

enfarte direito, enfarte esquerdo, lesões bilaterais, toma de contraceptivos orais, ausência de factores de risco e manitol no internamento.

Tabela 6 - Associação dos dados demográficos, clínicos e imagiológicos com o prognóstico funcional aos 3 meses, 1 ano e último seguimento

	Nº casos	3 Meses (n=31)		1 Ano (n=36)		Últ. seguimento (n=50)	
		mRS>1	p	mRS>1	p	mRS>1	p
Idade (média)		42,4 vs 47,0	0,573	41,5 vs 58,75	0,025*	41,5 vs 58,00	0,006
>57	7	1	0,271	2	0,053	3	0,048
Género							
Feminino	24	2	1,000	4	0,555	6	1,000
Masculino	8	1		0		1	
Sinais e sintomas							
Cefaleias	11	1	0,019*†	1	0,002*†	4	0,029†
Papiledema	11	0	1,000	0	0,553	0	0,324
Coma (GCS<9)	2 (8‡)	NA	NA	2	0,012*	3	0,012
Hemiparésia	15	2	0,281	1	1,000	3	0,415
Tetraparésia	1	NA	NA	1	0,111	1	0,140
Convulsão	4	0	1,000	1	0,390	1	0,464
Parestesias	1	NA	NA	0	1,000	0	1,000
Vómitos	24	0	0,245	1	0,603	2	0,420
Ataxia	1	1	0,097	1	0,111	1	0,140
HIC isolada	29	0	0,081	0	0,031*†	1	0,033†
Seio/veia ocluído							
Seio longitudinal	22	3	0,064	3	0,326	5	0,225
Seio lateral esquerdo	27	1	1,000	3	0,613	4	1,000
Seio lateral direito	25	1	1,000	2	1,000	5	0,417
Seio recto	10	1	0,349	1	1,000	1	1,000
Veia cortical	7	1	0,488	1	0,466	2	0,310
Veias cerebrais	4	0	1,000	1	0,305	1	0,464
Veia jugular	21	1	1,000	2	0,634	5	0,115
Oclusão múltipla	24	3	0,064	3	0,326	5	0,239
Lesão na TC/RM	21	3	0,101	4	0,023*	7	0,001
Enfarte	14	1	1,000	4	0,008*	5	0,014
Hemisfério esquerdo	9	1	0,422	3	0,028*	4	0,015
Hemisfério direito	7	0	1,000	3	0,010*	4	0,005
Fossa posterior	3	0	1,000	0	1,000	0	1,000
Hemorragia	7	2	0,088	0	1,000	2	0,250
Hemisfério esquerdo	5	2	0,060	0	1,000	1	0,546
Hemisfério direito	2	0	1,000	0	1,000	1	0,263
Lesões bilaterais	5	0	1,000	2	0,027*	3	0,016

Últ. seguimento indica último seguimento; mRS, escala de Rankin modificada; GCS, escala de coma de Glasgow; HIC, hipertensão intracraniana; TC, tomografia computadorizada cerebral; RM, ressonância magnética cerebral; NA, não aplicável

‡doentes com informação em falta

†variáveis associadas negativamente com o mau prognóstico

*variáveis incluídas na análise multivariada (p<0,05)

Tabela 7 - Associação dos factores de risco com o prognóstico funcional aos 3 meses, 1 ano e último seguimento

	Nº casos	3 Meses (n=31)		1 Ano (n=36)		Últ. seguimento (n=50)	
		mRS>1	p	mRS>1	p	mRS>1	p
Trombofilia	19 (25‡)	1	1,000	1	1,000	1	0,430
Genética	16 (18‡)	1	1,000	1	1,000	1	1,000
Adquirida	4 (30‡)	1	0,371	1	0,308	1	0,509
Alteração do SNC	3	0	1,000	0	1,000	0	1,000
Alteração hematológica	6 (4‡)	0	1,000	1	0,420	1	1,000
D. inflamatória intestinal	1	1	0,097	1	0,111	1	0,140
Doença da tiróide	5	0	1,000	0	1,000	0	1,000
Infecção recente	13	1	0,550	2	0,207	3	0,357
SNC	1	0	1,000	0	1,000	0	1,000
ORL	8	1	0,422	1	0,535	1	1,000
Outra	4	1	1,000	1	0,111	2	0,089
TCE	1	NA	NA	1	0,111	1	0,140
Fármacos	30	1	0,543	1	0,124	1	0,012†
Contraceptivos	27	1	0,600	1	0,277	1	0,039†
THS	2	0	1,000	0	1,000	0	1,000
Corticóides	1	0	1,000	NA	NA	0	1,000
Sem factor de risco	8	2	0,060	1	0,390	4	0,009
Múltiplos factores de risco	25	1	1,000	1	0,326	1	0,098

Últ. Seguimento indica último seguimento; mRS, escala de Rankin modificada; SNC, sistema nervoso central, D. inflamatória intestinal, doença inflamatória intestinal; ORL, otorrinolaringológica; TCE, traumatismo crânio-encefálico; THS, terapia hormonal de substituição; NA, não aplicável

‡doentes com informação em falta

†variáveis associadas negativamente com o mau prognóstico

Tabela 8 - Associação entre o tratamento efectuado e o prognóstico funcional aos 3 meses, 1 ano e último seguimento

	Nº casos	3 Meses (n=31)		1 Ano (n=36)		Últ. seguimento (n=50)	
		mRS>1	p	mRS>1	p	mRS>1	p
HBPM (enoxaparina)	49	3	1,000	NA	NA	7	1,000
HBPM terapêutica	47	3	1,000	4	1,000	7	1,000
HBPM profilática	2	0	1,000	0	1,000	0	1,000
Corticóides	26	3	0,064	4	0,106	6	0,100
Dexametasona	23	3	0,049*	3	0,303	5	0,225
Metilprednisolona	3	0	1,000	1	0,305	1	0,370
Manitol	7	0	1,000	2	0,084	4	0,005
Antitrombótico na alta	44	3	1,000	NA	NA	5	0,246
Ácido acetilsalicílico	1 (4‡)	0	1,000	0	1,000	0	1,000
Varfarina	32	2	1,000	2	0,281	3	0,350
Enoxaparina	4 (4‡)	1	0,193	2	0,031*	2	0,077
Varfarina+Enoxaparina	7 (4‡)	0	1,000	0	1,000	0	0,570

Últ. seguimento indica último seguimento; mRS, escala de Rankin modificada; HBPM, heparina de baixo peso molecular; NA, não aplicável

‡doentes com informação em falta

*variáveis incluídas na análise multivariada (p<0,05)

Na regressão logística, nenhuma variável se associou de forma independente ao prognóstico de recuperação incompleta ou morte ($mR > 1$) aos 3 meses ou 1 ano.

Discussão

Os resultados obtidos corroboram a evidência actual de que a TVC é uma doença com bom prognóstico, constatando-se uma taxa de mortalidade de 8% e de dependência de 2% no último seguimento. Estes dados são muito semelhantes aos encontrados no ISCVT, em que no último seguimento 8,3% dos doentes tinha falecido e 5,1% estava dependente². Durante o seguimento foram raras as complicações graves e não houve recorrência da TVC. Já no ISCVT, 2,2% dos doentes sofreram recorrência TVC².

Na população estudada identificamos vários factores que se associam significativamente com o prognóstico:

Em primeiro lugar, a idade avançada parece estar associada a um pior prognóstico a longo prazo (idade >57 anos $p=0,048$), o que se explica pela presença de comorbilidades e diminuição da capacidade de adaptação na população mais idosa. Já numa faixa etária mais jovem, a menor tolerância ao edema cerebral poderá estar associada a um quadro clínico mais grave na fase aguda.

Em segundo lugar, demonstramos que a existência de lesão parenquimatosa (ao ano $p=0,023$; no último seguimento $p=0,001$), nomeadamente bilateral (ao ano $p=0,027$; no último seguimento $p=0,016$), é um factor significativo de pior prognóstico a longo prazo. O enfarte cerebral condiciona défices neurológicos, podendo associar-se a uma maior dificuldade na recuperação funcional. No ISCVT a lesão parenquimatosa preditora independente de mau prognóstico foi a hemorragia². O seu papel é particularmente importante como principal causa de morte na fase aguda, devido ao efeito de massa com herniação transtentorial.

Em terceiro lugar, foram identificados 3 fármacos associados positivamente a mau prognóstico, nomeadamente o manitol ($p=0,005$) e a dexametasona ($p=0,049$) administrados no internamento e a enoxaparina prescrita para ambulatório ($p=0,031$). O manitol é um

diurético osmótico utilizado para baixar a pressão intracraniana muito elevada. Assim a associação significativa com o mau prognóstico poderá estar relacionada mais com a gravidade do processo trombótico em si, do que propriamente com o uso do manitol. No ISCVT os doentes tratados com corticóide na fase aguda, não obtiveram benefício no prognóstico funcional, tendo os doentes sem lesão parenquimatosa apresentado mesmo pior prognóstico⁴. Na nossa série, confirmamos também que os corticoides não devem ser utilizados por rotina na fase aguda da TVC. A terapêutica anticoagulante é iniciada habitualmente no internamento com a introdução de antagonistas da vitamina K de modo a obter valores terapêuticos de INR (2-3), altura em que se suspende a heparina de baixo peso molecular. A maioria dos doentes desta série foi tratada na fase aguda com enoxaparina na dose terapêutica de 2 mg/kg/dia. A prescrição de enoxaparina sem varfarina após a alta depende do estado clínico e só os doentes transferidos para outro hospital ou unidade de cuidados continuados permanecem com esta medicação. Deste modo, o aparente efeito negativo desta prescrição no prognóstico será provavelmente devido à gravidade do processo patológico e não à enoxaparina *per se*.

Em quarto lugar, a ausência de factores de risco identificáveis em 16% dos doentes esteve também associada a um pior prognóstico ($p=0,009$). Há, assim, evidência que a identificação da etiologia, ao permitir uma intervenção dirigida, pode ter implicações positivas no prognóstico.

De referir, ainda, em quinto lugar, que o coma foi um factor associado a pior prognóstico a longo prazo (ao ano $p=0,012$; no último seguimento $p=0,012$), na medida em que as alterações graves do estado de consciência denotam trombose venosa extensa.

De sublinhar ainda que três factores foram relacionados com um melhor prognóstico: as cefaleias (aos 3 meses $p=0,019$; ao ano $p=0,002$; no último seguimento $p=0,029$), a hipertensão intracraniana isolada (ao ano $p=0,031$; no último seguimento $p=0,033$) e os

contraceptivos orais ($p=0,039$). Em termos da fisiopatologia da TVC podemos considerar a trombose de veias cerebrais com efeitos locais e a trombose dos seios durais com aumento da pressão intracraniana³. O aumento da pressão venosa pode assim condicionar edema vasógeno, edema citotóxico ou hemorragia no local da obstrução, ou então provocar uma diminuição na absorção do líquido cefalo-raquídeo com aumento da pressão intracraniana. Quando há drenagem venosa suficiente através de colaterais criam-se mecanismos de compensação eficazes que limitam a lesão cerebral³ e assim se explica a apresentação clínica na forma de hipertensão intracraniana isolada e o seu melhor pronóstico funcional. No nosso estudo, as cefaleias foram o sintoma mais frequente. No entanto, o mecanismo exacto subjacente ao aparecimento das cefaleias permanece desconhecido, colocando-se como principais hipóteses o estiramento das fibras nervosas nas paredes do seio ocluído, uma reacção inflamatória local¹, ou o aumento da pressão intracraniana. Por último, o melhor prognóstico da TVC ligada ao uso de contraceptivos orais pode ser explicado pela menor gravidade do quadro inicial e por constituírem um factor de risco facilmente modificável após o evento.

A identificação de factores de prognóstico desfavoráveis poderá ajudar a seleccionar os doentes candidatos a terapêuticas mais invasivas como a trombólise ou hemicraniectomia descompressiva. Neste momento estão a decorrer ensaios de fase 3 (ISCVT 2) visando informar sobre a eficácia clínica destas modalidades terapêuticas mais agressivas.

Uma das limitações encontradas na investigação deste projecto foi a pesquisa incompleta de factores de trombofilia em 50% dos doentes. A presença de um factor de risco não deve impedir a continuação da investigação, dado que muitos doentes têm múltiplos factores de risco, como acontece com metade dos doentes na presente série.

Outras limitações prendem-se com o facto deste estudo ser retrospectivo e baseado num pequeno número de doentes, visto tratar-se de uma doença rara. Um estudo retrospectivo tem possíveis vieses de selecção e de recordação, que procuramos reduzir ao seleccionarmos doentes consecutivos num espaço de tempo definido e ao consultarmos o processo único. Não podemos excluir totalmente o viés de recordação tendo em conta que a informação do prognóstico foi recolhida por entrevista telefónica em 32% dos doentes. O tamanho da amostra não permitiu encontrar variáveis associadas de forma independente com o prognóstico na regressão logística.

A análise das mutações envolvidas na trombose venosa identificou várias mutações com frequência alélica aumentada nos doentes com TVC, tais como: protrombina G20210A; MTHFR C677T; factor V H1299R; PAI 4G/5G. Surgem, assim, como factores de risco na TVC. O factor V de Leiden (factor V G1691A) e a mutação G20210A da protrombina têm risco comprovado na trombose venosa^{1,12}. A frequência alélica da mutação G1691A do factor V semelhante à de controlos normais pode corresponder a uma menor prevalência da mutação na população portuguesa ou estar associada ao pequeno tamanho amostral. A frequência da mutação C677T da metileno-tetrahidrofolato reductase (MTHFR) mostrou ser semelhante à de outra população com TVC¹¹. No entanto, um estudo caso-controlo mostra que a homozigotia para esta mutação independente do nível de homocisteína não aumenta o risco de TVC¹³. A hiperhomocisteinémia é um factor de risco de trombose venosa profunda, mas a sua relação com a TVC não está claramente estabelecida⁸. Uma meta-análise de 14 estudos de trombose venosa (trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar) identificou o factor V H1299R como um factor de risco em caucasianos¹⁵. A diferença da frequência alélica do factor V H1299R entre os doentes e os controlos é pequena, mas outra série de TVC confirma o seu aumento na população doente¹¹. O polimorfismo 4G/5G no gene do inibidor do

activador do plasminogénio 1 (PAI-1) foi associado a um aumento do risco de trombose venosa em caucasianos¹⁵.

O polimorfismo de inserção ou deleção no gene da enzima conversora da angiotensina (ACE I/D), a mutação V34L do factor XIII e o polimorfismo 455 G/A do gene do fibrinogénio β mostram uma frequência alélica inferior aos controlos. Apresentam-se, assim, como factores protectores de TVC. Existem resultados contraditórios na literatura quanto à associação entre o polimorfismo I/D da ACE e a trombose venosa, tendo sido descrito tanto um aumento do risco¹⁹, como a sua ausência²⁰. Uma meta-análise de 12 estudos mostrou não existir associação entre este polimorfismo e a trombose venosa em caucasianos, apesar de ter identificado um aumento do risco em afro-americanos¹⁵. O efeito protector do factor XIII V34L já tinha sido demonstrado para a trombose venosa profunda²¹. Foi demonstrado que a heterozigotia para o alelo A no gene do fibrinogénio β é factor protector de trombose venosa, apesar de não se ter verificado associação na homozigotia¹⁵. A diminuição na frequência deste alelo A nos doentes da presente série é pequena relativamente aos controlos, o mesmo não se verificando noutra série de TVC, na qual a diminuição é acentuada¹¹. Esta outra série de TVC apresenta também uma frequência diminuída da mutação L33P da glicoproteína (GP) IIIa. A GPIIIa L33P teve um efeito protector da trombose venosa em caucasianos numa meta-análise de 3 estudos¹⁵.

Um investigação do tipo caso-controlo, inserido num estudo internacional como o ISCVT, permitirá perceber a importância destas mutações na prática clínica. A identificação de mutações ainda desconhecidas como factores de risco para TVC pode diminuir o número de doentes sem factores de risco identificáveis e melhorar, assim, o prognóstico.

Conclusão

Verificamos que os dados da população com TVC estudada vão de encontro aos publicados na literatura. Além disso, foram apontadas áreas passíveis de modificação na actuação – como o uso de corticóides – e áreas de atenção no futuro – identificação sistemática de factores de risco e tratamento intensivo dos doentes com factores de mau prognóstico, que, a par da identificação de novas mutações protrombóticas com significado na TVC, poderão melhorar o prognóstico da doença.

Agradecimentos

Ao Dr. Nuno Mendonça pelo apoio e disponibilidade,

Ao Prof. Doutor Freire Gonçalves pelo encorajamento e orientação,

Aos profissionais do Serviço de Neurologia A e Unidade de AVC por possibilitarem este estudo,

À minha família e amigos.

Referências bibliográficas

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-70
2. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70
3. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia* 2011;26:488-98
4. Canhão P, Cortesão A, Cabral M, Ferro JM, Stam J, Bousser MG, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke* 2008;39:105-10
5. Canhão P, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Stam J, Ferro JM, ISCVT collaborators. Predisposing conditions for cerebral vein thrombosis. *J Neurol* 2002;249
6. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005;36:1720-5
7. Ferro JM, Bacelar-Nicolau H, Rodrigues T, Bacelar-Nicolau L, Canhão P, Crassard I, et al. Risk score to predict the outcome of patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:39-44
8. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92
9. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31

10. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010;149:824-33
11. Gouveia L, Peralta R, Batista MV, Lopes G, Pita F, Mateus P, et al. Prothrombotic mutations in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2007;23
12. 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;338:1793-7
13. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102:1363-6
14. Xenophontos SL, Hadjivassiliou M, Ayrton N, Karagrigoriou A, Pantzaris M, Nicolaides NA, et al. Spectrum and prevalence of prothrombotic single nucleotide polymorphism profiles in the Greek Cypriot population. *Int Angiol* 2002;21:322-9
15. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009;102:360-70
16. Cantu C, Alonso E, Jara A, Martínez L, Ríos C, Fernández Mde L, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;35:1790-4
17. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampfer MJ, Lindpaintner K. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet* 1997;349:385-8
18. Crassard I, Canhão P, Ferro JM, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Neurological worsening in the acute phase of cerebral venous thrombosis in ISCVT (International Study on Cerebral Venous Thrombosis). *Cerebrovasc Dis* 2003;16

19. von Depka M, Czwalinna A, Wermes C, Eisert R, Scharrer I, Ganser A, et al. The deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is a moderate risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003;89:847-52
20. Köppel H, Renner W, Gugl A, Cichocki L, Gasser R, Wascher TC, et al. The angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004:76-9
21. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood* 1999;93:906-8

Anexos

Anexo A

Escala de Rankin modificada

0: Assintomático

1: Sintomas minor que não interferem com as actividades diárias

2: Incapacidade minor – sintomas que condicionam alguma restrição das actividades diárias, mas o doente é independente

3: Incapacidade moderada – sintomas que causam uma restrição significativa das actividades diárias e/ou impedem uma existência totalmente independente

4: Incapacidade moderadamente severa – sintomas que claramente impedem uma existência independente apesar de não necessitar de cuidados constantes

5: Incapacidade severa – totalmente dependente, necessitando de cuidados constantes, dia e noite

6: Morte

Anexo B

Escala de coma de Glasgow

Melhor resposta verbal:

Nenhuma	1
Sons ininteligíveis	2
Palavras inapropriadas	3
Desorientado	4
Orientado	5

Abertura dos olhos:

Nenhuma	1
A estímulos dolorosos	2
A estímulos auditivos	3
Espontânea	4

Melhor resposta motora

Nenhuma	1
Extensão anormal à dor	2
Flexão anormal à dor	3
Retirada à dor	4
Localiza dor	5
Obedece a ordens	6

Pontuação total (3-15)

Soma da pontuação nas 3 categorias

Anexo C

As normas de publicação na Acta Médica Portuguesa estão disponíveis em <http://www.actamedicaportuguesa.com/index.php?opcao=paginas&idPag=4>