

## Potencial Evocado Visual e uso da Rivaroxabana na Neurite Óptica Isquêmica não Arterítica por COVID-19

### Visual Evoked Potential and use of Rivaroxaban in not Arteritic Ischemic Optical Neuritis by COVID-19

DOI:10.34119/bjhrv4n4-182

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 07/08/2021

#### **Elísio Roberto de Oliveira Filho**

Neurologista do Instituto de Neurologia e Neurofisiologia do Centro-Oeste - INCEO  
Endereço: Praça Galba Veloso, 25, Centro, Pará de Minas - MG  
E-mail: elisioroberto@icloud.com

#### **Aurélio Rocha Batista de Oliveira**

Cirurgião Geral do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Pará de Minas – MG  
E-mail: aureliorocha13@hotmail.com

#### **Amanda Lage Araújo Alves**

Residente de Cirurgia Geral do Hospital Alberto Cavalcanti, Belo Horizonte – MG  
E-mail: amandalageaa@gmail.com

#### **Amanda Machado Ferreira**

Residente de Cirurgia Geral do Hospital Alberto Cavalcanti, Belo Horizonte – MG  
E-mail: amandamferreira@hotmail.com

#### **Nájila Aélida Oliveira Viana**

Residente de Cirurgia Geral do Hospital Alberto Cavalcanti, Belo Horizonte – MG  
E-mail: najilaviana@yahoo.com.br

#### **Raissa Dalat Coelho Furtado**

Residente de Cirurgia Pediátrica do Hospital Municipal Odilon Behrens, Belo Horizonte – MG  
E-mail: raissa.dalat@gmail.com

#### **Rafael Bruno da Silveira Alves**

Residente de Cirurgia Geral do Hospital Alberto Cavalcanti, Belo Horizonte – MG  
E-mail: rafab.fb@gmail.com

#### **Tatiana Dalat Coelho Furtado**

Médica formada pela Universidade Federal de Ouro Preto-MG  
E-mail: tatiana.dalat1993@gmail.com

#### **RESUMO**

Objetivo: Mostrar a importância do Potencial Evocado Visual (PEV), no controle clínico da melhora da lesão isquêmica após uso da Rivaroxabana. Relato de Caso: Paciente do sexo feminino de 58 anos, que apresentou um quadro de Neurite Óptica Isquêmica Não Arterítica (NOIA-NA), após infecção pela Síndrome Respiratória Aguda Severa

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (COVID-19), devido a eventos trombóticos, que foram confirmados através de exames oftalmológicos e feito controle clínico evolutivo com PEV. Foi feito tratamento medicamentoso com Rivaroxabana, durante 100 dias, sendo que após 40 dias, foi relatado recuperação completa do campo visual pela paciente. Foram realizados exames oftalmológicos, neurofisiológicos (PEV). Para definir a dose terapêutica eficaz, assim como o tempo de tratamento, é necessário estudos populacionais maiores. O PEV pode ser empregado como método de avaliação da evolução da melhora da lesão, antes, durante e após o tratamento medicamentoso. Conclusão: A NOIA-NA secundária ao COVID-19, sendo diagnosticada em tempo hábil, com exames neurofisiológicos e oftalmológicos direcionados, é possível de recuperação completa com uso de anticoagulantes orais, neste caso a Rivaroxabana, acompanhado pelo PEV. Esses desfechos foram observados no presente caso.

**Palavras-chave:** Neurite Óptica, Potencial Evocado, Rivaroxabana, COVID-19.

### ABSTRACT

**Objective:** To show the importance of the Visual Evoked Potential (VEP) in the clinical control of the improvement of the ischemic lesion after the use of Rivaroxaban. **Case Report:** A 58-year-old female patient, who presented with a picture of Non-arteritic Ischemic Optical Neuritis (NAION-NA), after infection with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (COVID-19), due to thrombotic events, which were confirmed through ophthalmological exams and clinical evolutionary control was performed with PEV. Drug treatment was performed with Rivaroxaban for 100 days, and after 40 days, the patient reported complete recovery of the visual field. Ophthalmological, neurophysiological (PEV) examinations were performed. To define the effective therapeutic dose, as well as the treatment time, larger population studies are needed. The PEV can be used as a method to assess the evolution of the improvement of the lesion, before, during and after drug treatment. **Conclusion:** NOIA-NA secondary to COVID-19, being diagnosed in a timely manner, with targeted neurophysiological and ophthalmological exams, is possible for complete recovery with the use of oral anticoagulants, in this case Rivaroxaban, accompanied by PEV. These outcomes were observed in the present case.

**Keywords:** Optic Neuritis, Evoked Potential, Rivaroxaban, COVID-19.

## 1 INTRODUÇÃO

A Neuropatia Óptica Isquêmica (NOI) é causada por uma insuficiência vascular que afeta o nervo óptico. É classificada em dois tipos: as causadas por arterite temporal e as secundárias a doenças como: diabetes, pressão alta e doenças autoimunes<sup>5,14</sup>.

A Neuropatia Óptica Isquêmica não Arterítica (NOIA-NA) é relativamente frequente e geralmente afeta pacientes brancos acima de 50 anos. O quadro clínico é a baixa de visão, descrito como um barramento de apenas um olho, indolor. É comum a piora do quadro visual por 10 dias. Uma vez atrofiado, o nervo óptico não pode ser recuperado, o que torna importante a proteção do olho não acometido<sup>10,18</sup>.

O diagnóstico se faz pela história clínica e achados de exames. A fundoscopia é essencial na avaliação e deve ser associada a ressonância magnética (RM) cerebral e orbital. A inflamação do nervo óptico é demonstrada na RM em aproximadamente 95% dos pacientes com neurite óptica <sup>16</sup>.

Outros exames podem ser utilizados para elucidar causas, acompanhar a evolução ou excluir diagnósticos diferenciais como a punção lombar, testes sorológicos, angiografia fluoresceínica, tomografia de coerência óptica e o potencial evocado visual. Neste estudo, é destacado o uso do Potencial Evocado Visual como método de diagnóstico e seguimento da NOIA-NA <sup>3,21</sup>.

O Potencial Evocado Visual (PEV) é um exame que avalia a integridade das vias visuais que a partir de um estímulo luminoso identifica as ondas elétricas geradas. Essas ondas são formadas na região do encéfalo chamada córtex occipital. O objetivo do exame é avaliar a presença e a latências dessas ondas identificando distúrbios do nervo óptico ou das vias ópticas. Seu uso no diagnóstico de distúrbios visuais e neurológicos é bem estabelecido. As estruturas corticais e subcorticais da via visual são possíveis de serem avaliadas, tanto a sua função quanto a sua integridade, pelo PEV <sup>1,21</sup>.

O PEV é utilizado no diagnóstico de lesões do nervo óptico como: desmielinizantes (esclerose múltipla), compressivas (tumores) ou não compressivas (neurite óptica isquêmica, ambliopias nutricionais e tóxicas, alcoolismo, encefalopatias metabólicas, por anóxia, adrenoleucodistrofia dentre outras) <sup>4,17</sup>.

No caso em questão, foi observada a manifestação da Neurite Óptica logo após a infecção por Corona Vírus (COVID-19). Essa doença, que é causada pelo vírus de RNA SARS-CoV-2, foi identificada na China, em dezembro de 2019, sendo uma doença inflamatória sistêmica. Em alguns pacientes a SARS-CoV-2 provoca uma ativação exacerbada do sistema imune, conhecida como "tempestade de citocinas", com ativação monocitária, expressão de fator tecidual, ativação plaquetária e liberação de substâncias pró-coagulantes <sup>8,15,23</sup>.

Essas alterações provocam a degradação do glicocálix e perda das funções anti-inflamatórias, antitrombóticas, de regulação da permeabilidade do endotélio vascular, aumento das moléculas de adesão e ativação de polimorfonucleares. Também provocam a liberação das *Neutrophil Extracellular Traps* (NETS), DNAs pró-coagulantes, histonas e moléculas indutoras de lesão, em consequência a essas alterações, ocorre ativação do sistema de coagulação, aumento da geração de trombina, diminuição dos anticoagulantes

naturais e supressão da fibrinólise, promovendo eventos trombóticos que por fim pode afetar o nervo óptico levando a NOIA-NA <sup>2,8,22</sup>.

Em muitos casos a neurite óptica tem uma remissão espontânea, e os sinais e sintomas melhoram sem a necessidade de um tratamento específico. No entanto, é sempre importante o acompanhamento com o oftalmologista e neurologista, que podem avaliar a necessidade de uso de medicamentos, como corticoides para diminuir a inflamação do nervo, realização de uma cirurgia para descomprimir o nervo óptico e, como descrito nesse relato, o uso de anticoagulante, pois se tratou de um evento trombolítico após a infecção por COVID-19 <sup>8,9</sup>.

Os anticoagulantes são uma classe ampla de medicamento que atuam na inibição dos fatores de coagulação ou na interferência na síntese desses fatores. Neste estudo foi destacado a Rivaroxabana que é um anticoagulante oral derivado da oxazolidona e pertence à classe dos inibidores do Xa. Os inibidores do fator Xa inibem a formação de trombina e previne a conversão de fibrinogênio em fibrina. Agem diretamente, ligando-se ao sítio ativo de ação, ou indiretamente, catalisando a ação da antitrombina <sup>7</sup>.

Por fim, neste estudo, buscou-se discutir a NOIA-NA como complicação da COVID-19, mostrar a importância do PEV diagnóstico e controle clínico da melhora da lesão isquêmica e destacar o uso da Rivaroxabana como opção terapêutica anticoagulante nessa afecção.

## 2 RELATO DE CASO

Trata-se de paciente do sexo feminino, 58 anos, hipertensa, em uso irregular de hidroclorotiazida, encaminhada por oftalmologista ao consultório de neurofisiologia para realização de exame de Potencial Evocado Visual (PEV). Inicialmente foi realizado o preenchimento completo da anamnese e do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A paciente relatou que apresentou sinais e sintomas de síndrome gripal no dia 09/01/2021, sendo confirmado o diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Severa Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), por *swab* nasal, (RT-PCR) e que cerca de 10 dias após o diagnóstico de COVID-19, iniciou quadro de turvação visual em olho direito.

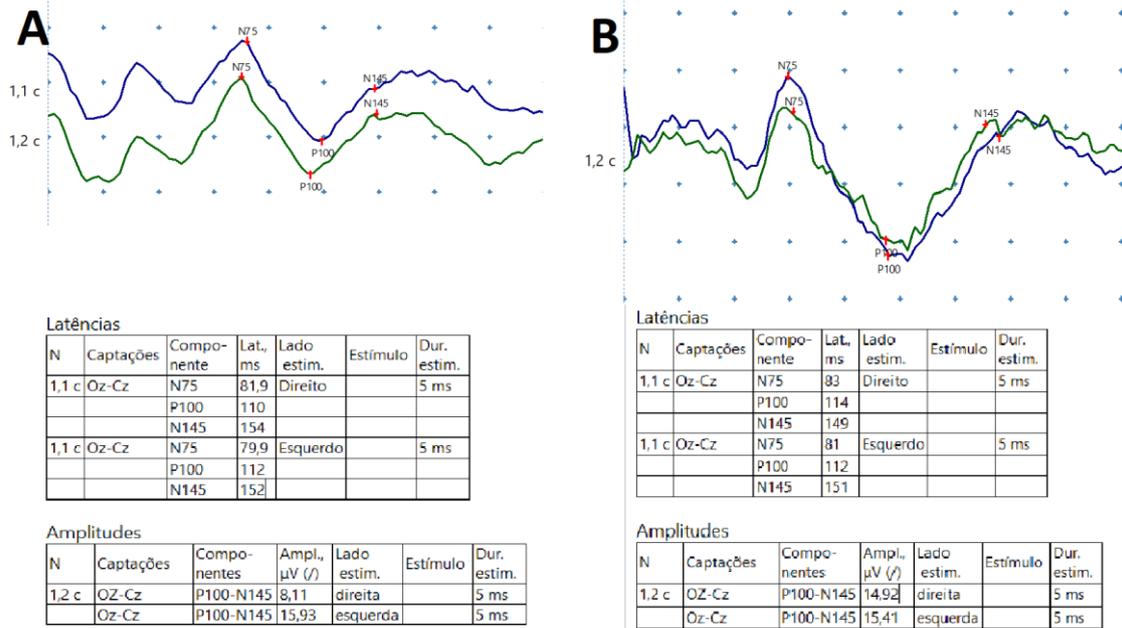
No dia 20/01/2021, passou por avaliação oftalmológica, apresentando acuidade visual EDTRS (do inglês *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) sem anormalidades (20/20 bilateral) porém, à fundoscopia, evidenciou-se presença de edema macular em olho direito, com hemorragias no polo posterior do tipo borrões circulares, assim como retinas aplicadas em 360° sem tração ou rasgaduras (**Figura 2,A**). À

tomografia de coerência óptica (OCT) de mácula do olho direito, observou-se contorno foveal preservado, com hemorragias nas camadas intrarretinianas, espessura foveal de 246 micras (**Figura 4,A**) e edema de disco óptico (**Figura 3,A**). À retinografia do olho direito evidenciou a presença de edema, hemorragias no polo posterior e cruzamentos arteriovenosos patológicos com ingurgitamento venoso da artéria oftálmica (**Figura 3,A**). Sem alterações no olho esquerdo.

Seguiu investigação e propedêutica neurológica, incluindo ressonância e angiorressonância do encéfalo e vasos cerebrais arteriais, ambas sem alterações. Em 01/02/2021 realizou PEV onde foi identificado redução da amplitude da onda P100 ao estímulo em olho direito, e sem alterações no PEV ao estímulo do olho esquerdo (**Figura 1, A**). No PEV normal espera-se a formação de uma onda negativa em torno de 75ms (N75), que indica a passagem do estímulo no lobo occipital assim como uma onda positiva em torno de 100ms (P100), indicando a passagem do estímulo nas áreas do córtex estriado e pré-estriado do lobo occipital e suas conexões com vias tálamo-corticais. A amplitude diminuída pode indicar, dentre outras patologias, lesões isquêmicas retro bulbar como a Neurite Óptica Isquêmica não Arterítica (NOIA-AN). Os exames complementares oftalmológicos indicaram evento trombótico, dessa forma foi optado por iniciar o uso de Rivaroxabana 10mg/dia.

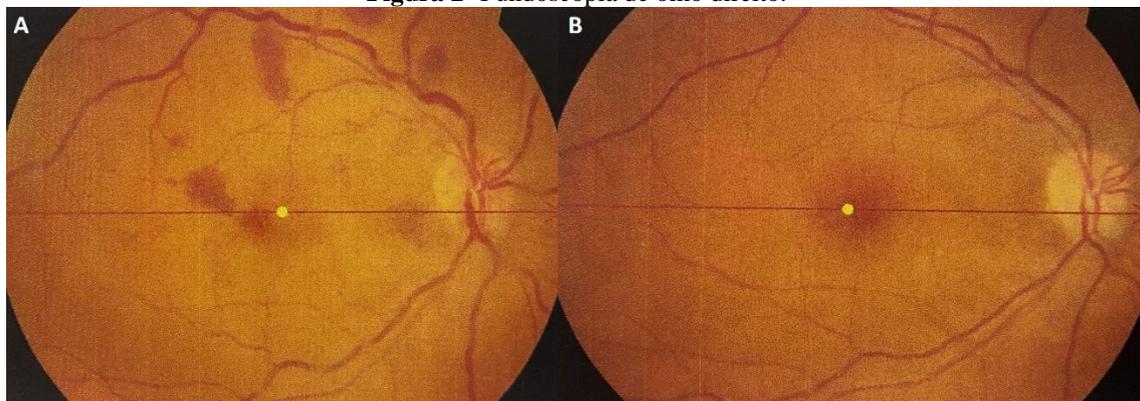
No dia 12/05/2021 paciente apresentou melhora significativa no exame oftalmológico, a fundoscopia não evidenciou presença de edema macular no olho direito (**Figura 2,B**). À OCT de mácula do olho direito, denotou-se contorno foveal preservado, com redução geral da espessura retiniana, com espessura foveal de 204 micras (**Figura 4,B**) e, disco óptico sem edema (**Figura 3,B**). Sem alterações no olho esquerdo. Evidenciando dessa forma resolução do quadro apresentado. Um novo exame neurológico e neurofisiológico foi realizado para controle evolutivo do PEV, não evidenciando alteração de amplitude da onda P100 ao estímulo unilateral do olho direito e olho esquerdo, denotando preservação da via visual bilateral.

**Figura 1-** Potencial Evocado Visual (PEV).



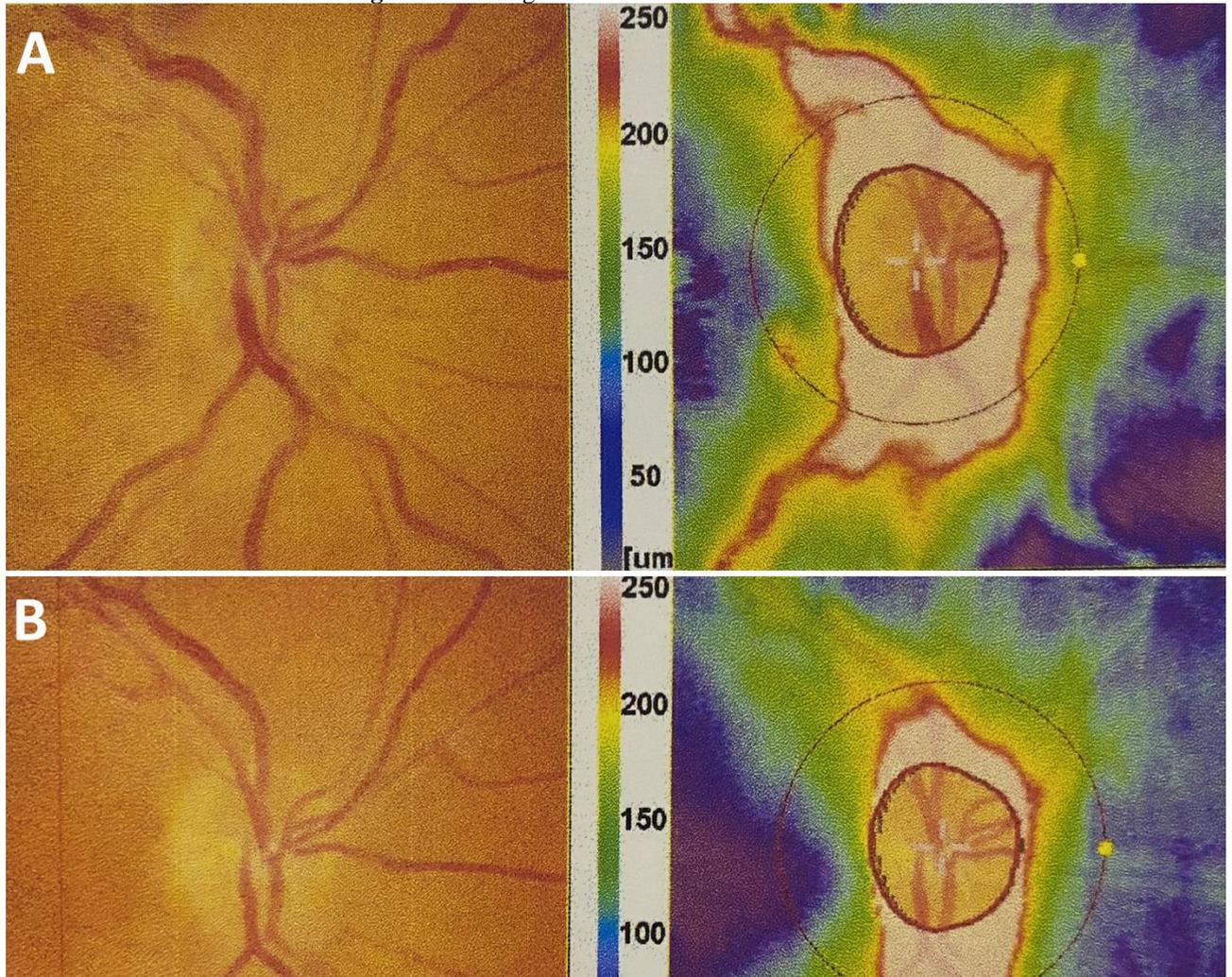
**Legenda:** **A:** 01/02/2021: Diminuição da amplitude da onda P100; 8,11 µV em olho direito, e 15,93 µV em olho esquerdo, indicando uma lesão isquêmica em olho direito. **B:** 12/05/2021: Amplitude da onda P100 de 14,92 µV olho direito e, 15,41 µV em olho esquerdo, indicando integridade da via visual bilateralmente.  
**Fonte:** Oliveira Filho ER, et al., 2021.

**Figura 2-** Fundoscopia de olho direito.



**Legenda:** **A:** 20/01/2021: Edema macular com hemorragias em polo posterior e ingurgitamento venoso. **B:** 12/05/2021: sem alterações significativas.  
**Fonte:** Oliveira Filho ER, et al., 2021.

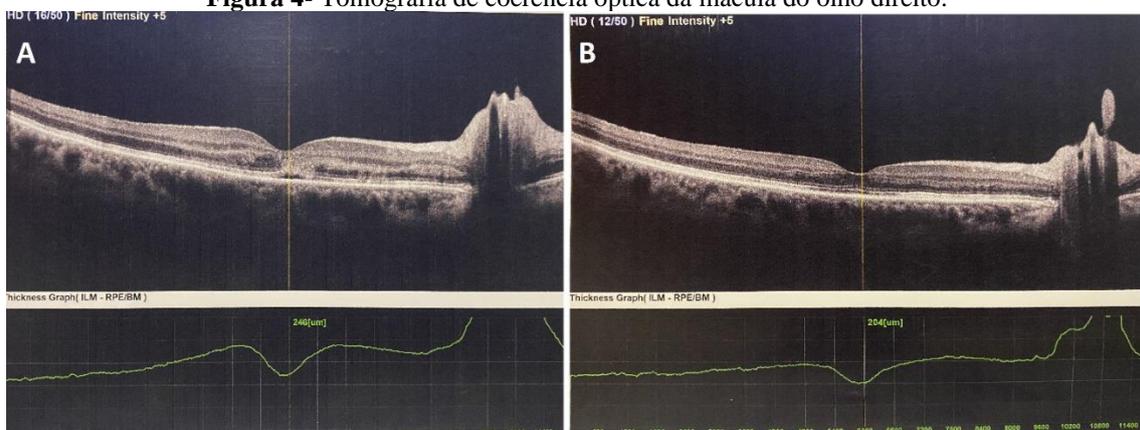
**Figura 3-** Retinografia de olho direito.



**Legenda:** A: 20/01/2021: Edema de disco óptico e, OCT mostrando alteração da espessura da camada de fibras nervosas (RNFL) peridiscal. B: 12/05/2021: sem alterações significativas.

**Fonte:** Oliveira Filho ER, et al., 2021

**Figura 4-** Tomografia de coerência óptica da mácula do olho direito.



**Legenda A:** 20/01/2021: Espessura foveal de 246 micras **B:** 12/05/2021: Espessura foveal de 204 micras.

**Fonte:** Oliveira Filho ER, et al., 2021.

### 3 DISCUSSÃO

No presente estudo foi feita uma revisão sobre a Neuropatia Óptica Isquêmica, levando-se em conta suas características epidemiológicas, sintomas, métodos diagnósticos, exames complementares e tratamentos. Observou-se que a paciente em questão era do sexo feminino, com idade acima de 50 anos e hipertensa, o que foi de acordo com outros estudos encontrados<sup>18,19</sup>.

Assim como descrito na literatura, a paciente do estudo também apresentou perda indolor de visão evoluindo ao longo de dias com alterações atitudinais características dos campos visuais. Apresentou redução da acuidade visual e no exame oftálmico apresentou os achados clássicos como: edema do disco óptico acompanhado de hemorragias peripapilares em chama e estreitamento das arteríolas peripapilares<sup>14,16</sup>.

O PEV foi utilizado como exame complementar e para seguimento da paciente com NOIA-NA como complicação da COVID-19. Ficou evidenciado uma queda da amplitude da Onda P100 no olho direito pelo PEV, indicando lesão isquêmica, os exames oftalmológicos confirmam essa lesão. Da mesma forma no controle evolutivo da paciente ao retornar ao consultório, evidenciou-se uma normalidade da amplitude do PEV em olho direito em comparação contralateral, bem como dos exames oftalmológicos. Corroborando com esses achados, outro estudo também evidenciou o PEV como exame complementar para Neurite Isquêmica, marcando a queda da amplitude da onda P100 no olho afetado<sup>3,4</sup>.

Também foi feita uma revisão literária sobre as complicações trombóticas e coagulopatia que ocorrem frequentemente na COVID-19. Notou-se que as características da coagulopatia associada a COVID-19 são distintas daquelas observadas com coagulopatia induzida por sepse bacteriana e coagulação intravascular disseminada. Na coagulopatia da COVID-19 ocorre aumento de dímero D e dos níveis de fibrinogênio<sup>15,20,24</sup>.

Ainda, pacientes que apresentem infecção e conseqüentemente desenvolvem resposta inflamatória sistêmica podem evoluir com lesão endotelial e consecutivo aumento na geração de trombina e diminuição da fibrinólise endógena. Em estudo recente realizado na China, verificou-se que o Tempo de Protombina (TP) de pacientes com SARS-CoV-2 estava significativamente aumentado quando comparado com indivíduos saudáveis (81% vs 97%)<sup>11,12,13</sup>.

No tratamento foi optado pelo uso da Rivaroxabana 10mg de 24/24 horas, sendo observado uma recuperação do campo visual de olho direito pela paciente após 60 dias

de uso da medicação. A paciente fez uso da medicação durante 100 dias, sem intercorrências. No entanto, ainda não existem resultados suficientes para definir critérios importantes à preparação do plano terapêutico <sup>6</sup>.

#### **4 CONCLUSÃO**

Neste estudo, mostrou-se a aplicabilidade do exame de PEV no controle clínico da NOIA-NA, assim como os exames oftalmológicos realizados. O uso da Rivaroxabana, também evidencia-se como uma alternativa terapêutica na NOIA-NA secundária a COVID-19. Ainda são necessários estudos mais amplos para definição da dose terapêutica assim como o tempo adequado de tratamento. Porém, a terapia anticoagulante tem sido bastante implementada em pacientes que desenvolvem coagulopatia na infecção por COVID-19 <sup>7</sup>.

Ao descrever uma condição patológica, o uso de exames diagnósticos, sobretudo o PEV, bem como o tratamento com Rivaroxabana, objetiva-se contribuir com a atual literatura médica. Também confere relevância a este relato o fato de tratar-se de uma complicação clínica secundária à infecção por COVID – 19, tema atual e que carece de estudos. O presente relato, portanto, contribui cientificamente ao mostrar um método diagnóstico e uma opção terapêutica para a NOIA-NA por COVID-19 e impulsiona o aprimoramento no manejo clínico desses pacientes, tornando-se importante para a literatura mundial.

## REFERÊNCIAS

- 1- Andrade EP, et al. Alterações encontradas no potencial visual evocado por padrão reverso em pacientes com esclerose múltipla definida reverso em pacientes com esclerose múltipla definida. *Arq. Bras. Oftalmol*, 2007; 70 (6).
- 2- Aragão RE, et al. Bilateral optic neuritis after dengue viral infection: case report. *Arq Bras. Oftalmol*, 2010; 73(2):175-8.
- 3- Azarmina M, et al. Increased Latency of Visual Evoked Potentials in Healthy Women during Menstruation. *J Ophthalmic Vis Res*, 2011; 6 (3): 183-186.
- 4- Danhua ZHU, et al. “A Survey of Stimulation Methods Used in SSVEP-Based BCIs.” *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2010; 12p.
- 5- Duarte T, et al. Relação entre o perfil tensional noturno e a prevalência e gravidade da retinopatia hipertensiva. *Rev Port Cardiol*, 2018; 37(2):169-73.
- 6- Eriksson BI, et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*, 2009; 48 (1):1-22.
- 7- Garcia D. Novel anticoagulants and the future of anticoagulation. *Thromb Res.*, 2009; 123(Suppl 4):S50-5. S0049-3848(09)70144-6.
- 8- Giannis D, et al. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV -1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdam, 2020; v. 127, n. 104362, p. 1-4.
- 9- Gold DM, Galetta SL. Neuro-ophthalmologic complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Neuroscience Letters*, 2021; 742: 135531.
- 10- Kahloun R, et al. Infectious optic neuropathies: a clinical update. *Eye Brain*, 2015; 7:59-81.
- 11- Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Educ Program Am Soc Hematol*, 2009; (1); 240- 246.
- 12- Levi DM, et al. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin. Thromb. Hemost*, 2015; 41(1); 9-15.
- 13- Levi DM, et al. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.*, 2017; 149; 38–44.
- 14- Monteiro MLR, Zangalli AL. *Neuro-oftalmologia*. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012; 430p.
- 15- Nascimento JHP, et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2020; 114(5).

- 16- Pascolini D, mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.*, 2012; 96(5):614-8.
- 17- Pescosolido N, et al. Role of Electrophysiology in the Early Diagnosis and Follow-Up of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.*, 2015; 319692.
- 18- Rho J, et al. A Case of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy with COVID-19. *Cureus*, 2020; 12 (12): 1-3.
- 19- Santos RW, et al. Retinopatia em pacientes hipertensos e/ou diabéticos em uma unidade de saúde da família. *Rev Bras Oftalmol*, 2014; 73(2):108-11.
- 20- Schmitt FCF, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*, 2019; 9(1); 19.
- 21- Snell RS. *Neuroanatomia Clínica*. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011; p.284-7.
- 22- Wright FL, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19. *Journal of the American College of Surgeons*, Chicago, 2020; v. 231, n. 2, p. 193-203.
- 23- Tiburi RGB, et al. Coagulopatia induzida pelo estado inflamatório da infecção pela Covid-19. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 2021; v.4, n.2, p. 88478-8501.
- 24- Sá LP, et al. COVID 19 e sua correlação com eventos trombóticos no sistema nervoso central. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 2020; v.3, n.6, p. 19065-19069.