

TROMBOSES VENOSAS CEREBRAIS

2006

I. Introdução

A Trombose Venosa Cerebral (TVC), descrita pela primeira vez por Ribes em 1825 é uma entidade nosológica cada vez mais frequente, com extrema variabilidade na apresentação clínica e modo de instalação. A combinação de RMN e Angio-RMN constituem actualmente o melhor método auxiliar de diagnóstico. A proporção de casos de etiologia desconhecida permanece elevada. O prognóstico, apesar de melhor do que anteriormente se pensava, permanece imprevisível. O tratamento que deverá ser iniciado o mais precocemente possível, consiste em reverter a etiologia (se conhecida), controle da sintomatologia e uso de antitrombóticos (heparina como 1ª linha).

Trombólise local está indicada nos raros casos de deterioração apesar de anticoagulação adequada. O risco de recidiva é baixo.

A trombose dos seios e veias cerebrais é responsável por menos de 1 % de todos os acidentes vasculares cerebrais, afectando maioritariamente adultos jovens (3º década) e crianças.

A incidência anual estimada é de 3-4 casos por milhão de população e até 7 casos por milhão entre a população infantil. Cerca de 75 % dos pacientes adultos são pertencentes ao sexo feminino.

Esta revisão pretende resumir os novos conceitos a cerca da patogénese, factores de risco, diagnóstico clínico e/ou radiológico e terapêutica.

Por último, o interno apresenta uma revisão de 10 casos admitidos na UAD/UCIP desde Janeiro de 2004, transferidos do Serviço de Urgência do HFF com o diagnóstico neuro-radiológico de TVC.

II. Patogénese

Para percebermos a clínica, devemos distinguir dois mecanismos diferentes: trombose das veias cerebrais com efeito local por obstrução venosa e, trombose dos grandes seios, que causa hipertensão intra-craniana. Na maioria dos doentes estes dois processos ocorrem simultaneamente.

O primeiro mecanismo, oclusão das veias cerebrais, pode causar edema localizado do cérebro e infarto venoso (na autópsia seria possível visualizar veias ingurgitadas, lesão isquémica neuronal e hemorragias petequiais). Podem-se desenvolver dois tipos de edema cerebral. O primeiro, edema citotóxico, causado por isquémia, vai lesar as bombas da membrana celular dependente de energia, levando a edema intra-celular. O segundo tipo, edema vasogénico, deve-se a uma quebra da barreira hematoencefálica com saída de sangue para o espaço intersticial. O edema vasogénico é reversível com o tratamento da doença de base. Estudos por Ressonância Magnética Cerebral demonstraram a presença de edema vasogénico e citotóxico nas Tromboses Venosas Cerebrais.

O segundo mecanismo é o desenvolvimento de hipertensão intra-craniana por oclusão dos grandes seios venosos. Normalmente, o LCR é transportado dos ventrículos cerebrais através dos espaços sub-aracnoideus, na base e superfície do cérebro, para as vilosidades aracnoideias, onde é absorvido e drenado para o Seio Sagital Superior. A trombose dos seios aumenta a pressão venosa, impede a absorção do LCR, e, conseqüentemente aumenta a pressão intra-craniana. A obstrução da drenagem do LCR ocorre na parte final da sua via de transporte e não se desenvolve nenhum gradiente de pressão entre os espaços sub-aracnoideus e os ventrículos. Como tal, não ocorre dilatação dos ventrículos, nem hidrocefalia.

III. Diagnóstico

Em contraste com a trombose arterial, a Trombose Venosa Cerebral (TVC) pode-se apresentar com uma variedade de sintomas, modos de início e curso clínico. Esta extrema variabilidade clínica prende-se com vários factores, tais como o local e extensão da trombose, taxa de propagação da oclusão, idade do doente e natureza da doença de base.

A trombose afecta geralmente o Seio Sagital Superior (SSS), o Lateral (SL) ou Transverso e o Cavernoso (por complicação de infecções da face, nariz ou órbitas); a trombose do sistema galénico, seios petrosos, veias cerebelosas e corticais isoladas são menos frequentemente diagnosticadas.

III.1. Modo de início

A TVC pode ser aguda (duração menor que 2 dias) em 30 %, sub-aguda (duração de 2 dias a 1 mês) em 50 % dos casos e crónica em 20% (duração superior a 1 mês). Início agudo, geralmente associado a sinais focais, é típico de TVC de etiologia obstétrica e infecciosa; apresentação sub-aguda ou crónica frequentemente observada nas doenças inflamatórias e desordens da coagulação; apresentação crónica é típica da hipertensão intra-craniana isolada.

III. 2. Clínica

A clínica depende de vários factores entre os quais a idade do doente ou doença de base, extensão, localização e actividade do processo trombótico, bem como da existência de colaterais venosas; assim sendo, afecções de grandes seios surgem associadas a desordens neurológicas (cefaleias, hipertensão intra-craniana, convulsões e alteração do estado de consciência), lesões das veias corticais isoladas a sintomas neurológicos focais e veias cerebrais profundas mimetizam hemorragia ou tumor.

A TVC é caracterizada por uma grande variedade de sintomas.

As **cefaleias** são o mais frequente ocorrendo em mais de 80 % dos doentes, muitas vezes como sintoma inaugural precedendo as outras manifestações neurológicas (em dias, semanas e por vezes até meses) ou até mesmo na ausência de outros sinais neurológicos criando assim grandes dificuldades de diagnóstico; não tem características específicas, podendo ser de qualquer grau de severidade, difusa ou localizada, persistente ou intermitente. Pode durar alguns dias, podendo no entanto surgir de forma súbita e severa mimetizando a hemorragia sub-aracnoideia.

O **papiledema** está presente em aproximadamente 50 % de doentes com TVC; pode estar associado à amaurose e na ausência de tratamento levar a atrofia óptica.

As **convulsões** ocorrem em 40 % dos casos (incidência maior nas TVC's periparto); podem ser parciais ou generalizadas.

Défices motores ou sensitivos ocorrem em 30 a 80 % dos doentes, com alternância entre os hemisférios.

Outras manifestações incluem **afasia, hemianópsia, distúrbios cognitivos e psiquiátricos, lesão dos pares cranianos e sinais cerebelosos** (vômitos, ataxia); a paralisia uni ou bilateral do 6º par é frequente e secundária a hipertensão intra-craniana; oftalmoplegia total por Trombose do Seio Cavernoso; paralisia do 10º par por trombose da veia jugular interna.

A associação de défices focais com cefaleias, convulsões ou alterações do estado de consciência é altamente sugestivo de Trombose Venosa Cerebral.

Assim sendo poderemos pensar em TVC se:

- . Jovens de meia-idade;
- . Cefaleia recente não usual;
- . Sintomas AVC "like" sem factores de risco vasculares;
- . HIC;
- . TC-CE com enfartes hemorrágicos múltiplos, não confinados aos territórios vasculares arteriais;

Finalmente, a TVC também pode ser assintomática, especialmente na Trombose do Seio Lateral, em exame imagiológico de rotina.

O tempo médio de início dos sintomas até ao diagnóstico é cerca de 7 dias.

Apesar das diversas manifestações clínicas e modos de apresentação, há 4 padrões clínicos típicos da TVC:

1. **Défices focais ou convulsões parciais** (mais comum)
2. **Hipertensão intra-craniana isolada (HIC)**
 - Com cefaleias, náuseas, vômitos, papiledema, amaurose e eventualmente paralisia do 6º par;
3. **Encefalopatia difusa sub-aguda**
 - Convulsões;
 - Alteração do estado de consciência;
4. **Oftalmoplegia dolorosa**
 - Por lesões do 3º, 4º ou 6º pares cranianos, quemose e proptose em doentes com Trombose do Seio Cavernoso (forma mais indolente estendendo-se a outros seios e com estenose da porção intracavernosa da artéria carótida interna);

III. 3. Neuroradiologia

Tomografia computadorizada (TC)

A TC – CE, geralmente é o 1º exame realizado em situação de emergência, demonstrando anomalias sugestivas de TVC e excluindo condições clínicas que a possam mimetizar. Deste modo poderemos encontrar:

A) Sinais directos (1/3) :

- Triângulo denso (oclusão do SSS por coágulo fresco);
- Sinal do delta vazio (enchimento das veias colaterais da parede do SSS após injeção de contraste, em comparação com ausência de enchimento, após contraste, do coágulo dentro do seio trombosado; 25-30 %; trombo recente geralmente com 1 mês);

- Sinal da corda (visualização da veia cortical trombosada na TC sem contraste);

- Hiperdensidade do Seio Lateral;

B) Sinais indirectos (2/3)

- Anomalias do parênquima (60-80 %)

. hipodensidade (edema/enfarto);

. hiperdensidade (hemorragia);

- Edema cerebral (40-70 %);

- Ventriculos pequenos (20-50 %);

- Aumento do contraste da foice e tenda do cerebelo (20 %);

C) Sem alterações sugestivas (30 % - diagnóstico de exclusão; nas situações de HIC isolada)

Ressonância Magnética Nuclear (RMN) / Angio-RM

- Actualmente o melhor método para diagnóstico e “follow-up”;

- Permite visualização directa do coágulo no Seio, para além de poder mostrar lesões cerebrais associadas;

- Nos 1^{os} 5 dias:

- isointenso (T1);

- hipointenso (T2);

- Ausência de fluxo do seio trombosado;

- Pode dar um resultado falso negativo (Angio-RM é indispensável para demonstrar ausência de fluxo no Seio afectado);

- No 1^o mês (sub-agudo): hiperintenso (T1-T2), por conversão no trombo de oxihemoglobina em hemoglobina;

- Após o 1º mês:
 - isoíntenso (T1);
 - hipointenso (T2);
 - Padrão radiológico variável pois o Seio trombosado pode permanecer total ou parcialmente ocluído, ou então recanalizar e voltar ao normal;

- Maior facilidade na visualização do SSS, SL e Seio Recto;
- Menos evidente para as veias corticais;
- Útil para exclusão de edema, enfarto e hemorragia;

Venografia TC Helicoidal

- Útil actualmente para demonstrar a presença de TVC; as alterações frequentemente encontradas:
 - Defeitos de enchimento;
 - Reforço da parede do seio;
 - Reforço da tenda do cerebelo;
 - Drenagem anormal das colaterais venosas;
- Maior facilidade de interpretação; menos artefactos que a Angio-RM;
- Especialmente úteis na fase aguda ou tardia da TVC, quando a RMN é duvidosa;

Angiografia Convencional

- Anterior procedimento fundamental para o diagnóstico de TVC, actualmente apenas reservado para situações de diagnóstico difícil como a trombose das veias corticais.

NOTA: Em resumo, a combinação RMN/Angio-RM é actualmente o melhor método para o diagnóstico e “follow-up” de doentes com TVC, devendo ser de 1ª linha se elevada suspeita clínica e ausência de contra-indicações; se não disponível, a TC-CE deve ser realizada inicialmente, demonstrando anomalias típicas da TVC em apenas 20 % dos casos.

III. 4. Outros meios auxiliares de diagnóstico

Punção lombar

- Exclusão de meningite;
- Medição da pressão intra-craniana, bem como serve para diminuí-la em situações em que esteja elevada e afecte a visão;
- O LCR é inespecífico , revelando pressão aumentada, aumento do conteúdo em proteínas, linfocitose ligeira ou pleiocitose mista, menos frequentemente presença de eritrócitos ou xantocromia; pode ser inteiramente normal em 40-50 % dos casos;

Electroencefalograma

- Não contribui para o diagnóstico;
- Pode dar actividade generalizada em 50 % e focal lenta em 25 %;

Ecodoppler intra-craniano seriado

- Monitorização da hemodinâmica venosa e colaterais;
- Estudar o curso da doença (recanalização precoce e duração da terapêutica);
- Requer mais estudos;

IV. Etiologia

A) Infecciosa

- A incidência de TVC séptica tem diminuído consideravelmente nos países desenvolvidos desde a introdução da antibioterapia, sendo actualmente apenas responsável por 10 % de todas as Tromboses Venosas Cerebrais.

- Geralmente por propagação contínua de infecções com ponto de partida no etmóide, esfenóide ou mastóide, mas também por disseminação hematogénea a partir do nariz, face, pescoço ou ouvido.

- Meningite purulenta pode ser causa ou consequência da TVC.
- Mortalidade de 50-80 %

B) Não Infecciosa (Focal)

- Neoplasias da cabeça e pescoço que causam compressão da drenagem venosa cerebral (colesteatoma, meningioma, metástases, tumores da jugular)

- Oclusão da veia jugular interna
- Pós traumatismo craneo-encefálico
- Pós-neurocirurgia
- Pós punção lombar ou anestesia raquidiana ou epidural

C) Não Infecciosa (Sistémica)

- Cirurgia geral
- Gravidez (7-14 %)
- Puerpério (12 casos/100.000 nascimentos)
- Anticoncepcionais orais (3ª geração com gestodene/desogestrol)
- ICC
- Síndrome nefrótico
- Desidratação severa
- Malignidade sistémica (Leucemia, Linfoma, carcinoma visceral)

- Trombofilia hereditária em 20-30%, tais como o défice de antitrombina III, proteína C, proteína S, mutação do factor V Leiden e do gene da protrombina 20210GA, hiperhomocisteinémia, anticorpos antifosfolípidos, desordens da fibrinólise, drepanocitose, hemoglobínúria paroxística nocturna. A mutação do factor V de Leiden (15-17 %) e do gene da protrombina (10-12 %) são as trombofilias mais frequentemente observadas em doentes com TVC. A combinação de anticonceptivos orais e trombofilias aumenta largamente o risco de TVC em mulheres jovens.

- Estado protrombótico adquirido (CID, trombocitopénia trombótica, púrpura induzida por heparina, crio-fibrinogénemia, desordens mieloproliferativas, hiperviscosidade)

- Policitémia (Vera e secundária)
- Trombocitopénia (primária ou secundária)
- Anemia
- Cirrose hepática, doença de Crohn, colite ulcerosa
- Vasculites (LES, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes, doença de Behçet)
- Sarcoidose
- Fármacos (corticoterapia, epsicapron, L asparaginase)

NOTA:

. Em mulheres jovens, a TVC ocorre mais frequentemente durante o puerpério do que na gravidez; o uso de anticonceptivos orais também é uma causa importante de TVC neste grupo populacional.

. De entre as numerosas causas médicas não infecciosas de TVC, a trombofilia congénita é a mais importante, nomeadamente a resistência à proteína C activada (6 %) com mutação do factor V de Leiden (17 %) e da protrombina G20210A (12 %). Deste modo é preferível fazer o estudo da coagulação antes de iniciar a anticoagulação.

D) Idiopática (20 a 35 %)

V. Tratamento

O tratamento da TVC, que permanece controverso pelo facto da sua história natural ser tão variável, está direccionado para a doença de base, suas manifestações (cefaleias, convulsões e hipertensão intra-craniana) e para a dissolução ou contenção do trombo.

VI. Tratamento da doença de base

- TVC séptica
 - . Antibioterapia específica e imediata (Cefalosporinas de 3^a geração, Metronidazole, Meropenem, Ceftazidime, Vancomicina);
 - . Correção cirúrgica do local primário de infecção;
- Malignidades, Conectivites;

VII. Tratamento das manifestações

- anticonvulsivantes
 - . Só se convulsões (não profilaticamente), recomenda-se fenitoína:
 - 0,5 a 1 gr EV em 4 a 6 horas e depois 300 mg 8/8 h
 - . Não se conhece a duração apropriada do tratamento, devendo no entanto ser mantida durante 1 ano se convulsões precoces e lesões hemorrágicas à admissão, senão desmame progressivo após a fase aguda.
 - . Factores predisponentes: défices focais, edema ou enfartes isquémicos e/ou hemorrágicos na TC/RMN;
- Elevação da pressão intra-craniana
 - . Elevação da cabeceira a 30 °
 - . Hiperventilar de modo a manter a Paco₂ entre 30-35 mmHg
 - . Heparina;
 - . Punção lombar para remover LCR (pré-heparina) se visão afectada, seguido de rápida melhoria nas cefaleias e visão; de referir que a PL pode ser repetida se permanecer a deterioração da visão; eventualmente colocação de shunt ventrículo-peritoneal ou fenestração do nervo óptico se houver agravamento da visão;

- . Nos casos mais severos: acetazolamida ou manitol;
- . Não diminuir o aporte de líquidos (pode piorar a viscosidade sanguínea);
- . Não administrar corticóides pois pode promover o processo trombótico;
- . Se agravamento do GCS com aumento da PIC apesar das medidas anteriormente referidas, a ventriculostomia, drenagem lombar do LCR, “bypass” venoso lateral e inclusive craniotomia descompressiva poderão ser tentadas;

VIII. Tratamento da trombose

- Heparina é o agente de 1ª linha, de modo a limitar o avanço do trombo e diminuir a pressão intracápsular; é seguro na TVC mesmo na presença de enfartos hemorrágicos. Foram feitos dois estudos randomizados para aferir os riscos e benefícios de heparina: no 1º estudo com 22 doentes em que houve a comparação entre heparina endovenosa e placebo, 8 dos doentes tratados com heparina recuperaram completamente e apenas 1 no grupo placebo. Não houve mortes no grupo da heparina e verificaram-se três óbitos no grupo placebo. O 2º estudo comparou heparina de baixo peso molecular (HBPM) com placebo em 60 doentes; não houve diferenças significativas no prognóstico adverso, definido como morte ou score de índice de Barthel » 15 às 2 semanas (13 % no de HBPM e 21 % no grupo placebo). Não ocorreram AVC's hemorrágicos, recentes ou por transformação, mesmo nos 15 doentes com enfarto hemorrágico na TC inicial.

Uma meta-análise destes 2 estudos demonstrou que o tratamento com heparina está associado a uma redução do risco absoluto de 14 % na mortalidade e 15 % em morte e dependência, com diminuição do risco relativo em 70 e 56 % respectivamente. Apesar destes resultados não serem estatisticamente significativos, favorecem o tratamento com heparina endovenosa.

Assim sendo, o tratamento com heparina está recomendado em todas as formas de TVC, mesmo nos casos isolados de hipertensão intra-craniana de modo a prevenir o início dos défices neurológicos.

A duração ideal do tratamento não é conhecida, mas com o início da recuperação neurológica, pode haver a substituição da heparina por anticoagulação oral (warfarina) de modo a manter um INR (international normalized ratio) entre 2-3. De modo semelhante à trombose venosa profunda dos membros inferiores, pode-se prolongar o tratamento por 3 meses (idiopática), 3-6 meses (ACO), 6-12 meses (défice de proteína C e S), longo-prazo (défice de antitrombina III, mutação do factor V de Leiden). Se por qualquer verificar-se um agravamento clínico, deve-se retomar a heparina endovenosa e parar anticoagulação oral. Durante a gravidez apenas faz-se heparina (apesar do risco de hemorragia placentar com insuficiência placentar) visto os anticoagulantes orais serem teratogénicos.

- Actualmente a trombólise local (urocinase ou rtPA) não está recomendada como 1ª linha; pode estar indicada se agravamento clínico (sintomas e sinais neurológicos focais) apesar de anticoagulação adequada. De referir que embora com a trombólise a recanalização seja mais rápida, o risco de hemorragia é maior, especialmente se HIC presente.

VI. Prevenção (TVC previamente)

- Parar anticoncepcionais orais (método alternativo de contraceção), se associação provada entre os mesmos e TVC;
- Uma TVC prévia, mesmo que relacionada com gravidez ou puerpério, não contra-indica nova gestação, recomendando-se apenas um intervalo de tempo de cerca de 2 anos; recomenda-se anticoagulação profilática em mulheres com TVC prévia no período pós-parto;
- Risco maior de recidiva se associação a trombofilia hereditária ou adquirida;

VII. Prognóstico

- Apesar de ser melhor do que anteriormente se pensava, sendo inclusive superior ao dos AVC's , mantém-se imprevisível;
- Sobrevida de 82-90 %;
- Mortalidade de 6-10 %;
- Pior prognóstico se:
 - . Associado a malignidades ou doenças infecciosas
 - . Coma à admissão
 - . Agravamento clínico
 - . Hemorragia intra-craniana em TC-CE da admissão
 - . Idade
 - . Trombose do sistema venoso profundo
 - . Ausência de recanalização
 - . Défices focais
 - . Convulsões não controladas
 - . Aumento da pressão intra-craniana
- Risco de recidiva é «10 % no primeiro ano;

VIII. Conclusão

Apesar de terem sido dados avanços importantes na compreensão da fisiopatologia da TVC e de permanecer ainda como causa importante de morbidade e mortalidade, a melhoria no diagnóstico e terapêutica tem permitido um melhor prognóstico para a grande maioria dos doentes.

IX. Bibliografia

1. Ferro JM, Canhão P, Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis (ISCVT), *Stroke* 2004;35:664-670.
2. Mashur F, Mehraein S, Cerebral venous and sinus thrombosis, *J. Neurology*, 2004, 251: 11-23.
3. Bousser M, Cerebral venous thrombosis: diagnosis and managment, *J.Neurology*, 2000, 247: 252-258.
4. Crassard I, Cerebral venous thrombosis: State of the art, *J. Neuro-Ophthalmology*, 2004, volume 24, nº 2: 156-163.
5. Stam J, Thrombosis of the cerebral veins and sinuses *NEJM*, April 28, 2005, 352 : 1791-1798.