

PROTEÍNAS TOTAIS DO LCR NO PROGNÓSTICO DO PACIENTE COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO

JOÃO BAPTISTA DOS REIS-FILHO*, SONIA BEATRIZ FELIX RIBEIRO**, YARA JULIANO ***

RESUMO - O prognóstico dos pacientes com acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH) é reservado, apresentando altas taxas de morbidade e mortalidade. Estudos experimentais sugerem que existe alteração da barreira hematoencefálica nos AVEH experimentais e que estas alterações estão relacionadas ao desenvolvimento do vasoespasmto e pior prognóstico. Distúrbios da barreira hematoencefálica podem ser avaliados pelo estudo da taxa das proteínas totais do LCR. O propósito deste estudo é avaliar o valor da taxa de proteínas totais no prognóstico, em relação à sobrevida, de pacientes com derrame de sangue no espaço subaracnóideo. Para tanto foram estudadas 254 fichas de pacientes do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, com diagnóstico de AVEH, 144 do sexo masculino e 110 do sexo feminino, com idade variando de 8 a 84 anos. Foi verificado que a taxa de proteínas totais está diretamente correlacionada ao prognóstico, em relação à sobrevida, nos pacientes com AVEH. Quanto mais elevada a taxa de proteínas, pior o prognóstico; no material deste estudo todos os pacientes, em número de 15, que tiveram taxa de proteínas totais no LCR acima de 3000 mg/100 ml faleceram. Este achado indica que a taxa de proteínas totais no LCR de paciente com AVEH é um preditor de óbito. A análise comparativa entre os sexos não mostrou diferença estatística. Porém quando foram correlacionados o sexo, a idade e taxa de proteínas, verificou-se que homens acima de 50 anos tiveram taxa de proteínas mais elevadas que mulheres na mesma faixa etária, demonstrando que homens idosos têm pior prognóstico que as mulheres nessa mesma faixa etária.

PALAVRAS-CHAVE: acidente vascular encefálico hemorrágico, hemorragia subaracnóidea, líquido cefalorraquiano, prognóstico.

Total proteins level on CSF and their prognostic significance in subarachnoid hemorrhage

SUMMARY - The main purpose of this study was to verify the value of CSF total proteins level on the prognosis of subarachnoid hemorrhage. In order of this, samples of 254 patients with diagnosis of intracranial bleeding were analyzed, with special attention to the rate of CSF total proteins. Statistical tests for evaluation of the results have been accomplished, revealing a close relationship between the total proteins rates increase and death in patients with subarachnoid hemorrhage, independent of sex and age. The limit score of total proteins level for survive was 3000 mg/100 ml (nephelometric method).

KEY WORDS: stroke, subarachnoid hemorrhage, cerebrospinal fluid, prognosis.

As doenças cerebrovasculares representam importante causa de incapacidade física e é a 3ª causa de morte nos Estados Unidos da América^{1,13}. Na literatura atual existe grande controvérsia quanto à indicação da punção para coleta do líquido cefalorraquiano (LCR), no diagnóstico do

Resumo de Tese realizada no Setor de Líquido Cefalorraquiano, para obtenção do Título de Mestre pelo Curso de Pós-graduação (PG) em Clínica Neurológica da Escola Paulista de Medicina. (EPM); esta pesquisa foi parcialmente financiada pelo CNPq; *Professor Adjunto do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da EPM, Pesquisador do CNPq e Chefe do Setor de LCR; **Mestre pelo Curso de PG em Clínica Neurológica da EPM. ***Professora Assistente da Disciplina de Bioestatística da EPM. Aceite: 22-julho-1994.

Dr. João Baptista dos Reis Filho. Setor de Líquido Cefalorraquiano, Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina - Rua Botucatu 740 - 04023-900 São Paulo SP - Brasil

acidente vascular encefálico^{15-17,20,33,35}. Quando o exame de tomografia computadorizada craniana (TC) mostra-se normal, o exame do LCR pode ser de grande utilidade no diagnóstico da hemorragia intracraniana^{4,14,16,19,22,33}. Por outro lado, havendo necessidade de se ter um diagnóstico imediato e não havendo possibilidade da realização da TC, o exame do LCR pode ser realizado^{14,17,33,34}. Diversos estudos tentam correlacionar as alterações do LCR com o prognóstico em pacientes com acidente vascular encefálico hemorrágico, sem sucesso^{3,11,12}. Chehrazi e Giri⁶ notaram que sangramento com mais de 400.000 hemácias/mm³ no LCR relacionava-se com o desenvolvimento de vasoespasmos e com pior prognóstico do paciente com hemorragia subaracnóideca. Alguns estudos experimentais^{9,10,28,29} sugerem que existe alteração da barreira hematoencefálica nos acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos experimentais e que estas alterações estão relacionadas ao desenvolvimento do vasoespasmos e pior prognóstico. Sugerem que essas mesmas alterações poderiam ocorrer em pacientes com hemorragia subaracnóideca espontânea. A taxa de proteínas totais no LCR é um meio de se avaliar o estado da barreira hematoencefálica^{26,38}. O propósito deste estudo é avaliar o valor da taxa de proteínas totais no prognóstico, em relação à sobrevida, de pacientes com derrame de sangue no espaço subaracnóideo.

MATERIAL E MÉTODO

O material deste estudo é composto por 254 fichas de pacientes do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, com diagnóstico de acidente vascular encefálico hemorrágico, nos quais foi feita coleta e exame do LCR. Destas fichas, 144 eram pacientes do sexo masculino e 110 do sexo feminino, com idade variando de 8 a 84 anos. Foram excluídos os casos de hemorragia de origem traumática, sendo consideradas apenas as hemorragias espontâneas, de etiologia vascular. Este material foi selecionado de um grupo de 363 pacientes, atendidos no período de janeiro-1985 a julho-1990 com LCR hemorrágico. Foram excluídos deste estudo 109 pacientes por estar o prontuário incompleto ou extraviado.

As amostras de LCR foram obtidas através de punção lombar ou cisternal, sempre nas primeiras 48 horas, desde o início dos sintomas neurovasculares. O tempo fixado para observação da evolução dos pacientes em relação à sobrevida foi de 7 dias.

Em todas as amostras foi feito o exame de rotina no LCR, que consta de medida das pressões inicial e final, observação do aspecto e cor, antes e após centrifugação, contagem de células e de hemácias, dosagem das taxas de proteínas, cloretos e glicose, reações imunobiológicas para diagnóstico da sífilis e da cisticercose. A taxa de proteínas foi determinada pela técnica nefelométrica de Denis & Ayer⁸.

Os pacientes foram divididos em 5 grupos de acordo com a taxa de proteínas: Grupo A, 10 a 100 mg/100 ml; Grupo B, 101 a 500 mg/100 ml; Grupo C, 501 a 1.000 mg/100 ml; Grupo D, 1.001 a 3.000 mg/100 ml e Grupo E, acima de 3.000 mg/100 ml. Inicialmente foram comparados os números de óbitos presentes em cada grupo. Com a finalidade de avaliar a influência de outros fatores, foram feitas comparações levando-se em consideração o sexo e a faixa etária. Os pacientes foram subdivididos arbitrariamente: até 20 anos, de 21 a 50 anos e acima de 50 anos.

Para a análise dos dados estatísticos foram utilizados o teste da partição do qui-quadrado⁷ para tabelas 2XN, com o objetivo de comparar as percentagens de sobrevida nos diferentes grupos de taxa de proteínas; o teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes³¹ com o objetivo de comparar homens e mulheres, tanto no grupo dos sobreviventes quanto no grupo dos que faleceram, e para comparar pacientes que morreram ou sobreviveram, em cada sexo, para cada grupo etário, em relação às taxas de proteínas totais no LCR; em alguns casos, levando-se em consideração o tamanho da amostra, este teste foi aplicado com aproximação à curva normal (estatística z); foi também utilizada a análise de variância por postos de Kruskal-Wallis³¹ para comparar, separadamente para homens e para mulheres, os diferentes grupos etários, em relação às taxas de proteínas totais; quando mostrou diferença significativa, esta análise foi complementada pelo teste de comparações múltiplas¹⁸. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% (<0,05) o nível para rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com asterisco os valores significantes.

RESULTADOS

Houve correlação estatística significativa entre a taxa de proteínas totais do LCR e o número de pacientes que faleceram ou que sobreviveram. Assim, quanto maior a taxa de proteínas totais maior o número de óbitos. No material deste estudo, os pacientes com taxas de proteínas totais no LCR superiores a 3.000 mg/100 ml não sobreviveram (Tabela 1).

Foram agrupados pacientes do sexo feminino e do masculino segundo a evolução e a taxa de proteínas em mg/100 ml. O teste não mostrou correlação entre sexo, prognóstico e taxa de proteínas (Tabela 2).

Quando foram comparados pacientes do sexo feminino e do masculino, segundo o grupo etário e taxa de proteínas, observaram-se valores significativamente maiores da taxa de proteínas para homens acima de 50 anos (Tabela 3).

Quando agrupados segundo a faixa etária, sexo, prognóstico e taxa de proteínas totais, houve significância estatística em relação ao óbito e taxa de proteínas elevadas, em todos os grupos etários, tanto do sexo feminino quanto no masculino (Tabela 4).

Tabela 1. Correlação entre sobrevida e taxa de proteínas.

Taxa de proteínas mg/100 ml	Número de pacientes			Proporção sobrevida
	sobrevida	óbito	total	
< 100	72	3	75	(96%)
100 - 500	50	14	64	(78,1%)
501 - 1000	28	18	46	(60,9%)
1001 - 3000	14	40	54	(25,9%)
> 3000	0	15	15	(0,0%)

Teste do Quiquadrado

X^2 calculado = 100,4*

X^2 crítico = 9,5

Participação do Quiquadrado

X^2 crítico = 3,8

1°. [(1000 - 3000) + > 3000] x [$< 100 + (100 - 500) + (500 - 1000)$]

$X^2 = 81,2^*$

2°. (> 3000) x (1000 - 3000)

$X^2 = 3,4$

3°. [(100 - 500) + (500 - 1000)] x (< 100)

$X^2 = 12,3^*$

4°. (500 - 1000) x (100 - 500)

$X^2 = 3,5$

Tabela 2. Correlação da taxa de proteínas, segundo o sexo e prognóstico.

	Taxa de proteínas (valor médio) mg/100 ml	
	sobrevida	óbito
Sexo masculino	318	1675
Sexo feminino	402	1768

Teste de Mann Whitney com aproximação à curva normal

(masculino x feminino)

z crítico = 1,96

sobreviventes

óbito

z calculado = 1,3

z calculado = 0,7

Tabela 3. Correlação da taxa de proteínas segundo sexo e faixa etária.

Faixa etária (anos)	Sexo masculino			Sexo feminino		
	até 20	21-50	51 e +	até 20	21-50	51 e +
Taxa de proteínas mg/100 ml (valor médio)	563	675	1021	1054	774	842
Média da soma de postos	58,5	66,5	82,8	58,7	56,6	54,1

Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis
(Até 20 anos x 21 - 50 x 50 anos e +)
H crítico = 6,0

Sexo masculino

H calculado = 6,5*

Sexo feminino

H calculado = 0,2

Teste de comparações múltiplas
20 - 50 anos < 50 anos e +

Tabela 4. Correlação entre sobrevida, grupo etário, sexo e taxa de proteínas.

Idade (anos)	Taxa de proteínas em mg/100 ml (Valor médio)			
	Sexo masculino		Sexo feminino	
	óbito	sobrevida	óbito	sobrevida
20 - 50	1608	330	1521	428
51 - 84	1732	328	1692	322

Teste de Mann Whitney
(óbito x sobrevida)

Até 20 anos

20 a 50 anos

51 a 84 anos

Número de casos insuficientes para análise estatística

Masculino:

Feminino:

Masculino:

Feminino:

z calc = 5,00*

z calc = 3,83*

z calc = 4,92*

z calc = 4,93*

z crítico = 1,96

z crítico = 1,96

z crítico = 1,96

z crítico = 1,96

óbito>sobrevida

óbito>sobrevida

óbito>sobrevida

óbito>sobrevida

(aproximação normal)

COMENTÁRIOS

O prognóstico dos pacientes com acidente vascular encefálico hemorrágico é reservado, apresentando altas taxas de morbidade e mortalidade. A hemorragia intracraniana espontânea^{23,25,32}, dependendo de sua localização, apresenta taxa de mortalidade que varia de 15 a 95%.

Este estudo procura auxiliar, no sentido de sugerir através da análise do LCR, quais os pacientes com pior prognóstico; assim, foi verificado que a taxa de proteínas totais está diretamente correlacionada ao prognóstico, em relação à sobrevida, nos pacientes com acidente vascular encefálico hemorrágico (Tabela 1). Quanto mais elevada a taxa de proteínas, pior o prognóstico; no material deste estudo todos os pacientes, em número de 15, que tiveram taxa de proteínas totais no LCR acima de 3.000 mg/100 ml faleceram. Este achado indica que a taxa de proteínas totais no LCR de paciente com acidente vascular encefálico hemorrágico é um preditor de óbito. Algumas pesquisas sugerem que pacientes do sexo masculino teriam pior prognóstico que aqueles do sexo feminino^{4,14,22} enquanto outras não encontram esta diferença^{24,25}. A análise comparativa entre os sexos, no material deste estudo, não mostrou diferença estatística (Tabela 2). Porém quando foram correlacionados

sexo, idade e taxa de proteínas, verificou-se que homens acima de 50 anos tiveram taxa de proteínas mais elevadas que mulheres na mesma faixa etária, demonstrando que homens idosos têm pior prognóstico do que as mulheres nessa mesma faixa etária (Tabela 4). Esta associação já foi observada por alguns autores^{5,30}, porém muitos acreditam que a idade não é fator de influência no prognóstico dos acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos^{3,21,25}.

Estudos experimentais^{9,10,28,29} demonstram que há correlação entre o aumento da barreira hematoencefálica nos acidentes vasculares encefálicos e pior prognóstico. Este estudo confirma os achados experimentais visto que a taxa de proteínas totais é um dos indicadores da lesão da barreira hematoencefálica.

Da mesma forma como evidenciado por este estudo, taxas de proteínas elevadas têm sido correlacionadas com pior prognóstico em pacientes com traumatismo crânio-encefálico²⁷, meningite bacteriana aguda³⁷ e meningencefalite tuberculosa³⁶.

Sendo a taxa de proteínas totais do LCR um parâmetro de avaliação da barreira hematoencefálica, quanto maior a taxa de proteínas, maior será o dano encefálico. Esta associação lógica explica porque taxas de proteínas elevadas no LCR estão associadas a piores prognósticos, não só para acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos, mas também para outras patologias. Achados tomográficos² também apóiam esta idéia, visto que quanto maior o distúrbio da consciência, maiores as chances de serem encontradas alterações na TC, e pior prognóstico; distúrbio de consciência está associado a edema encefálico e quanto maior este for, maior o dano à barreira hematoencefálica e quanto maior o edema encefálico, maior o comprometimento da consciência.

CONCLUSÕES

A análise dos resultados deste estudo permitem concluir que: (1) A taxa de proteínas totais do LCR é um índice de prognóstico nos acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos, em relação à sobrevida: quanto maior a taxa de proteínas totais, pior o prognóstico. (2) Todos os pacientes com taxa de proteínas totais no LCR acima de 3.000 mg/100 ml faleceram. (3) Quando as taxas de proteínas são semelhantes, a idade e o sexo não influenciam o prognóstico em relação à sobrevida. (4) Homens acima de 50 anos de idade com acidente vascular encefálico hemorrágico têm taxas de proteínas totais mais elevadas que homens com menos de 50 anos.

REFERÊNCIAS

1. Adams RD, Victor MA. Principles of Neurology. Ed 3. New York: International, 1986, p 569-640.
2. Benain J. Hipertensive intracerebral hemorrhage in south american: progress in surgical treatment. In Mizukami M, Kogure K, Kanaya H, Yamamori Y (eds). Hipertensive intracerebral hemorrhage. New York: Raven Press, 1983, p 133-145.
3. Brismar J, Sundborg G. Subarachnoid hemorrhage of unknown origin: prognosis and prognostic factors. J Neurosurg 1985, 63: 349-354.
4. Cahill DW, Ducker TB. Spontaneous intracerebral hemorrhage. Clin Neurosurg 1982, 29: 722-729.
5. Cecotto C, De Nardi F, Schiavi F, Passoni B. Indicazioni e risultati del trattamento chirurgico degli ematomi intracerebrali spontanei. Minerva Med 1978, 69: 4393-4399.
6. Chehrizi BB, Giri S, Joy RM. Prostaglandins and vasoactive amines in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1989, 20: 217-224.
7. Cochran WG. Some methods for strengthening the common X2 test. Biometrics 1954, 10: 417-451.
8. Denis W, Ayer JB. Method for quantitative determination of protein in cerebrospinal fluid. Arch Intern Med 1920, 26: 436-442.
9. Dóczi T, Joó F, Adam G, Bojoky B, Szerdahelyi P. Blood-brain barrier damage during the acute stage of subarachnoid hemorrhage, as exemplified by a new animal model. Neurosurgery 1986, 18: 1163-1169.
10. Dóczi T, Joó F, Sonkodi S, Adam G. Increased vulnerability of the blood-brain barrier to experimental subarachnoid hemorrhage in spontaneously hipertensive rats. Stroke 1986, 17: 498-500.
11. Dóczi T, Nemessanyi Z, Szegvary Z, Huszka E. Disturbances of cerebrospinal fluid circulation during the acute stage of subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 1983, 12: 435-438.

12. Dughly M, Dropesh VP. Hipoglycorrhagia does not necessarily indicate infection. *BJCP* 1989, 43: 182-183.
13. Fein JM. Hypertension and the central nervous system. *Clin Neurosurg* 1982, 29: 666-721.
14. Ferri-de-Barros JE, Bacheschi LA. Hemorragia intraparenquimatosa espontânea: I. Conceito, incidência, etiologia e classificação. *Arq Bras Neurocir* 1983, 2: 291-299.
15. Findlay G. Lumbar puncture in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 1982, 285: 1659.
16. Fischer M. Lumbar puncture and CT in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1984, 34: 1400.
17. French KJ, Glasgow LG. Lumbar puncture in subarachnoid haemorrhage: yes or no? *N Z Med J* 1985, 22: 383-384.
18. Hollander M, Wolf DA. Non parametric statistical methods. New York: Wiley, 1973. Computed tomography and the early diagnostic lumbar puncture. *Can Med Assoc J* 1979, 121: 150-151.
19. Humphreys RP. Computed tomography and the early diagnostic lumbar puncture. *Can Med Assoc J* 1979, 121: 150-151.
20. Ivan LP. Computed tomography and early diagnostic lumbar puncture. *Can Med Assoc J* 1979, 121: 1442.
21. McKissoc W, Richardson A, Walsh L. Primary intracerebral hemorrhage: results of surgical treatment in 244 consecutive cases. *Lancet* 1959, 2: 683-686.
22. Melaragno R Filho, Sanvito WL. Doenças vasculares do encefálo. São Paulo: Manole, 1975, p 236-245.
23. Nicholls ES, Jung J, Davies JW. Cardiovascular disease mortality in Canada. *Can Med Assoc J* 1981, 125: 981-992.
24. Olle H. Subarachnoid hemorrhage: prognosis when angiography reveals no aneurysm: a report of 138 cases. *Acta Med Scand* 1958, 162: 493-503.
25. Pongvarin N, Viriyavejakul A. Spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage: a prognostic study. *J Med Assoc Thai* 1990, 73: 206-211.
26. Reis JB, Bei A, Reis-Filho JB. Líquido cefalorraquiano. São Paulo: Sarvier, 1980, pp 35-47, 49-61, 104-124.
27. Reis JB, Reis-Filho JB. O líquido cefalorraquiano no estudo dos pacientes com traumatismo cranioencefálico. *Rev Paul Med* 1973, 81: 13-16.
28. Sasaki T, Kassel NF, Yamashita M, Fujiwara S, Zuccarello M. Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985, 63: 433-440.
29. Sasaki T, Kassel NF, Zuccarello M, Nakagomi T, Fujiwara S, Colohan ART, Lehman N. Barrier disruption in the major cerebral arteries during the acute stage after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1986, 19: 177-184.
30. Shephard HR. Ruptured cerebral aneurysm: early and late prognosis with surgical treatment. A personal series, 1958-1980. *J Neurosurg* 1983, 59: 6-15.
31. Siegel S. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. México: Trillas, 1975.
32. Tanaka H, Tanaka Y, Hayashi M. Secular trends in mortality for cerebrovascular disease in Japan, 1960-1979. *Stroke* 1982, 13: 574-581.
33. Teddy PJ. Lumbar puncture in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Br Med J* 1983, 286: 143.
34. Tesementzis SA, Hitchcock R, De Cothi A, Gill J. Comparative studies of the diagnostic value of cerebrospinal fluid spectrophotometry and computed tomographic scanning in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1985, 17: 908-911.
35. Vermeulen M, van Gijn J, Blijenberg BG. Spectrophotometric analysis of CSF after subarachnoid hemorrhage: limitations in the diagnosis of rebleeding. *Neurology* 1983, 33: 112-114.
36. Volpato MM, Badia-Filho H, Vilanova LCP, Reis-Filho JB. Avaliação clínica e do LCR na meningocelalite tuberculosa da criança. In: Congresso Brasileiro de Neurologia 14, Rio de Janeiro, 1990. Temas Livres. *Arq Neuropsiquiatr* 1990, 48 (Suppl), resumo 225.
37. Weiss W, Figueroa W, Shapiro WH, Flippin HF. Prognostic factors in pneumococcal meningitis. *Arch Intern Med* 1967, 120: 517-524.
38. Wood JH. Neurobiology of cerebrospinal fluid. New York: Plenum, 1980, p185-190.