



**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**BEATRIZ MASCARENHAS SILVA**

**TROMBOSE VENOSA CEREBRAL E SUAS ETIOLOGIAS: UMA REVISÃO DE  
ESCOPO.**

**SALVADOR  
2022**

**BEATRIZ MASCARENHAS SILVA**

**TROMBOSE VENOSA CEREBRAL E SUAS ETIOLOGIAS: UMA REVISÃO DE  
ESCOPO.**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Frederico Luiz da Silva Figueirôa.

**SALVADOR  
2022**

## RESUMO

**Introdução:** A Trombose Venosa Cerebral (TVC) constitui um tipo de desordem vascular, pouco prevalente na população mundial, que é caracterizada pela oclusão dos seios venosos cerebrais ou das veias cerebrais. Embora rara, a doença é rica clinicamente, podendo ser associada a diversos fatores de risco. Com a atualização da literatura, foi observada a necessidade de atualizar o escopo da doença, com finalidade de promover uma maior atenção aos profissionais de saúde e prevenção.

**Objetivo:** O presente estudo possui o objetivo de atualizar, de acordo com a literatura atual, possíveis causas e associações de doenças/características à Trombose Venosa Cerebral. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo que utilizou como base de realização os critérios listados nas diretrizes do PRISMA-Scr (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews). Foram incluídos estudos de origem das bases de dados Pubmed e Embase que avaliaram e associaram indivíduos com Trombose Venosa Cerebral a possíveis etiologias, e estudos que descreveram os perfis dos pacientes, publicados entre os anos 2018 e 2022. Os principais descritores utilizados foram: Venous Sinus Thrombosis and Risk Factors. **Resultados:** Foram encontrados 1.078 resultados na busca. 48 estudos foram lidos integralmente após exclusão e 10 incluídos na revisão em questão. A literatura atual dos últimos 5 anos discutiu a associação entre a Trombose Venosa Cerebral e a infecção pelo COVID-19 e vacinas desenvolvidas contra o vírus; fatores nutricionais; puerpério; e fatores que geram estados de hipercoagulabilidade. A maioria desses estudos buscou associação positiva entre essas variáveis, e a concentração de local de publicação se demonstrou no continente asiático.

**Conclusão:** Embora a maioria dos estudos incluídos nessa revisão procure indicar associação positiva entre os possíveis fatores de risco e a doença, o contexto em que eles foram publicados deve ser considerado, pois as amostras incluídas foram reduzidas, por se tratar de uma doença sem prevalência alta. Porém, a presença de sintomas neurológicos associados a essas etiologias constitui um sinal de alerta. Dessa forma, sugere-se que estudos com maior seguimento temporal sejam realizados, com número amostral maior, com objetivo de estratificar o real cenário da doença.

Palavras-Chave: Trombose Venosa Cerebral. Fatores de Risco. Etiologias. Revisão de Escopo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral Venous Thrombosis (CVT) is a type of vascular disorder, not that prevalent in comparison with arterial disorders, which is characterized by occlusion of cerebral venous sinuses or cerebral veins. Although rare, the disease is clinically rich and can be associated with several risk factors. With the update of the literature, it was observed the need to update the scope of the disease to promote greater attention by health professionals and prevention. **Objective:** This study aims to update, according to the current literature, possible causes and associations of diseases/characteristics with Cerebral Venous Thrombosis. **Methods:** This is a scoping review that used the criteria listed in the PRISMA-Scr (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) as a basis. The author included studies from Pubmed and Embase databases that evaluated and associated individuals with Cerebral Venous Thrombosis with possible etiologies, and studies that described patient profiles, published between 2018 and 2022. The main descriptors used were: Venous Sinus Thrombosis and Risk Factors. **Results:** the author found 1,078 results in the search. 48 studies were fully read after exclusion and 10 were included in the review. The current literature of the last 5 years discussed the association between Cerebral Venous Thrombosis and COVID-19 infection and vaccines developed against the virus; nutritional factors; puerperium; and factors that generate states of hypercoagulability. Most of these studies sought positive association between these variables, and the concentration of place of publication was demonstrated in the Asian continent. **Conclusion:** Although most of the studies included in this review seek to indicate a positive association between the possible risk factors and the disease, the context in which they were published should be considered, since the samples included were because it is a disease without high prevalence. However, the presence of neurological symptoms associated with these etiologies is a warning sign. Thus, it is suggested that studies with greater temporal follow-up are performed, with a larger sample number, to stratify the real scenario of the disease.

Keywords: Cerebral Venous Thrombosis. Risk factors. Etiology. Scoping Review.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>Primário .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2</b>	<b>Secundário .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E METODOLOGIA.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho de estudo.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2</b>	<b>Estratégia de busca e pesquisa .....</b>	<b>10</b>
<b>4.3</b>	<b>Crítérios de elegibilidade .....</b>	<b>11</b>
<b>4.4</b>	<b>Identificação e seleção dos estudos .....</b>	<b>11</b>
<b>4.5</b>	<b>Extração de dados e análise.....</b>	<b>11</b>
<b>4.6</b>	<b>Análise dos dados .....</b>	<b>11</b>
<b>4.7</b>	<b>Considerações éticas.....</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A trombose venosa cerebral (TVC) é definida como uma rara desordem cerebrovascular, causada por uma obstrução do fluxo sanguíneo dos seios venosos cerebrais ou de pequenas veias que drenam regiões corticais. Essa difere de obstruções/afecções arteriais, já que afeta em maioria adultos jovens e crianças, mostrando, assim, um contraste das ocorrências arteriais, que ocorrem predominantemente em indivíduos com idade mais avançada.<sup>1,2</sup>

Embora não seja uma doença com grande prevalência na população mundial, constituindo apenas 0,5% a 1% de todos os tipos de infartos, em comparação com as maiores doenças encefálicas, como rupturas de aneurismas, demências e acidentes vasculares arteriais, a trombose venosa cerebral, vem ganhando atualizações acadêmicas, haja vista que os sintomas, o curso clínico e a delimitação de fatores de risco são bastante variáveis.<sup>2,3</sup> Assim, mesmo possuindo baixa prevalência, essa pode levar a um desfecho fatal, demonstrando, assim, a necessidade da delimitação dos diversos fatores associados.

Assim, considerando a vasta contribuição científica que surgiu nos últimos anos sobre o tema em questão associado a possíveis fatores desencadeantes, é importante a atualização do espectro da doença, seja essa relacionada a tratamento, seguimento e principalmente dos fatores de risco. Desse modo, associando o surgimento dos novos estudos, à inespecificidade sintomática e diagnóstica dessa doença, e possível prognóstico negativo, justifica-se, assim, a importância de atualizar o espectro da doença, com objetivo de maximizar a prevenção da ocorrência da mesma e de desfechos negativos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

Revisar a literatura científica atual sobre as possíveis causas da trombose venosa cerebral.

### **2.2 Secundário**

Avaliar o estado da produção sobre COVID-19 e suas vacinas em relação a trombose venosa cerebral.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A trombose venosa cerebral (TVC) constitui um tipo de infarto, em que a oclusão ocorre na circulação venosa. Dessa forma, essa pode acometer tanto veias, quanto os seios venosos durais, que são cavidades dispostas entre os dois folhetos da dura-máter, revestidas de endotélio e que contém sangue.<sup>4</sup>

A incidência da TVC é estimada, atualmente, em 1.32/100,000/ano na Europa ocidental, ou oeste europeu, sendo mais comum em países em desenvolvimento além de mulheres e indivíduos jovens adultos e crianças.<sup>5</sup> Essa incidência representa menos que 1% de todos os tipos de infarto. Embora seja um tipo acidente vascular menos comum, possui grande importância pois possui uma grande variedade de apresentações e sintomas, o que pode gerar dificuldade diagnóstica, com posterior comprometimento nos indivíduos acometidos.

Nesse contexto, *Ferro et al.*<sup>5</sup> afirmam que a patogênese da TVC permanece incompreendida, porém existe em média dois mecanismos que explicam essa variedade clínica e sintomática dos indivíduos que apresentam TVC: inicialmente, o/os trombos nas veias cerebrais ou seios da dura-máter obstruem o fluxo de drenagem cerebral, gerando danos parenquimais, disfunções e aumento da pressão venosa com rompimento da barreira hematoencefálica (essa de importante função pois serve como proteção, impedindo que substâncias passem para o Sistema Nervoso Central); a oclusão dos seios provocam diminuição da absorção do líquido cefalorraquidiano, já que a mecânica da absorção envolve as granulações aracnoides, que são protrusões do espaço subaracnóideo, que contém líquido, nos seios durais. Essa estase venosa gera dilatação venosa, que vem acompanhada do recrutamento de vias colaterais que são de grande importância nas fases iniciais da TVC, compensando, inicialmente, mudanças pressóricas. Nesse espectro, unem-se tanto edema vasogênico quanto edema citotóxico. O primeiro causado pelo aumento da permeabilidade vascular, já o segundo é resultante da disfunção metabólica com entrada intracelular de água.<sup>6</sup>

Desse modo, a TVC pode ser classificada, segundo *Idiculla et al.*<sup>7</sup> de acordo com o tempo de surgimento dos sintomas clínicos e manutenção.

- TVC aguda: quando os sintomas estão presentes em um tempo menor ou igual a 48h;
- TVC subaguda: sintomas presentes por mais de 48h, com limite de 30 dias;
- TVC crônica: sintomas presentes por mais de 1 mês.

Nesse espectro, nota-se que a classificação de tempo da TVC difere das doenças mais prevalentes atualmente, já que utilizamos normalmente um período de 3 meses para classificar uma doença como crônica. Na TVC, utiliza-se um mês como parâmetro. A forma mais comum de TVC é a subaguda, constituindo praticamente todos os casos diagnósticos, enquanto a forma crônica é menos frequente.<sup>7</sup>



A anatomia das veias cerebrais também difere bastante da circulação venosa corporal, já que existe também, paralelamente, a circulação liquórica, que é muito importante para permitir proteção imunológica e barreira mecânica para o sistema nervoso. Então, as porções venosas são divididas em veias superficiais e profundas, e os seios da base e abóboda que drenam o sangue venoso para a veia jugular interna. Os seios venosos constituem cavidades encefálicas revestidas pela meninge dura máter, recobertas internamente por endotélio e que contém sangue venoso. Essas veias e seios são desprovidos de válvulas e não seguem o território arterial cerebral.<sup>4</sup>

Esse sistema de veias, interligado, faz com que a dinâmica da circulação venosa cerebral seja bastante particular, já que em alguns locais a meninge aracnoide e o espaço subaracnóideo se invaginam para dentro dos seios venosos, formando as granulações aracnóideas que possuem como objetivo a reabsorção liquórica. Além disso, o cérebro possui muitas especificidades: as pequenas regiões encefálicas podem possuir funções, como motricidade, sensibilidade e audição, por exemplo, e uma desordem nesse sistema complexo pode causar repercussões importantes no dia a dia do indivíduo acometido.<sup>4</sup>

Nesse, os sintomas dependem dos seios e vasos acometidos, a extensão do acometimento encefálico e o efeito do aumento da pressão intracraniana. O seio mais acometido pela TVC é o seio sagital superior, localizado na margem de inserção da foixe do cérebro, e quando afetado os sintomas envolvem déficits neurológicos focais e cefaleia. Porém, o sintoma mais frequente, independentemente do local acometido, porém pouco específico desse acometimento encefálico é justamente a cefaleia severa, que está presente em, ao menos, 90% dos pacientes adultos.<sup>2</sup> E essa pode ter um curso gradual, com piora gradativa, ou pode aparecer de forma abrupta, como acontece em indivíduos com hemorragia subaracnóidea. Associada a cefaleia, podem surgir sintomas como vômitos, zumbidos, paralisias causadas por afecções a nervos, papiledema e defeitos visuais. Os últimos geralmente estão presentes nos pacientes que possuem o curso crônico da doença.<sup>2</sup>

Já os déficits neurológicos focais incluem monoparesia, hemiparesia e ou até envolvimento bilateral, naqueles pacientes que apresentam trombose de veias profundas cerebrais. Os pacientes de curso agudo podem apresentar convulsões, principalmente aqueles que apresentam déficits focais e os que desenvolveram trombose no seio sagital superior. Os quadros mais severos de encefalopatia podem cursar com alteração de consciência, delirium, apatia, mudanças comportamentais, desatenção e déficit de memória.<sup>7</sup>

O grande espectro sintomático associada à dificuldade diagnóstica são respondidos por *Ferro et al.*<sup>5</sup> em um guideline para diagnóstico e tratamento da trombose venosa cerebral. Afirmam que a angiografia por subtração digital (ASD) se mostrou mais sensível a visualização de pequenos vasos e veias profundas subcorticais, porém a venografia por ressonância magnética (VRM) pode ser utilizada como uma alternativa viável a ASD. Em relação a venografia por tomografia computadorizada, VTC, essa também possui alta sensibilidade para descrever a circulação venosa intracerebral, podendo ser utilizada como alternativa confiável para diagnóstico.<sup>5</sup>

Nesse espectro, os fatores de risco que envolvem essa afecção são de grande importância, e é fundamental que estejam sempre em atualização, pois com o avançar da medicina e dos métodos diagnósticos, a TVC vem sendo diagnosticada precocemente.

## 4 MATERIAL E METODOLOGIA

### 4.1 Desenho de estudo

Trata-se da proposta de uma Scoping Review, que tomou como referência as diretrizes **PRISMA-ScR** (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)<sup>8</sup> para estabelecer os componentes analisados no presente estudo.

### 4.2 Estratégia de busca e pesquisa

A estratégia foi desenvolvida segundo o método PECO (*population, exposure, comparison and outcomes*). Assim, houve busca pela combinação dos descritores em saúde, evidenciados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e Medical Subject Headings (MeSH). Os termos pesquisados foram:

Intracranial Embolism and Thrombosis OR Brain Embolism and Thrombosis OR Cerebral Embolism and Thrombosis OR Embolism and Thrombosis, Brain OR Intracranial Thrombosis OR Brain Thromboses OR Brain Thrombosis OR Brain Thrombus OR Cerebral Thromboses OR Cerebral Thrombosis OR Cerebral Thrombus OR Intracranial Thromboses OR Intracranial Thrombus OR Thromboses, Brain OR Thromboses, Cerebral OR Thromboses, Intracranial OR Thrombosis, Brain OR Thrombosis, Cerebral OR Thrombosis, Intracranial OR Thrombus, Brain OR Thrombus, Cerebral OR Thrombus, Intracranial AND Etiology OR Causality OR Pathogenesis OR Causalities OR Multifactorial Causality OR Causalities, Multifactorial OR Causality, Multifactorial OR Multifactorial Causalities OR Multiple Causation OR Causation, Multiple OR Causations, Multiple OR Multiple Causations OR Reinforcing Factors OR Factor, Reinforcing OR Factors, Reinforcing OR Reinforcing Factor OR Causation OR Causations OR Enabling Factors OR Enabling Factor OR Factor, Enabling OR Factors, Enabling, OR Predisposing Factors OR Factor, Predisposing OR Factors, Predisposing OR Predisposing Factor.

A pesquisa foi realizada pela autora nas datas 10/06/2022 nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (através do PubMed), utilizando os termos descritos acima, e filtrando a busca de acordo com o ano desejado (2018-2022), tendo em vista que um número considerável de publicações foi realizado ainda no ano de 2022.

Também na data 10/06/2022 na plataforma EMBASE, na também foi utilizado o filtro de ano desejado, além dos descritores citados acima, para abranger a pesquisa.

### 4.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos originais do **tipo observacional, caso controle, relatos de caso que contivessem mais que 3 indivíduos e revisões de literatura** durante os anos de 2018-2022, sem restrição de linguagem, de acordo com a disponibilidade literária disponível sobre o tema em questão e que abordassem fatores de risco para TVC. Esses estudos foram produzidos com base na população geral, sem restrição de idade, que tenham diagnóstico de trombose venosa cerebral, comprovado por meio de exames de imagem como angiografia convencional, ressonância magnética, venografia por ressonância magnética, tomografia computadorizada e existência de sintomas e sinais da TVC. Foram excluídos estudos que não se adequassem aos tipos de estudos selecionados, e estudos que não relacionassem os objetivos do atual estudo à população desejada.

Assim, apresentam as características: P- homens, mulheres e crianças; E: etiologias; C: não se aplica; O: trombose venosa cerebral.

Excluiu-se estudos que propunham relatos de caso que apresentassem menos de 3 indivíduos, revisões sistemáticas e metanálise.

### 4.4 Identificação e seleção dos estudos

A autora realizou a busca, seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Com o resultado das pesquisas realizadas nas bases de dados, o processo de seleção individualmente se deu em três etapas: retiradas duplicadas, exclusão de artigos que não cumpriam os critérios de elegibilidade, com base na leitura do título e resumo; em seguida, houve leitura na íntegra dos selecionados, com nova aplicação dos critérios de elegibilidade.

Organização e leitura dos artigos foram realizadas com o Mendeley Desktop versão 19.1.4 e pelo *framework* RAYYAN.

### 4.5 Extração de dados e análise

Extração de dados se deu através de tabela de preenchimento pela autora. Itens extraídos foram: título dos artigos, ano de publicação, local de publicação, método diagnóstico, sintomas apresentados pelos pacientes, seguimento e morbidade.

### 4.6 Análise dos dados

Os dados foram apresentados de forma descritiva e qualitativa por meio de tabelas e quadros com o intuito de evidenciar os principais achados, contendo as características gerais dos estudos e as variáveis estabelecidas, como ano de publicação, periódico, autores, título dos artigos, objetivos, desenhos de estudo e resultados.

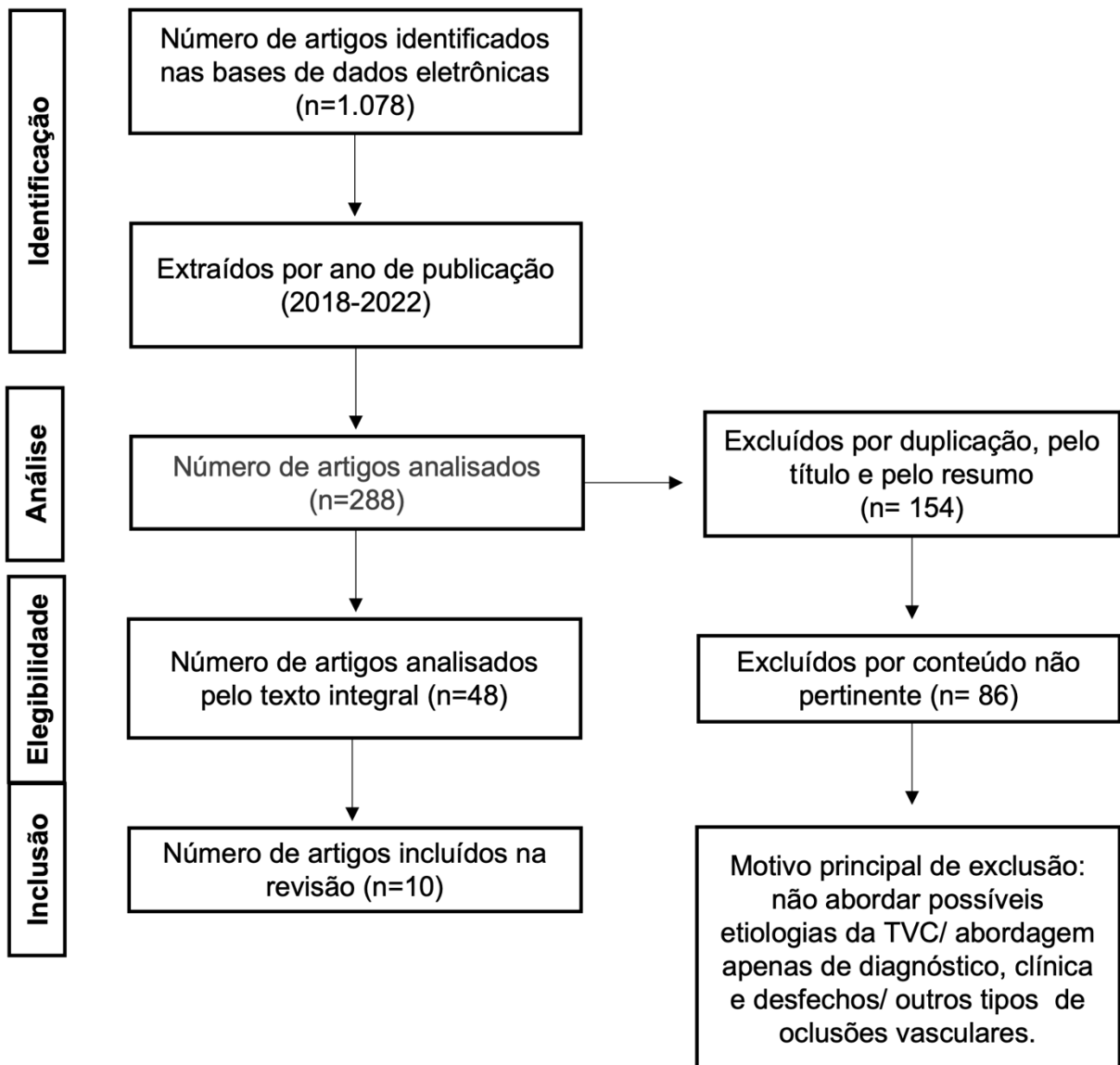
### 4.7 Considerações éticas

Por tratar-se de uma revisão de escopo, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## 5 RESULTADOS

A busca pelos estudos foi realizada utilizando a estratégia de busca já descrita acima. A plataforma Embase disponibilizou de 745 estudos, enquanto plataforma Pubmed indicou 326, os quais não tinham sido filtrados pelo ano de publicação. Após a filtragem, a soma de estudos encontrados foi de 288. Destes, foram excluídos 35 estudos duplicados, através do *framework* RAYYAN. Assim, 154 foram excluídos pela leitura dos títulos e resumos, pois não se enquadravam na proposta do estudo em questão, indicando apenas tratamento, prognóstico, ou por utilizarem de metodologias que não foram incluídas nos critérios de inclusão. Assim, de 48 artigos lidos em integralidade, 11 foram selecionados.

**Figura 1** – Etapas da Elegibilidade dos Artigos.



Nos quadros abaixo, evidencia-se as características gerais dos estudos que compuseram a amostra utilizada no presente estudo.

Pode-se observar que muitos dos artigos foram publicados no ano de 2021 (6 de um total de 11), período de pandemia, e alguns desses foram originados do continente asiático, trazendo uma prevalência de localização.

**Tabela 1** - Características gerais dos estudos que compuseram a amostra.

<b>Autores</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Periódico</b>
Skuza, Polak, Undas. <sup>9</sup>	Elevated lipoprotein(a) as a new risk factor of cerebral venous sinus thrombosis: association with fibrin clot properties	2019	Journal of Thrombosis and Thrombolysis
Kalita, Singh, Misra. <sup>10</sup>	A study of hyperhomocysteinemia in cerebral venous sinus thrombosis	2020	Indian Journal of Medical Research
Alurkar, Amin, Divate <i>et al.</i> <sup>11</sup>	An Epidemiological Case Control Multi-centre Trial on Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Western Maharashtra, India	2021	The Journal of the Association of Physicians of India
Alamri, Almuaigel, Zafar <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Clinical presentations, radiological characteristics, and biological risk factors of cerebral venous thrombosis at a University Hospital in Saudi Arabia	2021	Saudi Medical Journal
Abdalkader, Shaikh, Siegler <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature	2021	Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association
Sorg, Von Kries, Klemme <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Incidence and risk factors of cerebral sinovenous thrombosis in infants.	2021	Developmental Medicine and Child Neurology

Autores	Título do artigo	Ano de publicação	Periódico
Marchandot, Carmona, Trimaille <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Procoagulant microparticles: a possible link between vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT) and cerebral sinus venous thrombosis	2021	Journal of Thrombosis and Thrombolysis
Bano, Farooq, Nazir <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Structural imaging characteristic, clinical features and risk factors of cerebral venous sinus thrombosis: A prospective cross-sectional analysis from a tertiary care hospital in Pakistan	2021	Diagnostics
de Gregorio, Colarusso, Calcaterra <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Cerebral Venous Sinus Thrombosis following COVID-19 Vaccination: Analysis of 552 Worldwide Cases	2022	Vaccines
Chambers, Bhatia, Columb. <sup>18</sup>	Postpartum cerebral venous sinus thrombosis following obstetric neuraxial blockade: a literature review with analysis of 58 case reports	2022	International Journal of Obstetric Anesthesia

Além disso, foi observado que o objetivo em comum da maioria foi associar alguma variável ao desenvolvimento da doença. Assim, o tipo de estudo que mais foi utilizado foi a coorte, que parte do desfecho (no caso, a TVC), analisando exposição ou não a um possível fator de risco.

**Tabela 2** - Objetivos e desenhos de estudo.

Título do artigo	Objetivo	Desenho de estudo
Elevated lipoprotein(a) as a new risk factor of cerebral venous sinus thrombosis: association with fibrin clot properties	O estudo levanta a hipótese de que níveis elevados da lipoproteína a (Lp A) podem contribuir para o desenvolvimento de TVC, e também sua recorrência, relacionando a características desfavoráveis no coágulo de fibrina.	Coorte retrospectiva
A study of hyperhomocysteinemia in cerebral venous sinus thrombosis	Esse estudo retrospectivo busca uma relação entre homocisteína e mutação da vitamina B12, ácido fólico e metiltetrahidrofolato redutase em pacientes com TVC, procurando associar causas nutricionais ao desenvolvimento da doença.	Observacional
An Epidemiological Case Control Multi-centre Trial on Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Western Maharashtra, India	O estudo defende que há uma escassez de estudos que avaliam o papel da deficiência nutricional no desenvolvimento de TVC. Dessa forma, procura estabelecer a nutrição como um fator contributivo para o desenvolvimento da doença.	Caso-Controle prospectivo
Clinical presentations, radiological characteristics, and biological risk factors of cerebral venous thrombosis at a University Hospital in Saudi Arabia	Essa coorte retrospectiva tem como objetivo analisar o perfil dos pacientes diagnosticados com TVC em um hospital da Arábia Saudita entre 2008-2019. Além disso, também descreveu características clínicas apresentadas pelos pacientes em questão.	Coorte retrospectiva



Título do artigo	Objetivo	Desenho de estudo
Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature	O estudo teve como objetivo buscar na literatura atual a descrição de casos de indivíduos vacinados que desenvolveram TVC. Assim, teve como meta definir características demográficas, tipo de vacina envolvida, sítio de acometimento, clínica e características histopatológicas.	Revisão de literatura
Incidence and risk factors of cerebral sinovenous thrombosis in infants	O objetivo do estudo foi descrever a incidência de TVC em neonatais a termo e pré termo, identificando fatores de risco perinatais.	Caso-controle
Procoagulant microparticles: a possible link between vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT) and cerebral sinus venous thrombosis	A publicação tem como objetivo explicar a fisiopatologia da trombocitopenia induzida mediante da vacina do COVID 19, associando ao desenvolvimento de TVC.	Revisão bibliográfica
Structural imaging characteristic, clinical features and risk factors of cerebral venous sinus thrombosis: A prospective cross-sectional analysis from a tertiary care hospital in Pakistan	O estudo, prospectivo, avaliou o perfil dos pacientes diagnosticados com TVC durante janeiro 2017- dezembro de 2019. Teve como objetivo apresentar a clínica, principais fatores de riscos encontrados, e achados radiológicos.	Coorte prospectiva

---

<b>Título do artigo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Desenho de estudo</b>
Cerebral Venous Sinus Thrombosis following COVID-19 Vaccination: Analysis of 552 Worldwide Cases	Utilizou da literatura para descrever e estabelecer os casos de TVC em pessoas vacinadas contra o COVID-19. Define características demográficas e clínicas, o sítio acometido, achados histopatológicos e a possibilidade da associação entre vacinação e a doença.	Revisão de Literatura
Postpartum cerebral venous sinus thrombosis following obstetric neuraxial blockade: a literature review with analysis of 58 case reports	O estudo tem como objetivo analisar o espectro da TVC desenvolvida em mulheres em período pós-parto que receberam anestesia epidural.	Revisão de literatura

---

**Tabela 3** - Análise de dados e resultados. Demonstra-se como foram realizadas as análises de dados e resultados obtidos pelos estudos.

Título do artigo	Análise dos dados	Resultados
Elevated lipoprotein(a) as a new risk factor of cerebral venous sinus thrombosis: association with fibrin clot properties	Foi realizada uma análise múltipla de regressão para determinar os efeitos da lipoproteína A elevada e propriedades do coágulo de fibrina sobre a recorrência da TVC. As análises estatísticas foram realizadas usando SPSS 23.0	O estudo evidenciou que pacientes com CVST apresentaram níveis de Lp(a) significativamente aumentados, principalmente os recorrentes. O estudo sugere contribuição dos níveis elevados de Lp(a) em eventos trombóticos, e defende a ideia de que esses níveis elevados estão relacionados a um aumento da permeabilidade de coágulos de fibrina. Assim, defende íntima associação entre essas duas variáveis, no desenvolvimento de TVC. Ainda, defende que os níveis aumentados de Lp(a) de forma independente são importantes no surgimento de TVC.
A study of hyperhomocysteinemia in cerebral venous sinus thrombosis	Os achados laboratoriais dos pacientes com e sem hiperhomocisteinemia (HCY) foram comparados, além dos achados de imagem. Relação entre vitamina B12, ácido fólico, mutação do gene MTHFR e desfecho com hiperhomocisteinemia foram analisados através do software SPSS versão 16.0.	Dos 96 pacientes com TVC, 50 foram detectados com hiper-homocisteinemia. Também, foi encontrado fatores em multiplicidade, como hiper-homocisteinemia associada a mutação do gene MTHFR (47.5%). O autor defende que a TVC foi intimamente associada a deficiência de vitamina B12, e mutação do gene MTHFR, mas não está relacionada ao ácido fólico. Ainda assim, a presença desses fatores de risco não implica em um pior prognóstico, em comparação àqueles com níveis séricos de HCY.
An Epidemiological Case Control Multi-centre Trial on Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Western Maharashtra, India	A análise foi feita através do software SPSS versão 11.5. Foi avaliada a associação entre TVC e estado nutricional, bem como vários tipos de trombofilia.	Dos 63 pacientes do grupo “caso”, foram realizadas avaliações laboratoriais de hemograma, perfil lipídico, proteínas plasmáticas, e posteriormente os valores encontrados foram comparados aos do grupo controle. Homens predominaram em número, e os grupos não diferiram em peso, altura e perímetro cefálico, indicando que as deficiências nutricionais ocorreram principalmente após pleno desenvolvimento físico dos pacientes. Dessa forma, o estudo confirma a influência nutricional no desenvolvimento da TVC.

Título do artigo	Análise dos dados	Resultados
Clinical presentations, radiological characteristics, and biological risk factors of cerebral venous thrombosis at a University Hospital in Saudi Arabia	A análise foi realizada através do software SPSS versão 22. Foram consideradas variáveis associadas a idade, gênero, características clínicas, desordens trombóticas e infecções.	Dos 998 pacientes confirmados com infarto agudo, 36 foram confirmados com TVC. O fator de risco mais prevalente foi desordem trombótica. Outros fatores encontrados foram puerpério, uso de contraceptivos, desidratação. Comorbidades associadas foram: diabetes mellitus tipo 2 e hipotireoidismo.
Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature	O estudo analisou uma série de casos de 8 pacientes diagnosticados com COVID-19 e TVC. Foram registrados exames laboratoriais e toxicológicos, escala de Rankin, além de dados básicos dos pacientes, como idade, foram registrados em uma plataforma online não definida.	A maioria dos pacientes foram do sexo feminino (7), com uma média de idade de 63 anos. As comorbidades médicas mais associadas foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, e dois pacientes possuíam estado de hipercoagulabilidade e obesidade mórbida. O estudo defende que a TVC é um evento raro quando associado ao COVID-19, porém defende que quando associados, há um pior prognóstico para o paciente.
Incidence and risk factors of cerebral sinovenous thrombosis in infants	Para identificar os fatores de riscos mais importantes e prevalentes, foi realizada uma análise multivariada, utilizando SAS v9.4. Foi utilizado um nível de significância de 5% para todas as análises e incluído todas as variáveis com $p < 0,2$ .	Durante o período da pesquisa, 60 casos de TVC foram diagnosticados. Porém, 9 foram excluídos por terem sido diagnosticados através de ultrassonografia. Os fatores que foram mais associados ao desenvolvimento de TVC foram sexo masculino, prematuridade e indicadores de hipóxia. Já as complicações maternas incluíram cesariana de emergência e USG fetal com doppler patológico.
Structural imaging characteristic, clinical features and risk factors of cerebral venous sinus thrombosis: A prospective cross-sectional analysis from a tertiary care hospital in Pakistan	Os dados foram analisados através do software SPSS versão 20.0. Foram analisadas variáveis quantitativas, como idade, e categóricas, como sexo, clínica, fatores de risco, e seios envolvidos.	53 pacientes preencheram os critérios de inclusão, e os fatores de risco em ordem de prevalência foram: puerpério, uso de contraceptivos, síndrome do anticorpo fosfolipídeo, níveis elevados de proteína C e S, e infecções do sistema nervoso central.

Título do artigo	Análise dos dados	Resultados
<p>Cerebral Venous Sinus Thrombosis following COVID-19 Vaccination: Analysis of 552 Worldwide Cases</p>	<p>O autor fez uma busca nas principais plataforma de dados e não especificou a utilização de software para ajudar no processo de escolha de artigos.</p>	<p>É referido que a TVC pode acontecer após qualquer tipo de vacina, porém essa é mais provável de ocorrer após a ChAdOx1 nCoV-19. Ainda, informa que as vacinas de RNA são mais seguras quando relacionadas ao desenvolvimento da doença.</p>
<p>Postpartum cerebral venous sinus thrombosis following obstetric neuraxial blockade: a literature review with analysis of 58 case reports</p>	<p>Os dados extraídos dos relatos foram idade, modelo de parto, detalhes da anestesia, sintomas, neuroimagem, clínica apresentada e desfechos. Esses dados foram analisados utilizando o software Stata 16.1.</p>	<p>Os principais fatores que se associaram a anestesia epidural foram trombofilia, pré-eclâmpsia e trombose venosa profunda prévia. Esses fatores foram encontrados em mais de 50% das pacientes em questão. O autor informa que a natureza da associação entre a punção dural e o desenvolvimento da TVC não é clara, porém defende que a punção aumenta a viscosidade do sangue venoso do seio cerebral, com posterior formação trombótica.</p>

## 6 DISCUSSÃO

10 estudos foram utilizados para compor a revisão em questão. Desses, a maioria se manteve no espectro dos estudos observacionais.

A trombose venosa cerebral (TVC) foi associada a diversos fatores de risco, porém, durante e após a pandemia do COVID-19, tornou-se notável o interesse dos pesquisadores em buscarem por indícios da associação entre infecção pelo SARS-COV2 e desenvolvimento de TVC. Durante a pesquisa, Abdalkader et al.<sup>13</sup> observa uma fraca associação entre as duas variáveis, porém, é importante destacar que a amostra de pacientes utilizada foi restrita, o que pode ter fugido do real cenário mundial. Assim, entende-se que é importante não descartar a possibilidade do acontecimento, sobretudo pelo aumento de relatos de casos nos últimos dois anos, e pelo vasto conhecimento sobre os efeitos pró-trombóticos que a infecção pelo vírus pode trazer: o aumento significativo de marcadores relacionados a coagulação, como D-dímero, fibrinogênio e degradação de fibrina que contribuem para o estado de hipercoagulabilidade; a ligação do vírus resulta em danos endoteliais, também contribuindo para o estado de hipercoagulabilidade<sup>19</sup>. Dessa forma, as alterações inflamatórias secundárias a infecção pelo vírus são consideráveis, funcionando como um “gatilho” para o sistema inflamatório, podendo gerar consequências pró-trombóticas generalizadas. Em concordância, estados que alterem a formação e características do coágulo de fibrina, como diminuição de permeabilidade, são considerados fatores de risco importantes para desenvolvimento e recorrência da trombose venosa cerebral.

Ainda, nesse espectro, é visível que um grupo considerável de autores procurou buscar uma expansão da associação entre TVC e COVID-19, visualizando o efeito da vacina contra esse vírus como potencial desenvolvedor de afecções cerebrais. Assim, considerando a vasta quantidade de doses aplicadas em todo o mundo da vacina contra o COVID-19, desde 2020, foi bem demonstrado e concluído que a ocorrência da TVC se tornou restrita, considerada como um evento raro. Esse espectro foi demonstrado por Pawlowski et al.<sup>20</sup> em uma análise de coorte que considerou eventos trombóticos pós vacinas administradas no período de janeiro de 2017 a março de 2021. Assim, os autores não encontraram nenhuma associação

considerável, pois um mesmo número de indivíduos desenvolveu TVC pós vacinação, em comparação ao grupo de indivíduos que não recebeu a vacina, mostrando que esses eventos podem ter sido resultantes de outras razões. Porém, embora raro, foi demonstrado que o evento não é impossível: a maioria dos casos reportados ocorreram principalmente após administração das vacinas que possuem componente viral, como a ChAdOx1 nCoV-19 (Astrazeneca) e a Ad26.COV2 (Janssen), o que se aproxima mais de uma “infecção viral”, já que o mecanismo utilizado por outras vacinas é diferente, utilizando, por exemplo, de porções do RNA mensageiro viral que induz as células do imunizado a produzirem a proteína *spike* presente na superfície do vírus.

Pawlowski et al.<sup>20</sup> relata, também, que seis pacientes (0.87 por milhão) que receberam a vacina Ad26.COV2, incluídos no seu estudo, desenvolveram uma relação de trombose venosa cerebral e trombocitopenia (redução do número de plaquetas). Esse mecanismo foi explicado por Marchandot et al.<sup>15</sup> que defende que o aumento do número de anticorpos antiplaquetários FP-4, visto normalmente em indivíduos que realizaram terapia anticoagulante com heparina, é decorrente de um mecanismo autoimune. Em agosto de 2021, Pomara et al.<sup>21</sup> descreve eventos vasculares detectados pós morte, após administração da ChAdOx1nCoV-19, em que foram encontrados os eventos descritos desse parágrafo, o que traz o entendimento de que algum componente vacinal é responsável pela produção desses anticorpos, que geram ativação plaquetária com partículas pró-coagulantes.

Considerando o desenvolvimento da TVC secundária a outros fatores de risco, o sexo foi bastante preponderante nos estudos observados. Bano et al.<sup>16</sup>, em sua análise transversal, encontra uma frequência maior da ocorrência da TVC em mulheres (86,7%), em detrimento dos homens. Já Alurkar et al.<sup>11</sup> encontra uma predominância da doença em homens, porém isso é explicado pelo estudo não incluir fatores obstétricos, que são considerados importantes no contexto da doença. Dessa forma, como já conhecido previamente, as mulheres representam uma maior prevalência no desenvolvimento de trombose cerebral e, partindo desse conhecimento, é visto que atualmente os autores buscam procurar quais são os fatores que propiciam esse grupo de indivíduos serem mais afetados pela doença. Assim, foi visto que o puerpério deve ser um momento muito bem observado, pois é

considerado, por si só, um fator que pode ser considerado de risco para TVC. Dessa forma, durante o acompanhamento pós-parto, é importante que os profissionais de saúde atentem para sintomas como cefaleias e convulsões, principalmente após administração de anestésias epidural e raquidiana. Esse mecanismo foi explicado por Chambers et al.<sup>18</sup>: o ato anestésico gera hipotensão e diminuição do nível do líquido cefalorraquidiano (LCR), fazendo com que os vasos sanguíneos dilatem para compensar; isso faz com que o fluxo sanguíneo seja estagnado, propiciando a formação de trombos, além disso, com a diminuição do LCR, o mesmo acontece com sua reabsorção ao sangue, tornando-o mais viscoso.

Por conseguinte, de forma geral, a idade dos indivíduos foi muito variável, abrangendo um amplo intervalo. Porém, foi observado que a média de idade foi mais baixa que a média dos eventos isquêmicos arteriais, tendo como prevalência idades entre 30-45 anos.

Dessa forma, por acometer principalmente a população adulta, foi observado que poucos autores buscaram explicações para a ocorrência da TVC em indivíduos recém-nascidos e crianças. Sorg et al.<sup>14</sup>, em sua pesquisa, demonstra que esse quadro também atinge a população dos neonatos, principalmente àqueles que tiveram complicações no parto. Assim, o parto pode se tornar um fator importante de alteração na perfusão cerebral, além de que a hipóxia, considerada previamente um importante fator de risco, pode cursar com estados de hipercoagulabilidade. Além disso, é importante ressaltar que fatores relacionados a complicações maternas já foram previamente relacionados à neonatal TVC, como pré eclampsia, diabetes gestacional e corioamnionite (infecção da membrana coriônica).

No que tange as alterações nutricionais, é observado que elas vêm ganhando força na literatura atual, tornando-se um grupo de fatores altamente importantes no quadro atual da TVC. Dessa forma, dietas que restringem vitamina B12, com diminuição dos seus níveis plasmáticos, podem cursar com aumento dos níveis de homocisteína, que está intimamente associada a processos pró trombóticos, como alta da agregação plaquetária. Nesse contexto, é importante ressaltar que a baixa dos níveis de Vitamina B12 não é exclusivamente secundária a processos nutricionais, podendo ocorrer de forma genética e imune. Mas, considerando o



estado pró-trombótico mediado pela hiperhomocisteinemia, tem-se que o balanceamento correto do nível da vitamina B12 pode ser um fator preventor para o desenvolvimento da doença.

Esse quadro nutricional foi discutido de forma considerável em estudos indianos, que consideraram o período de jejum durante o Ramadã, onde esse é realizado diariamente durante o mês entre o nascer e pôr do sol. Assim, Alsheel et al.<sup>22</sup> analisou mulheres em uso de contraceptivos, fator de risco já conhecido, que fizeram e não fizeram o jejum durante esse período. Assim, demonstrou uma alta associação entre a TVC e aquelas que tiveram alterações nutricionais.

### **LIMITAÇÕES**

A maior limitação do estudo em questão ocorre devido ao fato de que a doença não possui uma prevalência alta, o que gerou estudos com grupos amostrais reduzidos, os distanciando, assim, da realidade atual. Isso pode produzir resultados não condizentes com o cenário atual da doença. Além disso, apenas estudos que utilizaram metodologias observacionais foram utilizados, além de revisões de literatura que discutiram relatos de caso, o que acaba limitando o quesito “causalidade”, pois esses já partiram da doença desenvolvida.

## 7 CONCLUSÃO

De acordo com os estudos analisados e com as pesquisas realizadas, foi visto que a literatura atual vem atualizando o estado da arte da trombose venosa cerebral. Assim, alguns fatores de risco que antes não eram discutidos, aprofundados e explicados vêm ganhando importância. Dessa forma, o grande escopo acerca da doença inclui, recentemente, alterações nutricionais, sexo e suas particularidades, idade como prognóstico, doenças associadas como COVID 19 e administração de vacinas com componentes virais.

O acompanhamento desses fatores, principalmente nos indivíduos que manifestam sintomas neurológicos como cefaleias e diminuição do nível de consciência, é de extrema importância, pois propicia um diagnóstico precoce e tratamento, com conseqüente melhor prognóstico.

Ainda, nota-se que as limitações que cercam o tema, como o fato de que a trombose venosa cerebral é uma doença pouco prevalente, limitam os estudos realizados, trazendo a necessidade da realização de publicações que incluam mais indivíduos, além de uma ampliação no tempo de inclusão dessas pesquisas.

## REFERÊNCIAS

1. Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. *N Engl J Med*. 2005;352:1791–9.
2. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: A practical guide [Internet]. Vol. 20, *Practical Neurology*. BMJ Publishing Group; 2020 p. 356–67.
3. Gordon DL. The diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Handb Cerebrovasc Dis Second Ed Revis Expand*. 2004;605–35.
4. Machado A, Haertel L. *Neuroanatomia funcional*. 3ª edição. Atheneu; 2014. 360 páginas.
5. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis-endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24:1203–13.
6. Mello LR, Haas L, Lang M, Bonadio LE, Cabral F. Cerebral Venous Thrombosis in a Young Male Patient with a History of Tamoxifen Use. Case report. *JBNC*. 2014;24(3):259–63.
7. Sara Idiculla Dhineshreddy Gurala Manikandan Palanisamy Rajendran Vijayakumar Sindhu Dhandapani Elanagan Nagarajan P, Sara Idiculla P. Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Clin Neurol Rev Artic Eur Neurol*. 2020;83:369–79.
8. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
9. Skuza AA, Polak M, Undas A. Elevated lipoprotein(a) as a new risk factor of cerebral venous sinus thrombosis: association with fibrin clot properties. *J Thromb Thrombolysis [Internet]*. 2019;47(1):8–15.
10. Kalita J, Singh V, Misra U. A study of hyperhomocysteinemia in cerebral venous sinus thrombosis. *Indian J Med Res*. 2020;152(6):584.
11. Alurkar A, Amin R, Divate P, Doshi S, Das S, Ichaporia N, et al. An Epidemiological Case Control Multi-centre Trial on Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Western Maharashtra, India. *J Assoc Physicians India*. 2021;69(9):11–2.
12. Alamri AS, Almuaigel MF, Zafar A, Alshamrani FJ, AlMohish NM, AlSheikh MH. Clinical presentations, radiological characteristics, and biological risk factors of cerebral venous thrombosis at a University Hospital in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021;42(2):213–8.

13. Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Jun 1;30(6).
14. Sorg AL, Von Kries R, Klemme M, Gerstl L, Beyerlein A, Lack N, et al. Incidence and risk factors of cerebral sinovenous thrombosis in infants. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(6):697–704.
15. Marchandot B, Carmona A, Trimaille A, Curtiaud A, Morel O. Procoagulant microparticles: a possible link between vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT) and cerebral sinus venous thrombosis. Vol. 52, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2021. p. 689–91.
16. Bano S, Farooq MU, Nazir S, Aslam A, Tariq A, Javed MA, et al. Structural imaging characteristic, clinical features and risk factors of cerebral venous sinus thrombosis: A prospective cross-sectional analysis from a tertiary care hospital in Pakistan. *Diagnostics.* 2021;11(6).
17. de Gregorio C, Colarusso L, Calcaterra G, Bassareo PP, Ieni A, Mazzeo AT, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis following COVID-19 Vaccination: Analysis of 552 Worldwide Cases. *Vaccines.* 2022;10(2).
18. Chambers DJ, Bhatia K, Columb M. Postpartum cerebral venous sinus thrombosis following obstetric neuraxial blockade: a literature review with analysis of 58 case reports. Vol. 49, *International Journal of Obstetric Anesthesia.* Churchill Livingstone; 2022.
19. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. 2020;
20. Pawlowski C, Rincón-Hekking J, Awasthi S, Pandey V, Lenehan P, Venkatakrisnan AJ, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis is not Significantly Linked to COVID-19 Vaccines or Non-COVID Vaccines in a Large Multi-State Health System. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Oct 1;30(10).
21. Pomara C, Sessa F, Ciaccio M, Dieli F, Esposito M, Garozzo SF. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia Case 1 Case 2. *haematologica.* 2021;106:2291–3.
22. AlSheef M, Alotaibi M, Zaidi ARZ, Alshamrani A, Alhamidi A, Zaidi SZA, et al. Prevalence of cerebral venous thrombosis with the use of oral contraceptive pills during the Holy month of Ramadan. *Saudi Med J.* 2020;41(10):1063–9.