

MÓDULO VI

Doppler Transcraniano na fase aguda do AVC

Dra. Soraia Ramos Cabette Fábio
Dra. Carla Heloisa Cabral Moro



Desde sua introdução em 1982 por Aaslid et al¹, o Doppler Transcraniano (DTC) vem sendo aplicado com praticidade em várias situações diagnósticas. Utilizando-se um sistema de Doppler pulsátil, com baixa frequência (2 MHz) e suficiente penetração tecidual, tem a capacidade de medir os parâmetros fisiológicos da velocidade do fluxo sanguíneo nas principais artérias intracranianas através de janelas ósseas específicas².

Possui como principais vantagens a possibilidade de uso à beira do leito e de ser repetido quando necessário, permite monitorização contínua, é mais barato que outras técnicas e não necessita de contrastes potencialmente letais.

Por outro lado, algumas desvantagens são o fato de ser operador dependente e potencial de demonstração de fluxo apenas em certos segmentos de grandes vasos intracranianos. Tal desvantagem pode ser minimizada pela capacidade de detecção de efeitos indiretos sobre a velocidade de fluxo, tais como características anormais do formato da onda, sugestivas de alterações hemodinâmicas proximais ou obstrutivas distais.

Na **Tabela 1**, estão resumidos os principais potenciais de uso do DTC na fase aguda do AVC, que abordaremos no texto, com indicações do grau de recomendação e nível de evidência.^{3,4}

Tabela 1. Potenciais de uso do DTC na fase aguda do AVC.

Indicação	S, %	E, %	Método padrão ouro	NE	GR
Diagnóstico de Esteno-Oclusão Intracraniana			Angiografia Convencional ou angiogramografia		
Circulação anterior	70-90	90-95		2B-3B	B
Circulação posterior	50-80	80-96		2B-3B	B
Diagnóstico de Oclusão Intracraniana					
ACM	85-95	90-98		2B-3B	B
ACI, AV, AB	55-81	96		2B-3B	B
Monitorização da Recanalização Vascular após uso de rTPA			Angiografia convencional ou angiogramografia por RM	3B	B
Oclusão parcial (TIBI 2 ou 3)	100	76			
Oclusão completa	50	100			
DTC + tratamento trombolítico				2B	B
DTC + contraste com micro-bolhas + trombólise				3B-4	B-C
Detecção de micro-êmbolos					
Definição da fonte embólica/ Monitoração de resposta terapêutica antitrombótica			Não padronizado	3B-4	B-C
Diagnóstico da Comunicação Venosa-Arterial	70-100	>95	Ecocardiograma transesofágico	1B	A

S=sensibilidade; E=especificidade; NE=nível de evidência; GR=grau de recomendação;

ACM=artéria cerebral média; ACI= artéria carótida interna; AV=artéria vertebral; AB=artéria basilar;

DTC=Doppler Transcraniano

Detecção de estenose-oclusão dos vasos intracranianos.

O Doppler transcraniano detecta esteno-oclusões em território de circulação anterior, com sensibilidade em torno de 70% a 90% e especificidade entre 90% e 95%. Para a circulação posterior, a sensibilidade é menor, entre 50 e 80% e especificidade entre 80% a 96%, tendo como método ouro comparativo o estudo angiográfico.⁵⁻¹⁰ ou a angio-tomografia.¹¹ Além da velocidade de fluxo (VF), a observação de outros parâmetros deve ser combinada para estabelecer a existência e o grau de estenose, quais sejam assimetrias, elevações segmentares na VF, análise espectral e estudo da circulação extra-craniana.⁶

O diagnóstico de esteno oclusões intracranianas no infarto agudo através do DTC tem demonstrado correlação prognóstica. O infarto hiper agudo por oclusão arterial intracraniana detectada por DTC está associado com má recuperação neurológica, incapacidade, ou morte em 90 dias^{12,13}, enquanto resultados normais predizem melhora precoce.^{14,15} Detecção pelo DTC de oclusão de M1, com menos de 6 hs de início dos sintomas, consiste em fator preditor independente de transformação hemorrágica, com valor preditivo positivo de 72%.¹⁶

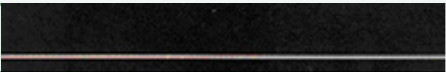
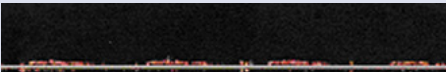
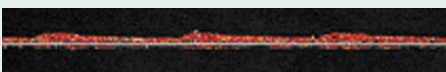
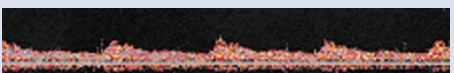
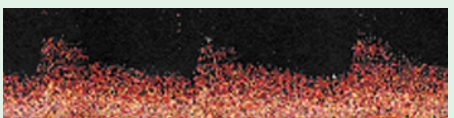
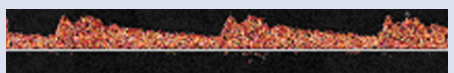
Monitorização da Recanalização Vascular após uso de rt-PA na fase aguda do AVCI.

Burgin Et al., em 2000¹⁷, observaram a recanalização vascular pós trombólise, usando como método padrão ouro angiografia convencional ou angiorressonância, em 25 pacientes. Usando como correspondente a classificação TIMI para arteriografia, definiram a recanalização pelo DTC como oclusão completa (sem fluxo ou fluxo mínimo = TIMI 0-1), oclusão parcial (fluxo achatado ou reduzido = TIMI 2) ou recanalização (fluxo estenótico ou normal = TIMI 3). O DTC demonstrou sensibilidade de 100% e especificidade de 76% quando comparado ao estudo arteriográfico para oclusões parciais pós trombólise (TIMI II) e sensibilidade de 50% e especificidade de 100% para oclusão completa.

Criou-se desta forma, a classificação TIBI (thrombolysis in brain ischemia) que prevê padrões de velocidade de fluxo residual pós trombólise que variam de 0 (fluxo ausente) a 5 (fluxo normal), conforme mostrado na **Figura 1**.^{3,16}



Figura 1. Classificação e Padrões de fluxo TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia)

0 - Ausente (Absent)	Nenhum sinal de velocidade de fluxo	
1 - Mínimo (Minimal)	Pico sistólico de velocidade e duração variável; Nenhuma VF diastólica durante todo o ciclo cardíaco de ausência de fluxo durante o final da diástole;	
2 - Achatado (Blunted)	Accleração sistólica atrasada ou achatada, de duração variável comparada ao controle. Velocidade diastólica final positiva. PI < 1,2	
3 - Reduzido (Dampened)	Accleração sistólica normal. Velocidade diastólica final positiva. Redução da média da velocidade de fluxo ≥ 30% comparado ao vaso contralateral (controle)	
4 - Estenótico (Stenosis)	Média de VF > 80cm/s e diferença > 30% quando comparado ao controle. Se a diferença entre as VF é < 30%, observar sinais de turbulência. Se a VF nos dois lados é < 80cm/s, observar diferença de 30% e sinais de turbulência	
5 - Normal	Diferença na VF < 30% em relação ao lado controle. Espectro da onda similar nos dois lados.	

Demchuk et al. 2001¹⁸, demonstraram sua correlação com gravidade, evolução clínica e mortalidade. Neste estudo a classificação TIBI foi avaliada em 109 pacientes submetidos a trombólise endovenosa com rt-PA. Os achados sonográficos transcranianos revelaram estreita correlação entre os escores na escala do NIH pré-trombólise e a graduação de fluxo TIBI. Assim, os pacientes com TIBI 0 apresentavam escores maiores na escala do NIH (mediana 20) do que os pacientes com TIBI 5 (mediana na escala NIH 10). Um aumento no fluxo para o nível TIBI 4 ou 5 ocorreu em 35% dos pacientes com fluxo pré-trombólise TIBI 0 ou 1 e em 52 % dos pacientes cujo fluxo era classificado em grau 2 ou 3. Pacientes que apresentaram recuperação do fluxo de TIBI 0-1 para 4-5 demonstraram melhora nos escores na escala do NIH numa mediana de 10 pontos. Ainda, a mortalidade hospitalar nos pacientes com TIBI pré-trombólise 0-1 foi de 22%, enquanto naqueles com TIBI pré-trombólise 2-3 foi de 5%.

Potencial terapêutico do DTC como coadjuvante no tratamento do AVCI com trombólise.

Potencial terapêutico do DTC como coadjuvante no tratamento trombolítico vem sendo demonstrado em alguns estudos.¹⁹⁻²²

Ainda utilizando a classificação TIBI o estudo CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus in Brain ischemia with Transcranial Ultrasound and Systemic TPA) demonstrou o potencial terapêutico do Doppler Transcraniano como coadjuvante na trombólise endovenosa.²⁰⁻²² Os casos tratados com trombólise endovenosa sob monitorização contínua com o Doppler Transcraniano (63 pacientes) por período de 3 horas, quando comparados com um grupo de pacientes tratados apenas com trombólise, sem monitorização (63 pacientes), tiveram maior chance de recanalização completa (49% x 30%) e maior índice de recuperação clínica em 3 meses (42% x 29%). O índice de transformação hemorrágica foi igual entre os 2 grupos.

A combinação da injeção de 3 doses de 2,5g de contraste à base de galactose com micro-bolhas (400mg/ml), 2 minutos, 20 minutos e 40 minutos após o bolus de rt - PA, em pacientes com AVC por oclusão de ACM, resultou em um aumento no número de pacientes com recanalização completa em 2 hs (54,5% de 38 pacientes tratados), quando comparado com o uso de rt - PA com TCD sem uso de micro-bolhas (40,8% de 37 pacientes tratados) ou rt - PA apenas (23,9% de 36 pacientes tratados).²³ A taxa de HIC sintomática foi baixa (<3%) em todos os grupos, demonstrando a segurança do tratamento. Novos estudos, com um número maior de pacientes devem confirmar o potencial do uso de micro-bolhas para aumentar o potencial do DTC como coadjuvante no tratamento trombolítico. A primeira geração de micro-bolhas são air-filled²⁴⁻²⁶ e com tendência a "bubble-up" - perder o gás em solução salina - não sendo assim adequadas para infusão contínua. Têm, além disto, uma composição da concha fraca que produz micro-bolhas com tamanhos variáveis e relativamente grandes, o que pode reduzir a sua capacidade de cruzar a circulação pulmonar e penetrar através do trombo. A segunda geração de micro-bolhas tem composição lipídica sendo menores e mais estáveis em solução salina facilitando assim a infusão contínua e a sua penetração na micro-circulação e no trombo. A habilidade das micro-bolhas de difundirem-se por segmentos distais à oclusão leva novas tentativas em desenvolver este segmento, ajudando a sono-trombólise e levando drogas para tecidos de perfusão comprometida.

Existem também estudos experimentais in vitro e in vivo com micro-bolhas capazes de carregar consigo substâncias. Um exemplo são as abciximab (glycoprotein IIb / IIIa) imunobubbles, que ao se ligarem ao trombo aumentam sobremaneira a ecogenicidade, facilitando assim a detecção precisa dos mesmos²⁷.

Devido ao relato de reações cardiopulmonares sérias ao uso de alguns meios de contraste ultra-sônico, o FDA recomendou a não utilização em pacientes com instabilidade cardiopulmonar.

Na aplicação em doença cerebrovascular teríamos além do potencial de acelerar trombólise a possibilidade de estar levando droga diretamente ao trombo, e pelo potencial de penetrar a barreira hematoencefálica enviar agentes diretamente ao tecido cerebral.²⁸



Detecção de sinais de microêmbolos.

O DTC possibilita a identificação de passagem de êmbolos gasosos ou sólidos, pela circulação cerebral, através de sinais característicos de alta frequência e intensidade, denominados sinais de micro-êmbolos (microembolic signs – MES) ou HITS (high intensity transient signs).²⁹

Tais êmbolos podem ser provenientes do coração, aorta, vasos extra e intracranianos, ou mesmo da circulação periférica ganhando os vasos intracranianos através de embolia paradoxal.^{30,31} Desta forma, o DTC vem demonstrando algum potencial em localizar a fonte de êmbolos ou monitorar os efeitos do tratamento antitrombótico em pacientes com doença cerebrovascular aterosclerótica.³²⁻³⁴

Em doentes com alto grau de estenose carotídea, a detecção assintomática de micro-êmbolos esteve associada a um aumento no risco de AVC.^{35,36} Portanto, o DTC é provavelmente útil para detectar microembolia cerebral uma ampla variedade de doenças cérebro e cardiovasculares, mas os dados atuais ainda não suportam a utilização do DTC para o diagnóstico ou de vigilância à resposta para a terapia antitrombótica no AVC.

Exceção deve ser feita à capacidade de detecção de comunicação venosa-arterial (CVA) através do uso do DTC com injeção de contraste com micro-bolhas, onde o DTC tem demonstrado alta sensibilidade (70-100%) e alta especificidade (70-100%) quando comparado ao Ecocardiograma transesofágico para o diagnóstico de “shunt” cardíaco, notadamente Forame Oval Patente.³⁷⁻⁴⁴ Para evitar variabilidade entre examinadores, deve-se padronizar a técnica entre os diferentes centros, tendo como opção a metodologia sugerida no Consensus on Right-to-Left Shunt Detection with Transcranial Doppler Sonography and Contrast Agent at the 4th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, realizado em Veneza, Itália, em abril de 1999.³⁶ Neste, pela facilidade de uso, baixo custo e alta sensibilidade, o contraste sugerido é a solução salina agitada com ar (9ml de soro + 1 ml de ar), aplicada na veia cubital direita, com o paciente em posição supina, através de abocath 18mm, durante monitorização da artéria cerebral média direita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
2. KONTOS HA. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke* 1989;20:1-3.
3. Zétola VF, Lange MC. The Utility of Transcranial Doppler in the Acute Ischemic Stroke. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(6): 725-728.
4. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: Transcranial Doppler Ultrasonography. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468-1481.
5. Zanette EM, Fieschi C, Bozzao L, et al. Comparison of cerebral angiography and transcranial Doppler sonography in acute stroke. *Stroke* 1989;20:899-903.
6. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*. 1994; 25: 1931-4.
7. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, et al. Transcranial Doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories. *ActaNeurol Scand* 1993;88:108-111.
8. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of greater than/equal to 50% and less than 50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1999;30:87-92.
9. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *Ital J Neurol Sci* 1989;91:311-321.
10. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimag* 2000;10:1-12.
11. Tsvigoulis G, Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Validation of Transcranial Doppler With Computed Tomography Angiography in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2007;38:1245-1249
12. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, et al. Prognostic use of ultrasonography in acute non-hemorrhagic carotid stroke. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:215-218.
13. Baracchini C, Manara R, Ermani M, Meneghetti G. The quest for early predictors of stroke evolution. Can TCD be a guiding light? *Stroke* 2000;31:2942-2947
14. Kushner MJ, Zanette EM, Bastianello S, et al. Transcranial Doppler in acute hemispheric brain infarction. *Neurology* 1991;41:109-113.
15. Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, et al. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. *Stroke* 1998;29:1144-1148.
16. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1198-1202
17. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial Doppler Ultrasound Criteria for Recanalization After Thrombolysis for Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 2000;31:1128-1132.
18. Demchuk AM, Burgin S, Christou I et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler grades predict clinical severity, early recovery and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001; 32:89-93.
19. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:1812-1816.
20. Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC; CLOTBUST Investigators. CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2004;14:108-112.
21. Alexandrov AV, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2004; 351:2170-8
22. Tsvigoulis G, Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul;4(3):420-7.
23. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2006; 37: 425-9.
24. De Jong N, Ten Cate FJ. Principles and recent developments in ultrasound contrast agents. *Ultrasonics*. 1991; 29: 324-330.[CrossRef][Medline] [Order article via Infotrieve]



25. Feinstein SB, Shah PM. Advances in contrast two-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Clin.* 1986; 17: 95–102.[Medline] [Order article via Infotrieve].
26. Burns PN. Ultrasound contrast agents in radiological diagnosis. *Radiol Med (Torino).* 1994; 87: 71–82.
27. Alonso A, Martina A D, Stroick M, Fatar M, Griebe M, Pochon S, Schneider M, Hennerici M, Allémann E, Meairs S. molecular Imaging of Human thrombus With novel Abciximab Immunobubbles and Ultrasound. *Stroke* 2007;38;1508-1514
28. Hynynen K, Mc Donald N, Vykhodtseva N, Jolesz FA. Non- invasive opening of BBB by focused ultrasound. *Acta Neurochir* 2003 Suppl. 86, 555-558
29. Markus HS. Microembolic signal detection in cerebrovascular disease. In: Babikian VL, Wechsler LR, Toole JF (eds). *Transcranial Doppler ultrasonography.* 2nd edition. Woburn: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 167-74.
30. Batista P, Oliveira V, Ferro JM. The detection of microembolic signals in patients at risk of recurrent cardioembolic stroke: possible therapeutic relevance. *Cerebrovasc Dis.* 1999; 9: 314-9.
31. Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke.* 2005; 36: 971-5.
32. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
33. Markus HS, Ackerstaff R, Babikian V, et al. Intercenter agreement in reading Doppler embolic signals: a multicenter international study. *Stroke* 1997;28:1307–1310.
34. Goertler M, Blaser T, Krueger S, et al. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:338–342.
35. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30: 1440–1443.
36. Stork JL, Kimura K, Levi CR, et al. Source of microembolic signals in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:2014–2018.
37. Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, et al. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *International Journal of Cardiac Imaging* 1993;9:1-5.
38. Droste DW, Kriete J-U, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999;30:1827-1832.
39. Droste DW, Reisener M, Kemény V, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999;30:1014-1018.
40. Jauss M, Kaps M, Keberle M, et al. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994;25:1265-1267.
41. Jauss M, Zanette E for the Consensus Conference. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-496.
42. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;75:381–384.
43. Schwarze JJ, Sander D, Kukla C. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler. *Stroke* 1999;30:1234-1239.
44. Negrao EM, Brandi IV, Nunes SV et al. Abnormalities of interatrial septum and ischemic stroke in young people. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63 (4): 1047-53.