

# O papel da insuficiência venosa crônica cérebro-espinhal na esclerose múltipla

*The role of chronic cerebrospinal insufficiency in multiple sclerosis*

*Arnold Radu<sup>1</sup>, Fabrício Guimarães Gonçalves<sup>2</sup>*

A esclerose múltipla é uma doença não hereditária neurodegenerativa causada por um processo autoimune que resulta na desmielinização dos axônios no sistema nervoso central, levando a um amplo espectro de sintomas neurológicos. A etiologia da esclerose múltipla é multifatorial, sendo que uma causa única que explique todos os aspectos da doença não foi ainda identificada. Diferentes autores concordam que a doença é possivelmente causada por uma combinação de fatores, fatores estes que incluem uma predisposição genética combinada com elementos ambientais e possivelmente um componente de natureza infecciosa.

O processo é iniciado pela ruptura da barreira hematoencefálica. Tal ruptura permite uma infiltração de células T no sistema nervoso central, disparando um processo inflamatório que causa danos à bainha de mielina dos axônios, resultando em empobrecimento do potencial de ação de propagação neural. Os oligodendrócitos iniciam a remielinização embora, a longo prazo, esta seja insuficiente para compensar a desmielinização. O resultado final é a cicatrização e dano neural permanentes e perda de parênquima<sup>(1)</sup>.

Segundo a National Multiple Sclerosis Society, os pacientes com esclerose múltipla podem apresentar três formas distintas de evolução clínica: recorrente-remissiva, primariamente progressiva e secundariamente progressiva<sup>(2)</sup>. Nos últimos cinco anos, algumas novas propostas têm sido feitas para se desvendar as causas da esclerose múltipla. Zamboni aventou a possibilidade de que a esclerose múltipla e a doença venosa crônica talvez compartilhem algumas características

principais, em particular um aumento na deposição de ferro no cérebro<sup>(3)</sup>. Tal característica foi descrita pela primeira vez por Adams et al.: “Em casos ativos de esclerose múltipla, a hemossiderina é encontrada em áreas de edema intenso e palidez mielínica, frequentemente associadas com acentuado infiltrado linfocítico perivenular”<sup>(4)</sup>. Tal hipótese foi sustentada pela observação inicial de um refluxo incomum do tórax para as veias jugulares internas em um paciente com esclerose múltipla durante um exame por ultrassonografia com Doppler das artérias carótidas durante manobra de Valsalva. Este padrão anormal de fluxo sanguíneo recebeu a denominação de insuficiência venosa crônica cérebro-espinhal, tendo sido posteriormente observado em outros pacientes com esclerose múltipla. Segundo a equipe de pesquisadores italianos, esse fluxo venoso cerebral inadequado diminuiria a tensão de cisalhamento nas paredes dos vasos, aumentando a permeabilidade transendotelial e, finalmente, rompendo a barreira hematoencefálica, o que por sua vez permitiria o extravasamento de eritrócitos para a região perivenosa. A degradação de macrófagos dos glóbulos vermelhos extravasados levaria à sobrecarga de ferro nos tecidos, e os macrófagos carregados de hemossiderina resultantes liberariam citocinas que ativam o recrutamento de linfócitos T e o ataque à bainha de mielina. Finalmente, o desenvolvimento de células B com anticorpos contra mielina levariam a uma reação autoimune crônica.

O diagnóstico da insuficiência venosa crônica cérebro-espinhal pode ser realizado por meio da ultrassonografia com Doppler do pescoço para avaliação das veias jugular interna e vertebral, ou por meio de ultrassonografia com Doppler colorido transcraniano para avaliar o fluxo sanguíneo nas veias cerebrais profundas. Ambos os exames devem ser realizados duas vezes, sendo uma vez com o paciente na posição supina e

1. Bacharel em Ciências, Médico Residente em Radiologia, McGill University Health Centre (MUHC), Montreal, Quebec, Canadá.

2. Médico, Pós-graduando em Neurorradiologia, McGill University Health Centre (MUHC), Montreal, Quebec, Canadá. E-mail: goncalves.neuroradio@gmail.com

em seguida com o paciente sentado. No caso da ultrassonografia com Doppler do pescoço, o objetivo é a identificação da presença de refluxo nas veias jugulares internas e/ou nas veias vertebrais, refluxo em quaisquer das veias cerebrais profundas, evidências de estenose nas veias jugulares internas, fluxo não detectável ao Doppler nas veias jugulares internas e/ou veias vertebrais e controle postural invertido nas principais vias de saída venosas cerebrais. Normalmente, na posição supina, o fluxo de saída ocorre predominantemente pelas veias vertebrais, enquanto, na posição sentada, esse fluxo deveria ocorrer através das veias jugulares internas. O refluxo nas veias jugulares internas ou nas veias vertebrais é considerado presente quando ocorre uma reversão do fluxo com duração superior a 0,88 segundo. Em pacientes saudáveis, o fluxo venoso é sempre direcionado ao coração, independentemente da posição da cabeça.

À ultrassonografia com Doppler colorido transcraniano, considera-se a presença de refluxo nas veias cerebrais profundas por mais do que meio segundo. Normalmente o fluxo é unidirecional e para longe do cérebro tanto na posição supina quanto na posição sentada. A insuficiência venosa crônica cérebro-espinhal é considerada presente quando há compatibilidade com dois desses critérios ultrassonográficos, tornando-se também uma indicação para a venografia.

Zamboni et al. realizaram venografia em um grupo heterogêneo de 65 pacientes que apresentavam qualquer um dos três principais tipos de esclerose múltipla, tendo todos os casos sido considerados positivos para insuficiência venosa crônica cérebro-espinhal, segundo os critérios acima mencionados<sup>(5)</sup>. Nos casos em que a redução do lúmen era maior do que 50%, a angioplastia foi realizada exclusivamente ao nível das veias jugulares internas e/ou veias ázigos. O grupo concluiu que o tratamento endovascular da insuficiência venosa crônica cérebro-espinhal é factível e seguro com uma taxa desprezível de complicações. O tratamento endovascular foi bem sucedido ao reduzir a pressão venosa em todos os segmentos tratados, com diferenças estatisticamente significantes entre os valores pré- e pós-operatórios. Os dados demonstraram que os pacientes que

apresentavam a forma recorrente-remissiva da doença tiveram melhora significativa dezoito meses após a angioplastia, enquanto os pacientes que apresentavam as formas primariamente e secundariamente progressivas da doença apresentaram melhora limitada aos seis meses e nenhuma melhora significativa após dezoito meses. Todos os pacientes com a forma recorrente-remissiva da doença com veias jugulares internas e ázigos patentes no pós-operatório permaneceram sem recorrência por todo o período coberto pelo estudo, e o número de pacientes com lesões ativas à ressonância magnética diminuiu de 50% para 12%.

Segundo Zamboni et al., a esclerose múltipla clinicamente definida está fortemente associada à insuficiência venosa crônica cérebro-espinhal, de alguma forma ligada à hemodinâmica venosa anormal causada por múltiplas estenoses venosas extracranianas<sup>(6)</sup>. De modo geral, a angioplastia parece ser uma abordagem promissora, principalmente no curso da forma recorrente-remissiva da esclerose múltipla, oferecendo melhoras significativas quanto aos resultados neurológicos a longo prazo, e sem recorrências em pacientes com permeabilidade venosa estável. As taxas de permeabilidade poderiam ainda ser hipoteticamente melhoradas por meio da colocação de *stents*; entretanto, no momento, há pouca disponibilidade de tais dispositivos no mercado, com o tamanho e comprimento adequados.

#### REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221–31.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46:907–11.
3. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med*. 2006;99:589–93.
4. Adams CW. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:260–5.
5. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2009;50:1348–58 e1-3.
6. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:392–9.