

A Importância da Recanalização na Trombose Venosa Intracraniana e Fatores Preditivos

The Importance of Recanalization in Intracranial Venous Thrombosis and Predictive Factors

Soraia Azevedo¹, Anabela Correia²

Resumo

Introdução: A trombose venosa intracraniana (TViC) é uma entidade rara que afeta principalmente jovens. A importância da recanalização é controversa, mas prende-se com a associação aos sintomas/sinais residuais. Este estudo tem como objetivos calcular a incidência da TViC, avaliar a importância da recanalização e definir os seus fatores preditivos.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que incluiu os doentes com TViC diagnosticada entre 2004 e 2014 no Hospital de Braga. A avaliação funcional foi baseada na escala de Rankin modificada. A recanalização foi definida pela presença de fluxo venoso em todos os vasos, mesmo que residual. Efetuou-se a análise estatística descritiva e utilizaram-se testes t *Student* (t), Mann-Whitney U (U), qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher, no modelo preditor realizou-se uma regressão logística binária. Admitiu-se significância estatística com valor de $p \leq 0,05$.

Resultados: A incidência de TViC estimou-se em 1,82 casos por 100 000 habitantes/ano. A recanalização mostrou associação com avaliação funcional aos seis (teste exato de Fisher, $p < 0,001$, $\phi c = 0,511$) e 12 meses (teste exato de Fisher, $p = 0,001$, $\phi c = 0,480$) com a incapacidade aos seis (teste exato de Fisher, $p = 0,024$, $\phi = 0,305$) e 12 meses (teste exato de Fisher, $p = 0,023$, $\phi = 0,305$) e com sintomas/sinais residuais aos 3 meses ($\chi^2(1) = 23,46$, $p < 0,001$). O modelo obtido teve como fatores preditivos a idade, hipertensão arterial, dislipidemia, alteração do estado de consciência e sintomas/sinais residuais. Este foi estatisticamente significativo ($\chi^2(5) = 37,43$, $p < 0,001$), com sensibilidade de 90,0% e especificidade de 70,8%. Os sintomas/sinais residuais de novo são os melhores preditores de não recanalização (OR = 33,33).

Discussão e Conclusão: A recanalização tem um importante papel no prognóstico, foi possível prever a sua ocorrência baseada em cinco variáveis.

Palavras-chave: Prognóstico; Resultado do Tratamento; Trombose Intracraniana; Trombose Venosa; Valor Preditivo dos Testes.

Abstract

Introduction: Cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare disease that affects mainly young people. The importance of recanalization is controversial but it is related to residual symptoms/signs. This study aims to calculate the incidence of CVT, to evaluate the importance of recanalization and to define its predictive factors.

Material and Methods: This is a retrospective observational study involving patients with CVT diagnosed between 2004 to 2014 in Braga Hospital. Functional assessment was based on the modified Rankin scale. Recanalization was defined as the presence of venous flow in all vessels, including residual. A descriptive statistical analysis was conducted and used test t *Student*(t), Mann-Whitney U(U), chi-square(χ^2) or Fisher's exact test a binary logistic regression was used for predictive model. It was recognized statistical significance $p < 0.05$.

Results: The incidence of CVT was estimated at 1.82 cases per 100 000 person-years. The recanalization was associated with the functional evaluation at 6 (Fisher's exact test, $p < 0.001$, $\phi c = 0.511$) and 12 months (Fisher's exact test, $p = 0.001$, $\phi c = 0.480$), inability to six (Fisher's exact test, $p = 0.024$, $\phi = 0.305$) and 12 months (Fisher's exact test, $p = 0.023$, $\phi = 0.305$), and the residual symptoms/signals at 3 months ($\chi^2(1) = 23.46$, $p < 0.001$, $\phi = 0.605$). The obtained regression model included the following predictive variables age, arterial hypertension, dyslipidemia, altered state of consciousness and new residual symptoms/signs. This was statistically significant ($\chi^2(5) = 37.43$, $p < 0.001$), with a sensitivity of 90.0% and specificity of 70.8%. New residual symptoms/signs is the best predictor of no recanalization (OR = 33.33).

Discussion and Conclusion: The recanalization has an important role in prognosis; it was possible to predict its occurrence based on five variables.

Keywords: Intracranial Thrombosis; Predictive Value of Tests; Prognosis; Treatment Outcome; Venous Thrombosis.

Introdução

A trombose venosa intracraniana (TViC) inclui a trombose dos seios venosos e das veias intracranianas. Classicamente, representa até 1% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC).¹ Em 2001, o estudo VENOPORT reportou uma incidência de

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

²Serviço de Imunohemoterapia, Centro Hospitalar do Nordeste, EPE, Unidade Hospitalar de Bragança, Bragança, Portugal

<http://revista.spmi.pt> - DOI: 10.24950/rspm/9/2017

0,22 por 100 000 habitantes, para Portugal.² Estudos mais recentes afirmam uma incidência superior, 1,32 por 100 000 habitantes por ano.³ Trata-se de uma doença cerebrovascular que afeta pessoas jovens (média de idades 39 anos).⁴ Há consistência entre vários estudos para vários fatores predisponentes.⁵ Segundo o *International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis* (ISCVT) baseando-se na escala de Rankin modificada (mRS), a mortalidade atinge os 8,3% e 12,6% dos doentes ficam com sequelas.⁶ É, por isto, fundamental estudar os fatores que podem prever o mau prognóstico com a finalidade de intervir precocemente, para diminuir a mortalidade e as sequelas. Muitos estudos procuram prever o mau prognóstico, tendo já sido encontrada associação para o género masculino, idade superior a 37 anos, coma, síndrome focal na apresentação clínica, alterações do estado de consciência, hemorragia intracraniana na admissão, trombose do sistema venoso profundo, infeção do SNC e cancro.^{7,8} O ISCVT definiu uma escala de risco para prever o prognóstico dos doentes com TViC, tendo em consideração os seguintes fatores: cancro, trombose do sistema venoso profundo, alteração do estado de consciência, género masculino, hemorragia intracraniana. No entanto, esta escala apresentou uma especificidade baixa (13,6%), apesar de sensibilidade de 96,1%.⁹ Outro fator que é intuitivo avaliar, no prognóstico destes doentes, é a recanalização após trombose. A recanalização dos vasos trombosados ocorre em 40,0% a 90,0% dos casos, principalmente nos primeiros 4 meses.^{10,11} A American Heart Association /American Stroke Association (AHA/ASA), afirma que a venografia por tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância magnética (RM) de seguimento deve ser efetuado entre os 3 e os 6 meses para avaliação da recanalização.⁵ A correlação entre a recanalização e o prognóstico clínico é controversa. Há estudos que demonstram não haver diferenças no prognóstico dos doentes com recanalização completa ou parcial, mas destes para os doentes em que não há recanalização já existem diferenças significativas, nomeadamente a nível de cefaleias residuais e défices neurológicos focais persistentes.^{12,13} Tendo este pressuposto, será fundamental avaliar os fatores que podem prever a recanalização. Em contrapartida, outros estudos não encontraram os mesmos resultados.¹¹

Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. O protocolo de investigação foi aprovado pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde da Universidade do Minho e pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga. Este estudo inclui todos os pacientes diagnosticados com TViC no HB entre 2004 e 2014. Incluímos os doentes diagnosticados pela Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão e revimos individualmente todos os processos da consulta de doenças cerebrovasculares, nos últimos 4 anos. Para o cálculo da incidência de TViC consideramos, destes doentes, os que estão incluídos na área de influência direta do HB: 274 769 habitantes.¹⁴ Excluimos os doentes com idade inferior a 15 anos, por ser a partir desta idade que os fatores de risco e apresenta-

ção clínica são semelhantes aos adultos.^{15,16}

AVALIAÇÃO NEURORRADIOLÓGICA

Incluímos os doentes com diagnóstico confirmado imagiologicamente por TC com contraste ou venografia por TC, ou RM. Por apenas 34 doentes possuírem exame imagiológico de controlo entre os três e os seis meses, foi criada uma nova variável, recanalização cumulativa, que engloba o último exame de controlo efetuado até aos 12 meses. A divisão clássica da recanalização é efetuada em três categorias: 1- não recanalização, em que todos os vasos trombosados não recanalizaram, 2- recanalização parcial, em que pelo menos um vaso recanalizou parcialmente e 3- recanalização completa, em que todos os leitos venosos previamente trombosados têm critérios de recanalização completa.¹¹ Como é clínica e biologicamente intuitivo, o grupo de recanalização parcial será muito heterogéneo, pelo que criamos uma nova variável, em que verificamos se todos os leitos venosos recanalizaram, mesmo que parcialmente. Ou seja, se há ou não fluxo em todos os vasos afetados.

FATORES DE RISCO PARA TViC

A avaliação laboratorial das condições pró-trombóticas, congénitas e/ou adquiridas, é feita no internamento. Inclui a pesquisa de anticorpos anti-ds-DNA, anti-cardiolipina e anti-fosfolípidos, anticorpos anti nucleares (ANA), anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), anti-glicoproteína, inibidor tipo lupus e hemograma com contagem de plaquetas, bem como as mutações nos genes do fator V, da protrombina e do metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR).¹⁷⁻²⁰ A quantificação da proteína S, proteína C, anti-trombina III e de homocisteína é efetuada após a suspensão da hipocoagulação, atendendo que os valores podem estar afetados na fase aguda.^{17,21} Outras causas de TViC são a gravidez e puerpério, anticonceivos orais (ACO) e outros fármacos (terapia hormonal, danazol, lítio, vitamina A, citostáticos, imunoglobulina intravenosa e, recentemente, o anel vaginal), cancro, infeções parameningeas, precipitantes mecânicos (traumatismos cranioencefálicos (TCE), malformações arteriovenosas (MAV), cateterismo seios petrosos, deformidades cranianas), doenças hematológicas, autoimunes e sistémicas.^{5,17,22-25} A gravidez, puerpério e ACO apenas foram considerados no subgrupo de mulheres em idade fértil (< 55 anos).²⁶

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Dividimos a apresentação clínica em três síndromes neurológicas principais: síndrome focal, subdividido em défices neurológicos focais e crises epiléticas, síndrome de hipertensão intracraniana (HIC) isolada, encefalopatia e outras apresentações.²⁷ Pela sua importância clínica avaliamos a apresentação de cefaleia isolada. Avaliamos o nível de consciência pela escala de coma de Glasgow (ECG), sendo categorizada como: alteração severa: ECG ≤ 8, alteração moderada: 9-12, alteração ligeira: 13-14 e estado alerta: 15.²⁸ Agrupamos o tempo desde o início dos sintomas até ao diagnóstico em: agudo (< 48 horas), subagudo (de 48 horas a 30 dias) e crónico (> 30 dias).⁵

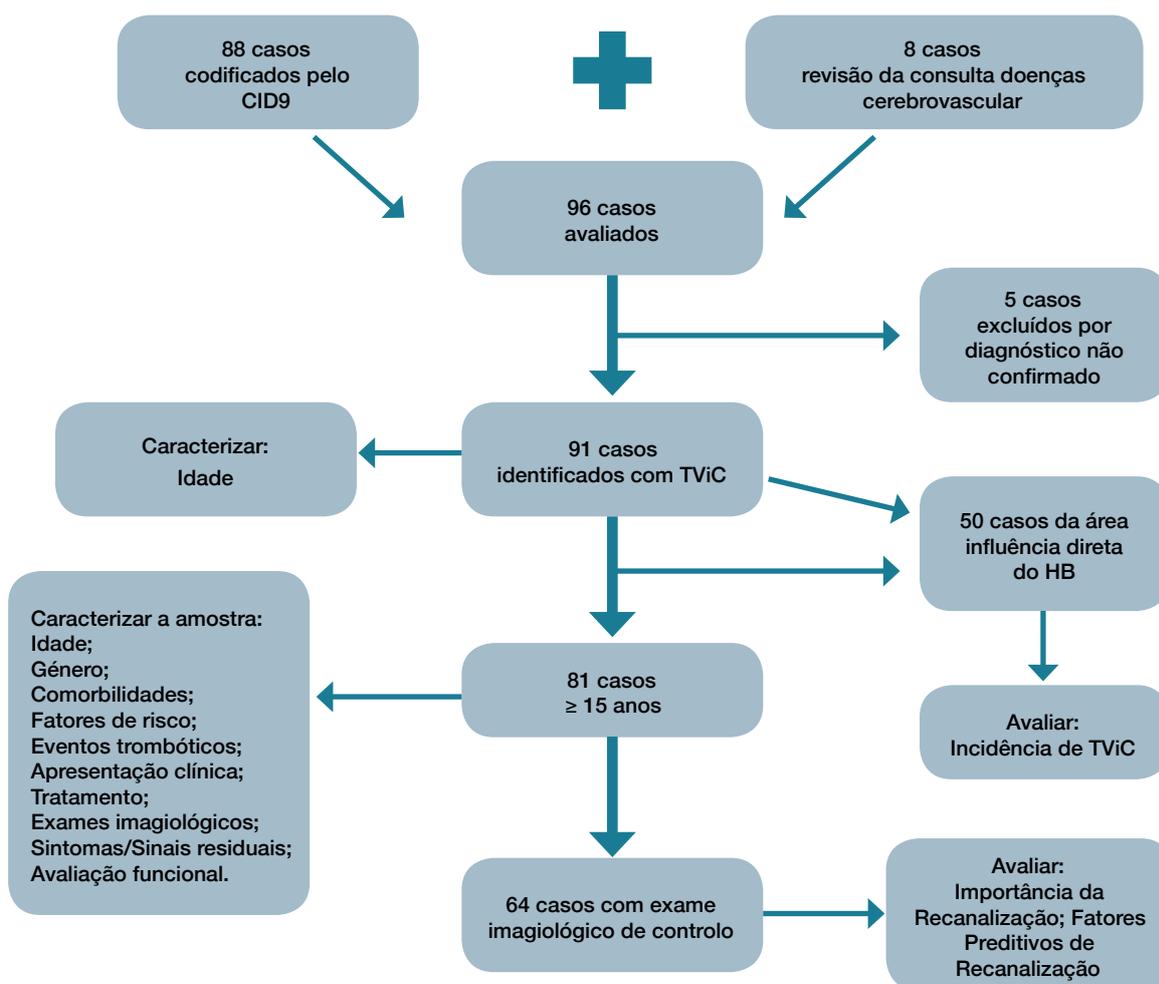


Figura 1: Fluxograma de distribuição dos doentes com diagnóstico de TViC

AValiação Funcional e Sintomas/Sinais Residuais

A avaliação funcional foi efetuada aos seis e aos 12 meses pela mRS, à semelhança de outros estudos. Categorizamos em ausência de incapacidade (mRS = 0 ou 1) e incapacidade (mRS = 2 a 6).^{6,7} A avaliação de sintomas/sinais residuais que surgiram com a TViC foi efetuada aos 3 meses.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Efetuamos a análise estatística no *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*® versão 22. A análise estatística descritiva foi efetuada pela avaliação das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e ainda pelo cálculo da média, mediana e desvio padrão nas variáveis contínuas.

Foi realizado o estudo da normalidade de distribuição das variáveis contínuas pelo teste Kolmogorov-Smirnov (KS) se o número de casos fosse superior a 50 e pelo teste Shapiro-Wilk (SW) se o número de casos fosse inferior. Na comparação de médias entre grupos, para variáveis com distribuição normal, foi aplicado o teste *t Student* (t). Naquelas em que não se verificou uma distribuição normal e para as variáveis independentes ordinais com mais do que três categorias aplicou-se o teste Mann-Whitney U (U), caso a variável independente fosse

binária, e o teste Kruskal-wallis H, caso tivesse mais de duas categorias. Para avaliação da relação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2), e quando os seus pressupostos não foram assegurados foi utilizado o teste exato de Fisher. As variáveis com associação com o outcome demonstrada pelos testes anteriores foram avaliadas quanto à multicolinearidade, pelo *tolerance* e *variance inflation factor* (VIF). Depois de excluídas as variáveis com elevada colinearidade foi efetuada uma regressão logística binária para avaliar o modelo preditivo de recanalização. Foi tido em consideração que no modelo de regressão logística devem estar presentes 10 eventos por cada variável colocada. Em seguida, efetuou-se a curva *receiver operating characteristic* (ROC) para avaliar o melhor ponto de corte do modelo, permitindo recalculer a sensibilidade e especificidade. O valor de significância estatística para todos os testes foi definido como 2-sided $p < 0,050$. Classificaram-se as magnitudes de efeito (r , ϕ , ϕ_c , d , η^2) segundo os critérios de Cohen.

Resultados

CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Estimamos a incidência de TViC em 1,82 por 100 000 habitantes por ano (IC 95%: 0,76 - 4,37). A idade dos 91 casos identificados

Tabela 1: Caracterização dos fatores de risco, da apresentação clínica na TViC e avaliação do exame imagiológico inicial

Fatores de risco (n (%))	
Quantificação dos fatores de risco	
Sem fatores de risco	8 (9,9%)
Um fator de risco	36 (44,4%)
Dois ou mais fatores de risco	37 (45,7%)
Identificação dos fatores de risco	
Contraceptivos orais*	40 (76,9%)
Alterações da coagulação genéticas	21 (31,8%)
Heterozigotia composta MTHFR C677T/A1298C	6
Heterozigotia protrombina G20210A	5
Homozigotia MTHFR C677T	4
Homozigotia MTHFR A1298C	4
Heterozigotia fator V de Leiden	3
Hiperhomocisteinemia (genética ou adquirida)	1
Doença sistémica	10 (12,3%)
Patologia tiroideia	6
Doença de Crohn	2
Nefropatia	1
Psoríase	1
Precipitante mecânico	8 (9,9%)
Infeção parameningea	8 (9,9%)
Cancro	6 (7,4%)
Doença hematológica	6 (7,4%)
Doença autoimune	6 (7,4%)
Síndrome antifosfolípido	2
Doença de Behçet	2
Lupus eritematoso sistémico	1
Esclerodermia sistémica	1
Outros fármacos (Terapia hormonal, danazol, citostáticos, anel vaginal)	4 (4,9%)
Gravidez e puerpério (percentagem para mulheres em idade fértil)	3 (5,8%)
Infeção do SNS	2 (2,5%)
Apresentação clínica (n (%))	
Síndrome focal:	44 (54,3%)
Défices neurológicos focais	30 (37,0%)
Crises epiléticas	29 (35,8%)
Síndrome de HIC isolada	16 (19,8%)
Cefaleia isolada	20 (24,7%)
Encefalopatia	17 (21,0%)
Síndrome seio cavernoso	1 (1,2%)
Alteração do estado de consciência	
Sem alteração	58 (71,6%)
Alteração ligeira	12 (14,8%)
Alteração moderada	6 (7,4%)
Alteração severa	5 (6,2%)
Modo de apresentação	
Agudo (< 2 dias)	22 (27,2%)
Subagudo (2 a 30 dias)	52 (64,2%)
Crónico (> 30 dias)	7 (8,6%)
Imagiologia (n (%))	
Hemorragia	39 (48,1%)
Enfarte	38 (38,3%)
Sem hemorragia nem enfarte	35 (43,2%)

Envolvimento venoso	
Dois ou mais leitos venosos envolvidos	64 (79,0%)
Seio transversal	63 (77,8%)
Seio sagital superior	47 (58,0%)
Seio sigmoide	29 (35,8%)
Veias corticais	21 (25,9%)
Veia jugular interna	17 (21,0%)
Seio reto	12 (14,2%)
Sistema venoso profundo	8 (9,9%)
Lateralidade	
Direita	34 (42,0%)
Esquerda	32 (39,5%)
Bilateral	12 (14,8%)
Central	3 (3,7%)

Tabela 2: Caracterização do tratamento efetuado na TViC

Tratamento (n (%))	
Tratamento de fase aguda	
Heparina não fracionada	76 (93,8%)
T. endovascular local químico e mecânico	3 (3,7%)
Craniectomia	2 (2,5%)
Tratamento a longo prazo	
Duração da hipocoagulação	
< 3 meses*	1 (1,8%)
3 a 6 meses	12 (18,2%)
7 a 12 meses	8 (12,1%)
13 a 24 meses	19 (27,3%)
25 a 36 meses	9 (13,6%)
36 a 48 meses	4 (6,1%)
Crônica	14 (21,2%)
Medições de INR no intervalo terapêutico	
0% a 25%	0 (0,0%)
26% a 50%	9 (24,3%)
51% a 75%	19 (51,4%)
76% a 100%	9 (24,3%)
* Suspendeu a hipocoagulação por uma hemorragia espontânea grave	

variou de 0 a 81 anos ($M = 36,5$, $SD = 18,6$) e apresentou uma distribuição normal ($D = 0,979$; $p = 0,148$). Dos 81 casos com idade ≥ 15 anos, a média de idade foi 40,7 anos ($SD = 15,1$), 58 (71,6%) casos eram do sexo feminino e 23 (28,4%) do sexo masculino. O teste t de *Student* indicou que não existiram diferenças significativas da idade de diagnóstico entre o género masculino ($M = 45,2$, $SD = 16,5$) e o feminino ($M = 38,9$, $SD = 14,3$), $t(79) = 1,72$, $p = 0,090$, $d = 0,41$).

Caracterizamos a amostra quanto à presença de fatores de risco para TViC, à apresentação clínica e avaliação do exame imagiológico de diagnóstico (Tabela 1). A presença de cefaleias foi referida em 66 casos (81,5%) na apresentação clínica.

Tabela 3: Caracterização dos sintomas/sinais residuais aos 3 meses após a TViC e avaliação funcional pela mRS aos 6 e 12 meses após a TViC

Sintomas/sinais residuais (n (%))	
Sintomas/sinais residuais de novo aos 3 meses	
Sem sintomas/sinais	37 (53,6%)
Com sintomas/sinais	32 (46,4%)
Identificação dos sintomas/sinais residuais de novo	
Sem sintomas/sinais	37 (53,6%)
Cefaleias	18 (26,1%)
Défices neurológicos focais	9 (13,0%)
Cefaleias e epilepsia	1 (1,4%)
Défices neurológicos focais e epilepsia	1 (1,4%)
Défice de atenção	1 (1,4%)
Zumbidos	1 (1,4%)
Demência	1 (1,4%)
Avaliação funcional (n (%))	
Aos 6 meses	
Sem sintomas (mRS 0)	27 (37,5%)
Nenhuma incapacidade significativa (mRS 1)	36 (50,0%)
Leve incapacidade (mRS 2)	4 (5,6%)
Incapacidade moderada (mRS 3)	2 (2,8%)
Incapacidade moderadamente grave (mRS 4)	0 (0,0%)
Incapacidade grave (mRS 5)	0 (0,0%)
Óbito (mRS 6)	3 (4,1%)
Sem incapacidade	63 (87,5%)
Com incapacidade ou mortos	9 (12,5%)
Aos 12 meses	
Sem sintomas (mRS 0)	25 (37,9%)
Nenhuma incapacidade significativa (mRS 1)	35 (53,0%)
Leve incapacidade (mRS 2)	4 (6,1%)
Incapacidade moderada (mRS 3)	2 (3,0%)
Incapacidade moderadamente grave (mRS 4)	0 (0,0%)
Incapacidade grave (mRS 5)	0 (0,0%)
Óbito (mRS 6)	0 (0,0%)
Sem incapacidade	60 (90,9%)
Com incapacidade ou mortos	6 (9,1%)

Tabela 4: Associação entre a recanalização de todos os leitos venosos com sintomas/sinais residuais de novo aos 3 meses e com a avaliação funcional aos 6 e 12 meses

Recanalização de todos os leitos venosos			Teste estatístico	
		Não	Sim	
Avaliação Funcional (6 meses) *	mRS 0	8,3%	55,0%	Teste exato de Fisher, $p < 0,001$, $\phi_c = 0,511$ $U = 221$, $p < 0,001$, $r = 0,503$
	mRS 1	70,8%	42,5%	
	mRS 2	12,5%	2,5%	
	mRS 3	8,3%	0,0%	
Incapacidade (6 meses)	Não	79,2%	97,5%	Teste exato de Fisher, $p = 0,24$, $\phi = 0,305$
	Sim	20,8%	2,5%	
Avaliação Funcional (12 meses) *	mRS 0	9,1%	53,8%	Teste exato de Fisher, $p = 0,001$, $\phi_c = 0,480$ $U = 210$, $p < 0,001$, $r = 0,493$
	mRS 1	72,78%	43,6%	
	mRS 2	13,6%	2,6%	
	mRS 3	4,5%	0,0%	
Incapacidade (12 meses)	Não	78,3%	97,4%	Teste exato de Fisher, $p = 0,023$, $\phi = 0,305$
	Sim	21,7%	2,6%	
Sintomas/Sinais Residuais de Novo	Não	12,5%	75,0%	$\chi^2 (1) = 23,46$, $p < 0,001$, $\phi = 0,605$
	Sim	87,5%	25,0%	

*Sem casos nas categorias 4 e 5 da mRS, não é possível avaliar a recanalização na categoria 6.
Células com valores de resíduos ajustados estandardizados significativos $> 1,96$ ou $< -1,96$, apresentam-se sublinhados.

O tempo desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico não se apresentou normalmente distribuído, variou de 0 a 60 dias, com mediana de 5,0 dias. A nível dos eventos trombóticos prévios, 11,1% dos casos tiveram outros eventos.

Caracterizamos o tratamento (Tabela 2). Após o tratamento de fase aguda, iniciou-se a hipocoagulação oral com varfarina. Dos 81 casos diagnosticados, 37 fizeram o controlo do INR no HB. O tempo de hipocoagulação oral, com mediana de 17 meses, variou de um a 108 meses. A percentagem de medidas de INR dentro do intervalo terapêutico variou de 27,3% a 100% ($M = 60,9$, $SD = 18,0$) e apresentou-se normalmente distribuída ($D = 0,977$; $p = 0,269$).

Avaliámos a presença de sintomas/sinais de novo três meses após a TViC e a avaliação funcional aos seis e 12 meses (Tabela 3). Dos 81 casos diagnosticados, 72 (88,9%) tiveram avaliação funcional aos seis meses e 65 (80,2%) aos 12 meses após o diagnóstico de TViC. A mortalidade reportada verificou-se na fase aguda.

IMPORTÂNCIA DA RECANALIZAÇÃO

Dos 64 casos que possuem exame imagiológico de controlo, oito casos (12,5%) não obtiveram recanalização, 37 casos (57,8%) obtiveram recanalização parcial e 19 (29,7%) obtiveram recanalização completa. Para avaliar a importância da recanalização efetuámos a análise da associa-

ção entre a presença de sintomas/sinais residuais de novo aos três meses e da avaliação funcional, aos seis e aos 12 meses com a recanalização (Tabela 4). O teste Kruskal-Wallis H demonstrou haver diferenças significativas na avaliação funcional tanto aos seis como aos 12 meses, dependentes da recanalização. Pelo teste qui-quadrado (χ^2) (com ou sem a correção de Fisher) verificamos que a avaliação funcional, tanto aos seis como aos 12 meses só apresenta diferenças significativas entre a não recanalização e a recanalização completa. A avaliação da incapacidade não demonstrou associação com a recanalização tanto aos seis como aos 12 meses. No entanto, verificou-se haver associação entre algumas categorias da avaliação funcional e presença de sintomas/sinais residuais de novo com a não recanalização e com a recanalização completa. Apesar disto, não houve associação da recanalização parcial com nenhuma das variáveis, nem diferenças significativas da mRS, comparando com a não recanalização e com recanalização completa. O facto da recanalização parcial não estar associada com nenhuma das variáveis avaliadas nem mostrar diferenças significativas das outras categorias, pode dever-se à grande heterogeneidade de casos incluídos neste grupo. Assim, verificamos a associação da recanalização de todos os seios venosos e veias, mesmo que parcialmente, com essas variáveis (Tabela 4). Houve recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente em 62,5% dos casos.

Tabela 5: Modelo de regressão logística para a recanalização de todos os leitos venosos

	B	SE	Wald	<i>p</i>	OR	Intervalo de Confiança de 95% para OR	
						Inferior	Superior
Idade	0,010	0,028	0,13	0,716	1,010	0,957	1,067
Hipertensão arterial	-1,861	1,247	2,23	0,136	0,156	0,013	1,793
Dislipidemia	-1,340	0,968	1,91	0,167	0,262	0,039	1,748
Alt. estado de consciência	-1,504	0,937	2,58	0,108	0,222	0,035	1,394
Sintomas/sinais residuais de novo	-3,516	0,943	13,91	<0,001	0,030	0,005	0,189
Constante	3,298	1,259	6,87	0,009	27,061		

<p>Valor de corte: 0,500; R^2 de Nagelkerke = 0,604 R^2 de Cox & Snell = 0,443 Hosmer and Lemeshow test, $p = 0,114$</p> <p>Área sob a curva: 0,903, $p < 0,001$. Valor de corte obtido: 0,492.</p>	
--	--

	Ponto de corte: 0,500	Ponto de corte: 0,492
Sensibilidade	87,5%	90,0%
Especificidade	70,8%	70,8%
Taxa de classificação correta	81,3%	82,8%
Valor preditivo positivo	83,3%	83,7%
Valor preditivo negativo	77,3%	81,0%

A recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente, demonstrou uma associação com a avaliação funcional aos seis e 12 meses e com os sintomas/sinais residuais de novo aos três meses, com uma dimensão

de efeito elevada. A associação com a avaliação funcional foi provada nas categorias de mRS 0 e 1, onde se encontram a grande maioria dos doentes (> 90,0%). Além disso, também verificamos associação entre a incapacidade e a

recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente, tanto para os seis como para os 12 meses, com uma moderada dimensão de efeito.

FATORES PREDITIVOS DE RECANALIZAÇÃO

Por termos verificado uma moderada/forte associação com a avaliação funcional, a incapacidade e a presença de sintomas/sinais, foi definida a variável recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente, para o *outcome*. Inicialmente avaliámos a associação entre os potenciais preditivos e a recanalização.

Verificamos associação entre a recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente com: idade ($U = 271, p < 0,001, r = 0,363$), duas ou mais comorbilidades ($X^2(1) = 5,54, p = 0,031, \phi = 0,294$), hipertensão arterial (teste exato de Fisher(1) = 6,923, $p = 0,014, \phi = 0,331$), dislipidemia ($X^2(1) = 5,69, p = 0,035, \phi = 0,298$), encefalopatia como apresentação clínica (teste exato de Fisher(1) = 5,277, $p = 0,043, \phi = 0,289$), alteração do estado de consciência ($X^2(1) = 7,11, p = 0,013, \phi = 0,333$), com magnitude de efeito moderada e sintomas/sinais residuais de novo ($X^2(1) = 23,46, p < 0,001, \phi = 0,605$), com forte magnitude de efeito.

É clinicamente evidente a possível existência de multicolinearidade, uma vez que as alterações do estado de consciência são incluídas na encefalopatia e a hipertensão arterial e dislipidemia são comorbilidades. Avaliamos a multicolinearidade e removemos as duas variáveis com maior multicolinearidade: duas ou mais comorbilidades (*tolerance*: 0,46 VIF: 2,20 e encefalopatia (*tolerance*: 0,22 VIF:4,48)), de seguida procedeu-se à realização do modelo de regressão logística (Tabela 5).

O modelo obtido foi estatisticamente significativo ($X^2(5) = 37,43, p < 0,001$).

De seguida calculámos o *odds ratio* (OR) das variáveis que mostraram associação com a recanalização de todos os leitos venosos, isoladamente e ajustadas às outras variáveis. Tendo em consideração as outras variáveis associadas, apenas a variável sintomas/sinais residuais de novo manteve uma contribuição estatisticamente significativa, sendo o melhor preditivo de não recanalização (OR = 33,3) (cf. Tabela 5).

Discussão

Estimamos a incidência de TViC em 1,82 casos por 100 000 habitantes, superior às previamente identificadas.^{2,3}

As comorbilidades mais frequentes foram obesidade/excesso de peso, dislipidemia, hipertensão arterial, patologia psiquiátrica, consumo excessivo de álcool e diabetes *mellitus*. A prevalência de comorbilidades reportada foi menor do que a identificada no nosso país, o que será devido a muitos dos casos identificados serem jovens.³⁰⁻³⁵ Em

9,9% não foram identificados fatores de risco (ligeiramente inferior ao ISCVT) e em 45,7% foram identificados dois ou mais fatores de risco (ligeiramente superior).⁶ Identificamos uma maior percentagem, de mulheres em idade fértil a fazer ACO, 76,9% para 54,3% e de doença sistémica 12,3% para 4,2%, principalmente à custa de patologia tiroideia. Demonstramos uma menor prevalência de doenças hematológicas, de gravidez e puerpério. A percentagem dos restantes fatores de risco foi semelhante.⁶ Não verificámos uma predisposição aumentada da amostra à trombose, uma vez que 11,1% dos casos tiveram outros eventos trombóticos prévios, semelhante ao obtido noutros estudos.¹³ Assim, a maior incidência de TViC verificada, poderá ter como possíveis contribuintes os fatores de risco maior uso de ACO e maior percentagem de doenças sistémicas. Outro facto a ressaltar é a identificação de mais trombozes de veias corticais, que pode sugerir uma maior identificação de TViC.

A presença de cefaleias foi referida em 81,5% dos casos na apresentação clínica, percentagem ligeiramente inferior à do ISCVT (88,8%). Cefaleia isolada esteve presente em 24,7% dos doentes, ligeiramente superior ao referido noutros estudos (18,0% a 23,0%).^{14,37} A apresentação clínica de síndrome focal, tanto crises epiléticas como défices neurológicos focais e síndrome de HIC isolada, apresentou resultados semelhantes.³⁷ A alteração severa do estado de consciência foi ligeiramente superior (6,2% vs 5,2%), no entanto a alteração moderada é bastante inferior, 7,4% para 13,9%.⁶

A mediana de tempo desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico foi 5,0 dias, dois dias inferior ao verificado no ISCVT.⁶

Verificamos uma maior percentagem de casos com hemorragia (48,1%) e uma menor percentagem de casos com enfarte venoso (38,3%) do que descrito (39,6% e 46,5%, respetivamente).⁶ A nível dos seios venosos ou veias ocluídos, o envolvimento é semelhante ao descrito, excetuando um maior envolvimento das veias corticais (25,9%) e da veia jugular (21,0%), comparando com 17,1% e 11,9% respetivamente no ISCVT.⁶

O tratamento de fase aguda segue as recomendações internacionais, o tratamento antitrombótico de eleição foi a heparina não fracionada.^{5,27} A mediana da duração da hipocoagulação foi 17,0 meses, mais do dobro da referida no ISCVT (7,7 meses).⁵ Em média, 60,9% das medições de INR encontravam-se no intervalo terapêutico, semelhante ao demonstrado em meta-análise para tromboembolismo venoso.³⁸

Avaliamos a presença de sintomas/sinais residuais aos três meses após a TViC, enquanto na maioria dos estudos avaliaram a sintomatologia aos seis meses. Apesar disto, a prevalência de cefaleias mostrou-se semelhante.

Neste estudo, os segundos sintomas/sinais residuais mais frequentes foram os défices neurológicos focais (13,0%), muito mais comuns do que em outros estudos, mas a epilepsia foi menos prevalente.¹³

A mortalidade aos 30 dias foi semelhante à verificada no ISCVT.⁶ No entanto, não se verificou nenhum óbito após a fase aguda. Na avaliação funcional verificamos uma maior percentagem de casos em mRS 1 (50,0%) do que a encontrada no ISCVT (32,0%). Todas as outras categorias tiveram menos casos neste estudo.⁶ Não se verificando nenhum caso de doentes nas categorias mRS 4 e 5. A avaliação da incapacidade demonstrou que aos seis meses 87,5% dos doentes encontram-se sem incapacidade, resultados superiores aos do ISCVT (78,1%).⁶ A avaliação funcional aos 12 meses mostrou-se semelhante à avaliação funcional aos seis meses, excetuando que, neste período de tempo, não ocorreram óbitos.

Dos casos com exame imagiológico de controlo, 12,5% não obtiveram recanalização, 57,8% obtiveram recanalização parcial e 29,7% obtiveram recanalização completa. Neste estudo, há uma maior percentagem de recanalização parcial e menor percentagem de não recanalização e de recanalização completa comparando com outros.^{13,36} Verificamos a importância da recanalização pela sua associação com a presença de sintomas/sinais residuais de novo aos três meses e com a avaliação funcional, aos seis e aos 12 meses. Verificamos associação, com uma dimensão de efeito elevada, da recanalização completa e da não recanalização com a presença de sintomas/sinais residuais, tal como verificado noutros estudos.^{11,13} A associação da recanalização completa e da não recanalização com a avaliação funcional foi moderada, tanto para os seis como para os 12 meses; não verificamos associação da recanalização com a incapacidade, o que está de acordo com outros estudos.^{6,13} Não verificamos associação da recanalização parcial com a avaliação funcional, incluindo a incapacidade, nem com os sintomas/sinais residuais. Este facto pode dever-se à grande heterogeneidade de casos incluídos neste grupo. Uma vez que são categorizados como recanalização parcial todos os casos em que pelo menos um leito venoso recanalizou parcialmente. Mas, biológica e clinicamente, é intuitivo que a manutenção de um leito venoso completamente ocluído seja diferente de estarem todos os leitos venosos com um fluxo sanguíneo parcial. Assim, criamos uma variável que avalia a recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente. Foi testada a sua associação com a presença de sintomas/sinais residuais de novo aos três meses e a avaliação funcional, incluindo a incapacidade, aos seis e aos 12 meses. Esta variável mostrou uma associação, com uma forte dimensão de efeito, com a avaliação funcional aos 6 e aos 12 meses, nas categorias mais baixas (mRS 0 e 1). Para

além disso, demonstrou uma associação de moderada dimensão de efeito com a incapacidade. A maior dimensão de efeito verificou-se para a presença de sintomas/sinais residuais aos três meses. Assim, demonstramos a importância da recanalização no prognóstico dos doentes.

Avaliámos os fatores preditivos de recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente, por ser biológica e clinicamente evidente a sua importância e assim comparamos dois grupos semelhantes em número de indivíduos, o que torna superior o poder estatístico dos testes utilizados. Para além disto, esta variável mostrou uma associação mais forte, comparativamente com a recanalização dividida em três categorias, tanto com a avaliação funcional, incluindo incapacidade, como com a presença de sintomas/sinais residuais de novo.

Dos potenciais fatores preditivos, demonstrou-se associação entre a recanalização e a idade, a presença de duas ou mais comorbilidades, a hipertensão arterial, a dislipidemia, a encefalopatia como apresentação clínica, alteração do estado de consciência e sintomas/sinais residuais de novo aos três meses. A avaliação da associação de possíveis fatores preditivos de recanalização na literatura é baseada, principalmente, na divisão da recanalização em três categorias. Em alguns estudos encontra-se associação de menor recanalização com a idade, o género masculino e a ausência de fatores de risco conhecidos.¹³ A não associação do género masculino e da ausência de fatores de risco, neste estudo, pode dever-se ao baixo número de casos. Apesar da dislipidemia e a hipertensão arterial serem fatores de risco reconhecidos para a trombose arterial, alguns estudos recentes indicam que possam ter um importante papel na trombose venosa.^{39,40}

O modelo elaborado demonstrou ser estatisticamente significativo, permitindo classificar corretamente a recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente até aos 12 meses em 82,8% dos casos (sensibilidade de 90,0% e especificidade de 70,8%). A utilização de apenas cinco variáveis permite explicar 60,4% da variação da recanalização. Quando o OR foi ajustado para as outras variáveis, apenas a variável sintomas/sinais residuais de novo se manteve significativa, sendo que casos com sintomas/sinais residuais de novo aos três meses têm 33,3 vezes mais probabilidade de não obter recanalização. Um estudo refere que apenas a idade mantém associação significativa com a recanalização quando ajustada para o sexo e número de fatores de risco identificados.¹³ O facto de neste estudo a idade não ser um fator significativo pode dever-se à avaliação das comorbilidades que não foram avaliadas noutros estudos.

Conclusão

A incidência de TViC pode ser superior ao que se estimava

inicialmente, o que torna esta temática ainda mais relevante.

Demonstramos a importância clínica da recanalização pela associação significativa da recanalização de todos os leitos venosos, mesmo que parcialmente, até aos 12 meses, com a presença de sintomas/sinais residuais aos três meses e com a avaliação funcional, incluindo a incapacidade, aos seis e aos 12 meses.

A recanalização está associada com a idade, a presença de duas ou mais comorbilidades, a hipertensão arterial, a dislipidemia, a encefalopatia como apresentação clínica, a alteração do estado de consciência e a presença de sintomas/sinais residuais aos três meses. Pelo modelo de regressão desenhado, verificamos que a presença de sintomas/sinais residuais de novo aos três meses é o melhor preditivo de não recanalização. Este estudo demonstra que comorbilidades, tipicamente associadas a trombozes arteriais e que não são comumente estudadas nestes doentes, podem ter um importante papel na recanalização.

Deverão ser realizados estudos de maiores dimensões para validar o modelo de preditivos de recanalização apresentado. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Correspondência: Soraia Azevedo - soraiaazvd@gmail.com
Serviço de Medicina Interna,
Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal
Estrada de Santa Luzia, 4904-858 VIANA DO CASTELO

Recebido: 20/01/2017
Aceite: 30/04/2017

REFERÊNCIAS

1. Bousser M G, Ferro J M. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*.2007; 6:162-70.
2. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (Venoport). Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:177-82.
3. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43:3375-7.
4. Agnelli G, Verso M. Epidemiology of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008;23:16-22.
5. 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.
6. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664-70.

7. Korathanakhun P, Sathirapanya P, Geater SL, Petpichetchian W. Predictors of hospital outcome in patients with cerebral venous thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:2725-9.
8. Masuhr F, Mehraein S, Einhäupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol*. 2004;251:11-23.
9. 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.
10. Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:459-61.
11. Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, Gerriets T, Röttger C, Siekmann R, Kaps M. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2004; 35:544-7.
12. Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome--a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol*. 2002;249:1123-4.
13. Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 2010;292:11-5.
14. Relatório Anual Acesso a Cuidados de Saúde. Braga: Hospital de Braga;2012.
15. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128:477-89.
16. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*. 2011;154:196-207.
17. Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S108-12.
18. Simsek E, Yesilyurt A, Pinarlı F, Eyerçi N, Ulus AT. Combined genetic mutations have remarkable effect on deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism occurrence. *Gene*. 2014;536:171-6.
19. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005;3:292-9.
20. Shah JH, Salagre KD, Sahay RN, Anand A. Heterozygous MTHFR A1298C Mutation causing Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *J Assoc Physicians India*. 2016;64:76-7.
21. Gori AM, Corsi AM, Fedi S, Gazzini A, Sofi F, Bartali B, et al. A proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:335-41.
22. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112:19-27.
23. Kolacki C, Rocco V. The combined vaginal contraceptive ring, nuva-ring, and cerebral venous sinus thrombosis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2012;42:413-6.
24. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:279-95.
25. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic sclerosis: a general population-based study. *Arthritis Care Res*. 2016;68:246-53.
26. Direcção Geral da Saúde. Saúde reprodutiva e planeamento familiar. Lisboa: DGS; 2008.
27. Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:523.
28. Longmore M, Davidson E, Foulkes A, Mafi A. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 8th ed. Oxford: Oxford University Press;2010.
29. Shapiro S, Wilk MB. An analysis of variance test for normality. *Biometrika*. 1965;52:591-611.
30. Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas. Programa Nacional de Combate à Obesidade. Lisboa: DGS; 2005.
31. Perdigão C, Duarte JS, Santos A. Prevalência e caracterização da hipercolesterolemia em Portugal: Estudo HIPOCRATES. *Rev Factores Risco*. 2010; 17:12-9.
32. Caldas de Almeida JM, Xavier M ., Estudo epidemiológico nacional de saúde mental, 1º relatório. Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa; 2013.
33. Mello M L, Barrias JC, Breda JJ. Álcool e Problemas Ligados ao Álcool em Portugal. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde;2001.
34. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2012– Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: SPD;2013.
35. Perdigão C, Duarte JS, Rocha E, Santos A. Prevalência e caracterização da hipertensão arterial em Portugal. implicações numa estratégia de prevenção: uma análise do estudo AMALIA. *Rev Factores Risco*.2009;13:14-22.

36. Rodrigues P M. Doença Trombótica das Veias e Seios Venosos Cerebrais. [Dissertação de Doutoramento]. Lisboa: Universidade de Lisboa;2009.
37. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1084-7.
38. Mearns ES, Kohn CG, Song JS, Hawthorne J, Meng J, White CM, et al. Meta-analysis to assess the quality of international normalized ratio control and associated outcomes in venous thromboembolism patients. *Thromb Res*. 2014;134:310-9.
39. Lassila R, Jula A, Pitkääniemi J, Haukka J. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e005862.
40. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*. 2014;2014:724780.