

TROMBOSE DE SEIOS VENOSOS CEREBRAIS: ESTUDO DE 15 CASOS E REVISÃO DE LITERATURA

PAULO PEREIRA CHRISTO^{1*}, GUSTAVO MARTINS DE CARVALHO², ANTONIO PEREIRA GOMES NETO³

Trabalho realizado no serviço de Neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG

RESUMO

OBJETIVO. Analisar uma série de 15 pacientes com trombose venosa cerebral (TVC) e comparar os resultados com dados da literatura.

MÉTODOS. Foram avaliados, por meio de estudo retrospectivo, transversal e descritivo, as características epidemiológicas, o quadro clínico, os fatores de risco e o prognóstico de 15 pacientes com TVC admitidos no serviço de Neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte no período de abril de 2007 a Dezembro de 2008.

RESULTADOS. O diagnóstico de TVC foi confirmado por exame de ressonância nuclear magnética de encéfalo em 14 casos e por angiografia cerebral em um caso. Os principais fatores de risco identificados foram o uso do anticoncepcional oral (40%) e uma história prévia ou familiar de trombose venosa profunda. Trombofilia foi encontrada em dois pacientes (13%). O seio mais acometido foi o transversal (73%), seguido pelo sagital superior, em 53%. Quatro pacientes apresentaram acidente vascular cerebral e outros 5 apresentaram-se apenas com cefaleia isolada. Doze pacientes foram tratados com heparina e anticoagulação oral sequencial.

CONCLUSÃO. A terapêutica com heparina na fase aguda seguida do anticoagulante oral demonstrou-se segura e eficaz na prevenção da progressão da doença, de sua recidiva e na rápida recuperação do quadro neurológico de todos os pacientes tratados. A TVC deve ser considerada no diagnóstico de cefaleia secundária mesmo em pacientes com ausência de outros sinais ou sintomas.

UNITERMOS: Trombose dos seios intracranianos. Trombose venosa. Heparina. Trombofilia. Sinais e sintomas.

*Correspondência:

Av. Professor Alfredo
Balena, 189, Sala 1708-
Santa Efigênia
Belo Horizonte- MG
CEP: 30130-100

INTRODUÇÃO

Trombose venosa cerebral (TVC), ou seja, a trombose de veias e seios venosos cerebrais é uma condição rara, constituindo menos de 1% dos Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC). Um estudo epidemiológico de AVC em 164 pacientes jovens (15 a 49 anos), no Brasil, identificou TVC em apenas sete casos¹. A incidência nos adultos é maior na terceira década de vida com uma razão entre os sexos masculino/feminino de 1.5-5². O acometimento de mulheres jovens é importante, fato que pode ser atribuído ao uso de anticoncepcionais orais, principal fator de risco associado³. O uso de anticoncepcional oral, bem como a mutação do gene da protombina (G20210A) são fatores de risco significativos para TVC e devem ser investigados rotineiramente^{4,5}.

Em 15% dos casos, a causa pode não ser identificada⁶. O diagnóstico pode ser tardio ou negligenciado devido ao grande espectro clínico de sintomas, diversos modos de apresentação inicial e aos sinais inespecíficos da neuroimagem.

Este estudo objetiva analisar 15 pacientes com TVC atendidos em um serviço de neurologia comparando-os com dados encontrados na literatura.

MÉTODOS

Foram avaliadas as características epidemiológicas, quadro clínico, fatores de risco e prognóstico de todos os quinze pacientes com trombose de seios venosos cerebrais atendidos consecutivamente no serviço de Neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte, no período de abril de 2007 a dezembro de 2008, e comparando os resultados com dados da literatura.

RESULTADOS

Dos 15 pacientes avaliados (Tabela 1), 73% eram do gênero feminino. A média e mediana de idade foram respectivamente 36,3 anos e 39 anos. O sintoma mais prevalente foi a cefaleia, encontrada em todos os pacientes, sendo que em cinco (33,3%) foi

1. Doutor em Neurologia - Assistente da clínica neurológica da Santa Casa de Belo Horizonte e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG
2. Clínica Médica - Residente de neurologia pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG
3. Neurologista - Professor da Faculdade de Medicina de Ciências Médicas de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas de 15 pacientes avaliados com TVC

Pacientes	Idade (anos)/ Sexo	Quadro Clínico	Seio Venoso acometido	Fatores de risco	AVC Associado	Tratamento	Desfecho
1	17 – F	HIC	STE + SSE + VJID	ACO	-	Anticoagulante oral	Assintomática
2	47 – M	Confusão mental e convulsão	SSS+ STD + SSD	HF de TVP	AVCi e AVCh	Clopidogrel	Assintomático
3	21a – F	Cefaleia isolada	STE	ACO	-	Anticoagulante oral	Assintomática
4	47a – F	HIC	STD + STE + SSS	ACO	-	Anticoagulante oral	Assintomático
5	45a – M	HIC	STD + SSD	TVP prévia/Def. de antitrombina III	-	Anticoagulante oral	Assintomático
6	22a – F	Cefaleia isolada	SSS	ACO	-	Anticoagulante oral	Assintomática
7	39a – F	Cefaleia isolada	STE + SSS	Puerpério	-	Anticoagulante oral	Assintomática
8	19a – F	Cefaleia isolada	STE	ACO	-	Anticoagulante oral	Assintomática
9	36a – F	Cefaleia/convulsão/déficit focal	STE	HF de TVP	AVCh	-	Assintomático
10	47a – M	HIC	STD	HF de TVP	AVCh	-	Assintomático
11	43a - F	Cefaleia / convulsão/ déficit focal	SSS	ACO + HF de TVP	AVCi	Anticoagulante oral	Parestesias MSD
12	61a – M	HIC/ convulsão / déficit focal	SSS + STE	TVP prévia		Anticoagulante oral	Perda de acuidade visual
13	17a – F	Cefaleia / déficit focal.	SSS + SSE	Puerpério / HF de TVP	-	Anticoagulante oral	Assintomática
14	61a – F	Cefaleia isolada	SSS + SSD	Reposição hormonal / abscesso dentário	-	Anticoagulante oral	Assintomática
15	22a – F	Cefaleia / convulsão	STE	Gestação / HF de TVP	-	Anticoagulante oral	Assintomática

STE: seio transversal esquerdo; STD: seio transversal direito; SSS: seio sagital superior; SSD: seio sigmoide direito; VJID: veia jugular interna direita; TVP: trombose venosa profunda; ACO: anticoncepcional oral; HIC: hipertensão intracraniana; AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico; AVC i: acidente vascular isquêmico; MSD: membro superior direito.

o único sintoma apresentado. Os seios mais acometidos foram o sagital superior e o transverso. Quatro pacientes apresentaram AVC, sendo dois hemorrágicos, um isquêmico e um misto (hemorrágico e isquêmico). O fator de risco mais importante encontrado foi o uso de ACO (40%). Trombofilia foi encontrada em apenas dois pacientes (13%) desta série, particularmente a deficiência de antitrombina III.

O diagnóstico de TVC foi confirmado por exame de ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo em 14 casos, por meio da demonstração do seio trombosado pela alteração do sinal nas imagens ponderadas em T1 e T2 e por angiografia cerebral em um caso.

O tempo de seguimento dos pacientes variou de dois a 20 meses e nenhum dos casos apresentou novos eventos trombóticos. Treze pacientes (87%) apresentaram boa evolução com recuperação total dos sinais e sintomas já na fase inicial de tratamento (fase de ataque). Apenas dois permaneceram com déficits neurológicos no seu seguimento: em um paciente houve perda visual permanente devido à hipertensão intracraniana e, em outro, parestesias em membro superior direito consequente de infarto cerebral isquêmico associado à TVC.

DISCUSSÃO

Nesta série de casos, identificamos dois fatores de riscos principais: o uso do anticoncepcional oral em seis pacientes e a presença da trombose venosa profunda de membros inferiores antecedendo o quadro em dois pacientes ou uma história da doença em parentes de primeiro grau em outros seis. Azin et al.³ observaram que o anticoncepcional oral foi o principal fator de risco associado em um estudo com 61 pacientes. Outros importantes fatores de risco associados são: gravidez e puerpério, síndrome antifosfolípide primária, trombofilias hereditárias (deficiências de proteínas C e S, deficiência de antitrombina III, fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina) e infecções para-meningeas⁷.

De fato vários distúrbios podem causar ou predispor pacientes a TVC como todas as causas gineco-obstétricas, cirúrgicas que levam a trombose nos membros inferiores, câncer, doenças hematológicas, vasculites e o trauma crânio encefálico⁸. No entanto, TVC é tipicamente multifatorial, o que significa que a identificação de um fator de risco ou causa não deve interromper a propedêutica. Algumas vezes casos idiopáticos são elucidados meses mais tarde.

A cefaleia foi relatada por todos os pacientes da série, dado condizente com a literatura², sendo que cinco deles apresentaram como único sintoma. Cinco pacientes apresentaram-se com síndrome de hipertensão intracraniana. Houve infarto cerebral em quatro casos e crises convulsivas em cinco. A convulsão é mais frequente na TVC, comparado aos acidentes vasculares arteriais, podendo estar presente em até 40% dos casos².

TVC pode se manifestar com um amplo espectro de sinais e sintomas, podendo simular diversas outras doenças neurológicas, no entanto, quatro padrões são mais comuns de se desenvolver: hipertensão intracraniana isolada, síndrome focal, síndrome do seio cavernoso e encefalopatia subaguda^{8,9}. A possibilidade de cefaleia como único sintoma tem sido descrita recentemente e tornado, portanto, difícil a suspeição e o diagnóstico em tais pacientes¹⁰.

O exame inicial para avaliação dos pacientes com TVC pode

ser tanto a tomografia de crânio (TC) com refinação da técnica (outros planos de corte, janela óssea e estudo com ênfase na circulação venosa) e, quando disponível, a RNM de encéfalo que poderá mostrar maior número de alterações decorrentes da congestão venosa e fazer o diagnóstico. Cerca de 30% dos pacientes com TVC, apresentam TC do crânio normal no início do quadro clínico¹¹. A angiorressonância tem a vantagem de ser um exame não invasivo e capaz de confirmar os casos suspeitos ou inconclusivos, indicados pelas imagens de RNM¹² (Figura 1).

A maioria dos pacientes com TVC apresenta aumento sérico do Dímero D. A sua intensidade de elevação está relacionada com o tempo de instalação e extensão da doença cerebral. Níveis normais tornam o diagnóstico pouco provável, mas não impossível, portanto, não deve substituir ainda a suspeição clínica e os exames de imagens no diagnóstico¹³. O D dímero poderá no futuro fazer parte da propedêutica da TVC auxiliando na exclusão deste diagnóstico.

O seio mais acometido foi o transverso em 73%, seguido pelo sagital superior, em 53%. Em mais da metade dos casos a trombose foi encontrada em dois ou mais seios. Wysokinska et al.⁶, em estudo com 163 pacientes, mostram que o seio transverso foi acometido em 79%, o sigmoide em 50%, o sagital superior em

Figura 1 - Trombose parcialmente recanalizada dos seios transversos esquerdo e sigmoide esquerdo na imagem de angiorressonância cerebral



49% e em 66% dos casos, dois ou mais seios foram envolvidos.

Doze pacientes receberam heparina na fase aguda e warfarina para manutenção. Em três pacientes a terapia anticoagulante foi desmotivada pelo médico assistente devido a presença de hemorragia cerebral associada. No entanto, apesar das poucas evidências baseadas em ensaios randomizados, é consenso atual que os pacientes TVC recebam tratamento anticoagulante com heparina de baixo peso molecular ou heparina não-fractionada e a presença de hemorragia cerebral espontânea não contraindica seu uso². No século 19, a TVC era comumente diagnosticada por autópsia e geralmente mostravam lesões hemorrágicas, o que por analogia com AVC arterial foi pensado em contraindicar o uso da heparina⁸.

Segundo o guia da Federação Europeia de Neurologia de Tratamento de TVC, nos casos secundários a fatores de riscos transitórios, o uso do anticoagulante oral deve ser mantido por três meses. Naqueles idiopáticos ou com trombofilia menos grave, como deficiência de proteína C e S, heterozigose para o fator V Leiden ou mutação do gene da protrombina por até 12 meses. Na presença de doença recidivante e fatores trombofílicos severos, tais como deficiência de antitrombina III, homozigose do fator V Leiden mutante ou dois ou mais fatores associados, a terapia deve ser mantida indefinidamente².

Os objetivos do tratamento antitrombótico na TVC são a recanalização do seio ou da veia ocluída, prevenção da propagação do trombo e tratamento do estado protrombótico subjacente, prevenindo a trombose venosa em outra parte do corpo, tal como embolia pulmonar, e a recorrência da TVC.

Na série apresentada, os três pacientes com hemorragia cerebral associada não usaram anticoagulante e tiveram boa evolução neurológica. Este resultado pode ser explicado em parte pelo pequeno número de pacientes da série.

São citados como fatores preditores de morte ou dependência na doença trombótica dos seios cerebrais a idade maior que 37 anos, estado mental alterado, coma, hemorragia cerebral à admissão, trombose de veias profundas, entre outros^{14,15}.

Em um estudo com 624 pacientes adultos, Ferro JM et al.¹⁴ relataram 13% de mortalidade e dependência permanente. Os fatores relacionados com o mal prognóstico foram coma, hemorragia e malignidades.

Em nossa pequena série, os quatro pacientes que apresentaram AVC à admissão tiveram curso benigno da doença. Mesmo os três pacientes que não fizeram o uso de terapêutica específica apresentaram desfecho favorável.

Em uma série de 24 pacientes tratados com anticoagulação, não apresentaram novos sangramentos ou piora das hemorragias prévias. Pacientes com lesões parenquimatosas e trombofilias tiveram risco aumentado de sequelas neurológicas⁴. Em outra de 50 casos de TVC, observou-se um desfecho pior da doença nos pacientes descendentes de africanos comparativamente aos brancos¹⁶.

Não existe ainda consenso sobre eficácia e segurança da trombolise química e a trombectomia no tratamento da doença. Tsai FY et al.¹⁷, tratando 25 pacientes, sugeriram o uso da terapia trombolítica química ou mecânica nos casos que experimentam piora clínica, apesar do uso da heparina, ou naqueles que se apresentam com evidências de hemorragia ou edema (congestão venosa). Stam et al.¹⁸, em estudo prospectivo com 20 pacientes, concluíram que o tratamento endovascular pode ser benéfico em

pacientes com doença severa, porém poderá aumentar o risco de hemorragia cerebral.

Os cinco pacientes que apresentaram convulsões, sendo que três deles associaram-se a infartos cerebrais, mantiveram-se em uso de terapia antiepiléptica, baseados em dados da literatura que sugerem seu uso, por tempo mínimo de um ano, nos casos associados a déficits neurológicos focais, edema e infartos cerebrais². Lesões supratentoriais e crise convulsiva à apresentação são fatores preditores de crises em curto período de tempo¹⁹.

Vários estudos têm demonstrado aumento do risco de trombose venosa cerebral em pacientes usuárias de anticoncepcional oral e trombofilia, particularmente na presença de hiper-homocisteinemia, mutação do fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina²⁰. A suspensão dos anticoncepcionais orais deve ser recomendada, portanto, para as pacientes que apresentaram TVC, salientando outros métodos alternativos de anticoncepção. Na presença de trombofilia a suspensão é mandatória²⁰. Pela raridade da presença de fatores trombofílicos, um screening para àquelas mulheres que desejam a anticoncepção pode ser baseado na história pregressa de trombose venosa extracerebral ou familiar da doença²⁰. Pacientes com trombose venosa associada a Síndrome de Anticorpo Antifosfolípide devem ser anticoagulados indefinidamente e o RNI mantido entre dois e três e entre três e quatro nos casos recorrentes²¹.

Trombofilia foi encontrada em 2 pacientes (13%) desta série, valor aproximado ao encontrado por Wysokinska et al.⁶ que identificaram a presença de trombofilia em 10% de uma coorte de 163 pacientes.

CONCLUSÃO

A TVC pelo amplo espectro de apresentação clínica, pode ser confundida com outras patologias e, portanto, frequentemente negligenciada. Nesta série de 15 casos, o quadro clínico variou desde uma cefaleia refratária ao tratamento analgésico até formas graves como a síndrome de hipertensão intracraniana, déficits focais e coma. A TVC, portanto, entra no diagnóstico diferencial das cefaleias secundárias mesmo na ausência de outros sinais e sintomas.

Os principais fatores de risco identificados foram o uso do anticoncepcional oral e uma história prévia ou familiar de trombose venosa profunda.

A terapêutica com heparina na fase aguda seguida do anticoagulante oral demonstrou-se segura e eficaz na prevenção da progressão da doença, de sua recidiva e na rápida recuperação do quadro neurológico na grande maioria dos pacientes.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS: STUDY OF FIFTEEN CASES AND REVIEW OF LITERATURE

OBJECTIVE. To analyze a series of 15 patients with cerebral venous thrombosis (CVT) who had follow-ups at the neurology service of Santa Casa de Belo Horizonte Hospital from April, 2007 to December, 2008. These results were compared with data in literature.

METHODS. Cases were evaluated by retrospective study of the epidemiologic characteristics, signs and symptoms, risk factors and prognosis of 15 patients with cerebral venous thrombosis.

RESULTS. Diagnoses were reached through magnetic resonance imaging of the brain in 14 cases and through an angiography in one. The main risk factors identified were use of birth control pills (40%) and history of family member with deep venous thrombosis. Thrombophilia was found in two patients (13%). The veins more affected were the transverse sinus (73%) followed by the upper sagittal sinus (53%). Four patients had strokes and five had only headaches as isolated symptoms. Twelve patients were treated with heparin and oral anticoagulant.

CONCLUSION. Treatment with heparin in the acute phase followed by an oral anticoagulant was shown as safe and efficient to prevent worsening of the disease, recurrence and for quick improvement of neurological symptoms of all treated patients. CVT is one of the possible diagnoses of headaches as an isolated symptom. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(3): 288-92]

KEY WORDS: Intracranial thrombosis. Venous thrombosis. Heparin. thrombophilia. Signs and symptoms.

REFERÊNCIAS

- Zétola VH, Nókav EM, Camargo CH, Carraro H Jr, Coral P, Muzzio JÁ, et al. Acidente vascular cerebral em pacientes jovens: análise de 164 casos. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(3B):740-5.
- Einhäupl K, Bousser MG, 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(6):553-9.
- Azin H, Ashjazadeh N. Cerebral venous sinus thrombosis - clinical features, predisposing and prognostic factors. Acta Neurol Taiwan. 2008;17(2):82-7.
- Rodrigues CA, Rocha LK, Morelli VM, Franco RF, Lourenço DM. Prothrombin G20210A mutation, and not factor V Leiden mutation, is a risk factor for cerebral venous thrombosis in Brazilian patients. J Thromb Haemost. 2004;2(7):1211-2.
- Gadelha T, André C, Jucá AA, Nucci M. Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis. Cerebrovasc Dis. 2005;19(1):49-52.
- Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, Karnicki K, Gosk-Beirska I, Grill D. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. Neurology. 2008;70:627-633.
- Camargo ECS, Bacheschi LA. Trombose venosa cerebral: como identificá-la?. Rev Assoc Med Bras. 2001;47(4):278.
- Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. Lancet Neurol. 2007;6(2):162-70.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;352(17):1791-8.
- Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(8):1084-7.
- Gasparetto EL. Trombose venosa cerebral. Radiol Bras. 2006;39(5):3.
- Ferreira CS, Pellini M, BoasquevisqueE, Souza, LAM. Alterações parenquimatosas na trombose venosa cerebral: aspectos da ressonância magnética e da angiorressonância. Radiol Bras. 2006;39(5):315-21.
- Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. Acta Neurol Scand. 2009;119(3):141-50.
- 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(3):664-70.
- Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke. 2006;37(2):331-2.
- Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costalat 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(5):371-8.
- Tsai FY, Kostanian V, Rivera M, Lee KW, Chen CC, Nguyen TH. Cerebral venous congestion as indication for thrombolytic treatment. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007;30(4):675-87.
- Stam J, Majoie CBLM, Delden OMV, Lieden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis. A prospective study. Stroke. 2008;39(5):1487-90.
- Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. Stroke. 2008;39(4):1152-8.
- Saadatnia M, Tajmirriahi M. Hormonal contraceptives as a risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis. Acta Neurol Scand. 2007;115(5):295-300.
- Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2009;33(2):92-8.

Artigo recebido: 09/04/09
Aceito para publicação: 20/01/10
