

## TROMBOSE VENOSA CEREBRAL E SARS-COV-2

**Emanoelle Aparecida Palangani<sup>1</sup>, Mariana Domingos Gonçalves<sup>2</sup>, Ana Paula Uber<sup>3</sup>**

### RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 é o responsável pela doença conhecida como covid-19, que surgiu na China e espalhou-se rapidamente pelo mundo, originando uma pandemia. Além dos sintomas respiratórios, a doença caracteriza-se pela febre alta e recentemente, tem sido descritos sintomas neurológicos. Dessa forma, pretende-se fornecer informações sobre a relação entre a infecção por Covid-19 e trombose venosa central. O presente estudo foi conduzido por meio da busca de estudos publicados nas bases de dados Scielo e PubMed, utilizando os descritores relacionados a coronavírus, neurologia e trombose venosa cerebral. Após investigação, foram enumerados 32 artigos, dos quais 25 foram selecionados, de acordo com a relevância e a publicação em periódicos de alto impacto. O SARS-CoV-2 liga-se ao receptor da ECA-2 para infectar células humanas, assim, células que expressam ECA-2 podem atuar como alvos. Por ser um receptor localizado em neurônios, células gliais e endotélio vascular, acredita-se que os sintomas neurológicos se devam à invasão direta do vírus no Sistema Nervoso Central (SNC), podendo a mesma acontecer por disseminação hematogênica após infecção pulmonar, através da barreira hematoencefálica fragilizada pela inflamação sistêmica ou por via trans neuronal, atingindo preferencialmente o tronco cerebral. A inflamação grave, incluindo uma “tempestade inflamatória” causada por citocinas pode levar à trombose, tornando os pacientes propensos a eventos cerebrovasculares, trombóticos e hemorrágicos. Complicações neurológicas na infecção por SARS-CoV-2 e a trombose venosa cerebral podem ser encontradas entre os diferentes fenômenos associados à infecção, sendo necessário um alto nível de suspeita para o tratamento adequado desses pacientes desde os estágios iniciais.

**Palavras-chave:** COVID-19, SARS-Cov-2; Trombose venosa cerebral.

### CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS AND SARS-COV-2

### ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus is responsible for the disease known as covid-19, which appeared in China and spread rapidly around the world, causing a pandemic. In addition to respiratory symptoms, the disease is characterized by high fever and recently, neurological symptoms have been described. Thus, it is intended to provide information on the relationship between Covid-19 infection and central venous thrombosis. The present study was conducted by searching for studies published in the Scielo and PubMed databases, using the descriptors related to coronavirus, neurology and cerebral venous thrombosis. After investigation, 32 articles were listed, of which 25 were selected, according to their relevance and publication in high impact journals. SARS-CoV-2 binds to the ECA-2 receptor to infect human cells, so cells that express ECA-2 can act as targets. As it is a receptor located in neurons, glial cells and vascular endothelium, it is believed that the neurological symptoms are due to the direct invasion of the virus in the Central Nervous System (CNS), which can happen by hematogenous dissemination after pulmonary infection, through the barrier. hematoencephalic weakened by systemic or trans neuronal inflammation, preferably reaching the brain stem. Severe inflammation, including an “inflammatory storm” caused by cytokines, can lead to thrombosis, making patients prone to cerebrovascular, thrombotic and hemorrhagic events. Neurological complications in SARS-CoV-2 infection and cerebral venous thrombosis can be found among the different phenomena associated with the infection, requiring a high level of suspicion for the adequate treatment of these patients from the early stages.

**Keywords:** Cerebral venous thrombosis; COVID-19; SARS-Cov-2.

<sup>1</sup> Estudante de graduação de medicina do Centro Universitário Ingá – Uningá. Autor correspondente: -. E-mail: manupalangani@gmail.com

<sup>2</sup> Estudante de graduação de medicina do Centro Universitário Ingá – Uningá. E-mail: marigoncales@hotmail.com.

<sup>3</sup> Doutora em Ciências da saúde. Professora assistente do curso de medicina do Centro Universitário Ingá – Uningá E-mail: prof.anauber@uninga.edu.br

## **INTRODUÇÃO**

A covid-19, doença originária em Wuhan, na China, se espalhou pelo mundo, originando uma pandemia. É causada pelo vírus SARS-Cov-2, chamado de “novo coronavírus”, um vírus envelopado RNA de fita simples, polaridade positiva e não segmentado, pertencente à família Orthocoronaviridae. O vírus foi isolado e sequenciado de pacientes que tiveram sintomas respiratórios e pneumonia no final de 2019 (1,2). Além dos sintomas respiratórios, a doença caracteriza-se pela febre alta e, mais recentemente, sintomas neurológicos também têm sido descritos com maior frequência (3,4). No sistema nervoso periférico, a covid-19 está associada à disfunção do olfato e paladar, lesão muscular, síndrome de Guillain-Barré e suas variantes (5,6).

O “novo coronavírus” apresenta uma homologia genética elevada com outro vírus, o SARS-CoV, e acredita-se que ambos utilizem o mesmo receptor como porta de entrada nas células do hospedeiro, expresso no epitélio das vias respiratórias, parênquima pulmonar, endotélio vascular, células renais e células do intestino delgado. Esta evidência explica o quadro respiratório como principal sintomatologia associada a esta infecção, mas levanta a possibilidade de um acometimento sistêmico difuso e com manifestações muito mais diversas (7,8). Vírus neurotrópicos podem invadir tecidos nervosos e causar infecções de macrófagos, micróglia e astrócitos que funcionam no sistema imune do SNC.

## **METODOLOGIA**

Como referencial teórico, buscou-se nas bases de dados Scielo e PubMed, utilizando os seguintes descritores: Trombose venosa cerebral, Sars-Cov-2, Covid-19 e Neurologia, no idioma inglês. Após investigação nas bases de dados elencadas, foram enumerados 32 artigos, dos quais 25 foram selecionados, de acordo com a relevância e a publicação em periódicos de alto impacto.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Pacientes gravemente afetados pela covid-19 têm probabilidade maior de desenvolver sintomas neurológicos do que pacientes com doença leve ou moderada, devido a uma fraca resposta imunológica do organismo contra o vírus (9,10). A cefaleia tem sido a manifestação neurológica mais comum relatada por pacientes com covid-19. Além da cefaleia, a tontura também é uma manifestação neurológica bastante frequente (4,11). Ademais, pacientes com covid-19 apresentaram sintomas neurológicos graves simultâneos, como acidente vascular

cerebral isquêmico, trombose do seio venoso cerebral, hemorragia cerebral e hemorragia subaracnóide, meningite/encefalite, necrotização aguda, encefalopatia hemorrágica e síndrome de Guillain-Barré aguda (5,6,12). Outros sintomas comuns da doença são a dor muscular, alteração do estado de consciência, disgeusia, hiposmia, ataxia e convulsões. As manifestações neurológicas parecem ocorrer precocemente na evolução da doença.

A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) é um fator de proteção vascular cardio-cerebral existente em uma variedade de órgãos, incluindo o sistema nervoso e músculos esqueléticos, desempenhando um papel importante na regulação da pressão arterial e nos mecanismos antiaterosclerose (12). O SARS-CoV-2 é estruturalmente semelhante ao SARS-CoV e ambos se ligam ao receptor da ECA-2 para infectar células humanas (7,8,14). Na verdade, o SARS-CoV-2 tem uma maior afinidade pela ECA-2 em comparação com o SARS-CoV, o que pode também explicar a sua maior virulência.

Assim, células que expressam ECA-2 podem atuar como alvos e, portanto, são vulneráveis à infecção por SARS-CoV-2 (10). Por ser um receptor localizado em neurônios, células gliais e endotélio vascular, acredita-se que os sintomas neurológicos da covid-19 se devam à invasão direta do vírus no Sistema Nervoso Central (SNC) (7,10). O vírus pode danificar a barreira hematoencefálica e entrar no SNC ao atacar o sistema vascular (4,15). Ao que tudo indica, ele entra no cérebro principalmente através do bulbo olfatório e se espalha rapidamente para outras zonas relacionadas do cérebro. O transporte axonal de SARS-CoV-2 para o cérebro pode ocorrer através da placa cribiforme, adjacente ao bulbo olfatório, o que pode levar à anosmia sintomática (16,17). Estudos de autópsia demonstraram que sinais de edema cerebral e vasodilatação meníngea podem ser detectados na maioria dos casos. Além disso, a infiltração de monócitos e linfócitos na parede do vaso, alterações isquêmicas dos neurônios, desmielinização das fibras nervosas, bem como partículas do vírus e sequências de genoma podem ser detectadas no cérebro (10).

A plausibilidade do envolvimento do SNC é justificável pela evidência prévia de invasão e dano neurológico causado por outros coronavírus humanos e pode acontecer por dois mecanismos diferentes: (a) durante a disseminação hematogênica após infecção pulmonar, através da barreira hematoencefálica fragilizada pela inflamação sistêmica e produção exagerada de citocinas; (b) por via trans neuronal, através da transmissão direta pelos filamentos do nervo olfativo da lâmina cribiforme, ou através de nervos simpáticos e parassimpáticos pulmonares,

atingindo preferencialmente o tronco cerebral (8,13). O quadro pode resultar de uma variedade de mecanismos imunológicos, incluindo estados hiperinflamatórios e hipercoaguláveis que podem causar pressão sanguínea anormalmente elevada e aumentar o risco de hemorragia cerebral (17,18) e processos imunomediados pós-infecciosos (5,12).

O SARS-CoV-2 pode causar inflamação grave, incluindo uma “tempestade inflamatória” gerada por citocinas que, por sua vez, levam a trombose (3,14). As interleucinas IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (7,17) estão positivamente correlacionadas com a gravidade dos sintomas da covid-2019. Assim, os danos ao SNC causados pela infecção viral podem ser mediados pelo sistema imunológico, e estão intimamente ligados ao desenvolvimento de uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) (13). A SIRS pode ser iniciada de forma anormal nos casos de pneumonia grave e a intervenção anti-inflamatória precoce evita efetivamente os danos imunológicos e reduz o risco de lesões no SNC. O SARS-CoV-2 pode se ligar a receptores *Toll-like*, o que leva à síntese e liberação de IL-1; a ativação desse receptor desencadeia uma cascata bioquímica que começa com a geração da pró-IL-1 clivada pela caspase-1, seguida pela ativação do inflamassoma (18,19). O IFN- $\gamma$ , que exerce influência sobre a imunidade inata e adquirida e, mais importante, contra infecções virais, é liberado. No entanto, a liberação de IFN- $\gamma$  pode causar inflamação e supressão do sistema imunológico. Esta tempestade de citocinas é explicada por liberação adicional de IL-2, IL-7, IL-10 induzível por IFN- $\gamma$ , fator estimulador de colônia de granulócitos, proteína quimioatrativa de monócitos 1 e proteína inflamatória de macrófagos (8,20).

Os pacientes que apresentam infecção por vírus SARS-CoV-2 podem desenvolver sepse associada a disfunção orgânica (21,4). A sepse está bem estabelecida como uma das causas mais comuns de coagulação intravascular disseminada (DIC); o desenvolvimento de resultados de CID ocorre quando monócitos e células endoteliais são ativados até o ponto de liberação de citocinas após lesão, com expressão de fator tecidual e secreção de fator de von Willebrand (11,22).

A trombose venosa cerebral é uma doença rara e representa menos de 1% de todas as patologias cerebrovasculares (3). No entanto, alterações nos parâmetros de coagulação são comuns na covid-19, principalmente nos casos mais graves, possivelmente relacionados ao aparecimento de complicações trombóticas arteriais e venosas, com um número crescente de casos (17,23). A coagulopatia observada, juntamente com a “tempestade de citocinas”, pode

tornar os pacientes propensos a eventos cerebrovasculares, tanto trombóticos quanto hemorrágicos.

Os mediadores inflamatórios citados anteriormente ativam fatores pró-coagulantes; entre eles, fatores extrínsecos. Fator XVII ativa o fator X e fatores intrínsecos. A ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com superfícies que possuem cargas elétricas negativas, possuindo presença de pré-caliceína (serinoprotease) e cianogênio (cofator não enzimático) (8,24). O fator XIIa ativa o fator XI, que ativa o fator IX; por sua vez, o fator IX na companhia do fator VIII, ativa o fator X da coagulação, que por si induz a formação de protrombina convertida em trombina, que originará fibrinogênio convertido em fibrina, proteína fisiológica coagulante pelo plasminogênio (22,25). Estas reações ocorrem em superfícies com fosfolipídios de membrana. Para reverter essa condição clínica, vem surgindo a hipótese do uso de anticoagulantes na fisiopatologia de pacientes graves com covid-19 (19,24).

Os mediadores inflamatórios citados anteriormente, fator XII ativa o fator XI, que ativa o fator IX, por sua vez, o fator IX na companhia do fator VIII, ativa o fator X da coagulação, que por si induz a formação de protrombina convertida em trombina, que originará fibrinogênio convertido em fibrina, uma proteína fisiológica coagulante pelo plasminogênio (25,26). Essas reações ocorrem em superfícies com fosfolipídios de membrana. Para reverter essa condição clínica, vem surgindo a hipótese do uso de anticoagulantes na fisiopatologia de pacientes graves com Covid-19.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O SARS-Cov-2 infecta os alvéolos pulmonares, ocorrendo sensibilização de células de defesa com consequente liberação de citocinas no sangue, intitulada para como “tempestade de citocinas”. Observa-se a ocorrência de eventos de hipercoagulabilidade e isquemia decorrente de hipóxia. A ativação de coagulação ocasiona a formação de coágulos e trombos em nível pulmonar e cerebral.

O restabelecimento da hemostasia envolve um sistema complexo cujo mecanismo visa promover o equilíbrio, impedindo que ocorra hemorragia, sincronicamente evitando a formação de trombos. A circulação da trombina livre, não controlada por anticoagulantes naturais, pode ativar as plaquetas e estimular a fibrinólise nos estágios finais da pneumonia grave por coronavírus. Os níveis de marcadores relacionados à fibrina são moderadamente ou

marcadamente elevados em todas as mortes, o que sugere uma ativação comum da coagulação e uma condição secundária de hiperfibrinólise nesses pacientes.

Por outro lado, os mecanismos neurotrópicos subjacentes da SARS-CoV-2 ainda não foram totalmente estabelecidos. Atualmente acredita-se que o vírus, em conjunto com os mecanismos imunológicos do hospedeiro, possa transformar essas infecções em infecções persistentes que podem levar a doenças neurológicas. Portanto, os pacientes devem ser avaliados precocemente quanto a sintomas neurológicos, incluindo dores de cabeça, distúrbio de consciência, parestesia e outros sinais. A análise oportuna do líquido cefalorraquidiano, a conscientização e o gerenciamento de complicações neurológicas relacionadas à infecção são essenciais para melhorar o prognóstico de pacientes críticos. Complicações neurológicas na infecção por SARS-CoV-2 podem ser a manifestação clínica predominante em certos pacientes, mas a trombose venosa cerebral pode ser encontrada entre os diferentes fenômenos trombóticos associados à infecção, sendo necessário um alto nível de suspeita para o tratamento adequado desses pacientes desde os estágios iniciais (4,25).

## **REFERÊNCIAS**

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S C, Napoli R D. Características, avaliação e tratamento do coronavírus (COVID-19). National Center for Biotechnology Information. 2020: 32150360
2. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Behavior Immunity. 2020; 87:18-22.
3. Ackermann M, Verleden S E, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020; 383:120-128
4. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. Journal of Neurology. 2020.
5. Garza L, Marfil A. Neurological aspects that should not be forgotten during the COVID-19 pandemic. InterAmerican Journal of Medicine and Health.2020;3.
6. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infectar. Dis. Clin. North Am. Dezembro 2019; 33(4):869-889.

7. Pardo R J, Fuentes B, Leciona M A, Compollo J, Castano P C, Ruiz J et al. Cuidado com acidente vascular cerebral agudo durante a pandemia de COVID-19. *Recomendações Plano Ictus Madrid. Neurology.* 2020;35(4):258-263.
8. Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine.* 2020;7(5).
9. Guiu M J, Pinedo G U, Escribano M P, Iglesias M P, Etessam P J. É esperado que haja sintomas neurológicos devido à pandemia de SARS2-CoV? *Neurology National Center for Biotechnology Information.* 2020; 35(3):170–175.
10. Sweid A, Hammoud, B., Bekelis, K., Missios, S., Tjoumakaris, SI, Gooch, MR et al. Complicações cerebrais isquêmicas e hemorrágicas da doença coronavírus 2019. *International Journal of Stroke.* <https://doi.org/10.1177/1747493020937189>
11. Cruz F D, Dalrymple N G, Hernández L N. Cerebral venous thrombosis and SARS-CoV-2 infection. *Revista de neurologia.* 2020;70(01):391.
12. Artal C, Francisco J. Complicações neurológicas por coronavírus e COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70:311-322.
13. Gash F R, Mesmay M D, Devyas M J, Vespignani H, Blanc R, Engrand N. COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features. *Critical Care.* 2020;24(1):1-3.
14. Koralnik I J, Tyler K L. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Annals of Neurology.* 2020;88(1).
15. Deliwala S, Abdulhamid S, Abusalih M F, Al-Qasbi M M, Bachuwa G. Encephalopathy as the Sentinel Sign of a Cortical Stroke in a Patient Infected With Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(5).
16. Kreemer S, Lersy F, Sèza J D, Ferré J C, Maamar A, Carsin-Nicol B et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology.* 2020;202222.
17. Hemasian H, Ansari B. First case of Covid-19 presented with cerebral venous thrombosis: A rare and dreaded case. *Revue Neurologique.* 2020;176(6):521.
18. Klein D E, Lidman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral Venous Thrombosis: Atypical Presentation of COVID-19 in the Young. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2020;104989.
19. H Jin, C Hong, S Chen, Y Zhou, Y Wang, L Mao. Consenso para prevenção e tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) para neurologistas. *Curso e Neurologia Vascular.* 2020;2020-000382.

20. De Araújo I G, De Moraes A C L N. Fenômeno da hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*. 2020;3:1-9.
21. Reis F, Kobayashi E, Maciel E P, Zanardi V De A., Menezes N J R, Damasceno B P. et al. Ressonância magnética e características clínicas em adultos com doenças desmielinizantes monofásicas: encefalomielite aguda disseminada ou uma variante da esclerose múltipla?. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [Internet]. 1999;57( 3B ):853-859.
22. Silva B, Jorge A, Luzeiro I. Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-CoV-2. 2020; 20(2) .
23. De Brito W G F, Da Silva J P D O. Curso clínico do COVID-19, sua manifestação neurológica e algumas reflexões sobre seu manejo. *Curso e Neurologia Vascul*. 2020;2020-000398.
24. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infectar. Dis. Clin. North Am*. Dezembro 2019;33(4):891-905.
25. Divani F A, Andalib S, Napoli M D N, Lattanzi S, Hussain M S, Biller J. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;104941.