

# CAPÍTULO 35

## A IMPORTÂNCIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E O COVID-19

*Palavras-chave: Covid-19; AVC; Alterações Neurológicas*

MARIA CLARA MARQUES MENDONÇA MARTINS<sup>1</sup>  
PÉRICLES JORGE RAPOSO GUIMARÃES<sup>2</sup>  
HERMANN SILVA BRITO LIMA BUARQUE DE GUSMÃO<sup>3</sup>  
ANA LUÍSA DO AMARAL PEREIRA BRANDÃO<sup>4</sup>  
ROBERT ANDRADE CUNHA<sup>2</sup>  
RICARDO BRUNO ARAÚJO NUNES<sup>2</sup>  
CHRISTIAN CLEBER MAUX CALHEIROS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente - Centro Universitário CESMAC, Maceió/AL.

<sup>2</sup>Discente - Centro Universitário Tiradentes (UNIT), Maceió/AL.

<sup>3</sup>Discente - Universidade Federal de Alagoas, Maceió.

<sup>4</sup>Discente - Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife.

## INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença com potencial grave, causada por um novo coronavírus denominado síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARV-CoV-2), (BERGER, 2020).

A doença teve seu início documentado em dezembro de 2019, com vários casos de pneumonia de causa desconhecida confirmados em Wuhan, China, que foram posteriormente confirmados em outras partes do mundo, causando uma pandemia global. No momento em que este capítulo foi escrito, a pandemia afetou, ao menos 210 países, com mais de 219 milhões de casos confirmados e mais de 4,5 milhões de mortes. Na maioria dos pacientes, a doença é caracterizada por febre, tosse seca, dispneia e hipóxia, e as radiografias de tórax ou tomografias computadorizadas mostram características de pneumonia intersticial.

No entanto, a COVID-19 não é apenas uma doença respiratória, mas também afeta outros órgãos, incluindo o cérebro (NANNONI *et al.*, 2020). Nesse contexto, destaca-se o acidente vascular cerebral (AVC), que é um dos maiores causadores de morbimortalidade ao longo do mundo, tornando-se assim um grande problema à saúde pública, além de ser uma das principais causas de incapacidade temporária ou permanente. O AVC isquêmico secundário a COVID-19 grave é comum e fatal quando aparece. Os pacientes com COVID-19 grave eram mais propensos a ter complicações com AVC isquêmico e isso estava associado a taxas de mortalidade mais altas (ZHANG *et al.*, 2021). Esses eventos vêm sendo cada vez mais documentados, tanto em pacientes com comorbidades pré-existentes como em pacientes sem fatores de risco cardiovasculares (CLAIRE, 2020).

Portanto, é necessário ressaltar a respeito da fisiopatologia, que apesar de não ter uma definição certa, há algumas teorias. O primeiro mecanismo está relacionado com a ativação da via de coagulação com elevação do D-dímero e fibrinogênios causado pelo SARS-CoV-2. Já no segundo mecanismo, o SARS-CoV-2 se liga aos receptores da enzima de conversão de angiotensina (ACE2) nas células endoteliais, gerando uma resposta inflamatória maciça, aumentando a vasoconstrição e, conseqüentemente levando a danos no órgão-alvo e acidente vascular cerebral.

Por fim, o último mecanismo que leva ao acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) está relacionado com a ativação contínua e descontrolada do sistema imunológico causada pela infecção viral, com subsequente liberação excessiva de citocinas (WOOL & MILLER, 2020; AGHAGOLI *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2021; NANNONI *et al.*, 2021). Essas citocinas promovem a aterosclerose, que é a ruptura da placa e trombose sobreposta. Entretanto, apesar de haver teorias, a literatura até então publicada tem se limitado a estudos de coorte observacionais, relato de casos e série de casos, sendo necessário maior aprofundamento na temática (CLAIRE, 2020).

A partir disso, esse capítulo tem como objetivo analisar as associações existentes entre o AVC e o COVID-19, a fisiopatologia e sua aplicabilidade.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada no mês de março de 2021 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: Covid-19 e *Stroke*, associados ao operador booleano AND. Desta busca foram encon-

trados 536 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2020 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e metanálise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão, sem restrições quanto ao tipo de idioma.

Após os critérios de seleção restaram 22 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos na pesquisa acerca do COVID-19 e o AVC, pôde-se encontrar diversas evidências e exemplos de estudos que comprovam a correlação entre essa infecção e seu acometimento vascular cerebral. Segundo a Organização Mundial do AVC, o COVID-19 pode realmente aumentar o risco de AVC isquêmico devido ao estado de hipercoagulabilidade e aos efeitos no sistema cardiovascular associados a uma forma grave de infecção viral (FISHER, 2020).

Múltiplos fatores de risco associados com o SARS-CoV-2 e seu desenvolvimento podem contribuir para o aumento da gravidade e início mais precoce do AVC isquêmico agudo, incluindo hipercoagulabilidade generalizada, resposta imune desregulada levando à síndrome de liberação de citocinas, danos às células endoteliais levando a aumento da inflamação e trombose, desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, efeito citotóxico direto no sistema nervoso relacionado à captação do receptor da enzima de conversão 2 (ACE-2) do vírus SARS-CoV-2,

hipoxemia relacionada à insuficiência cardiorrespiratória, e desarranjos metabólicos (ZAKERI *et al.*, 2021).

Existem três mecanismos fisiopatológicos que estão associados com o COVID-19 e o quadro de acidente vascular cerebral.

O primeiro mecanismo fisiopatológico está ligado com a ativação da via de coagulação com dímero-D e fibrinogênio elevados, esta é uma característica comum de muitos indivíduos com infecção grave por COVID-19. Essa coagulopatia, denominada coagulopatia induzida por sepse (SIC), está relacionada à resposta inflamatória sistêmica induzida por infecção e pode contribuir para o aumento do risco de trombose e acidente vascular cerebral. A hipercoagulação pode levar ao acidente vascular cerebral isquêmico, promovendo tromboembolismo venoso e embolia paradoxal, fato que poderia explicar o acidente vascular cerebral por oclusão de grandes vasos em jovens sem fatores de risco vascular, onde a ruptura da placa ou trombose *in situ* parece menos provável (NANNONI *et al.*, 2021).

O segundo mecanismo fisiopatológico tem haver no modo como o SARS-CoV-2 consegue entrar nas células. O SARS-CoV-2 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Essa ligação é pelo menos 10x mais forte do que a de outros vírus SARS, o que pode ser um fator essencial que influencia as taxas de infecção por COVID-19 mais altas em humanos (KEMPURAJ *et al.*, 2020). Esse receptor é expresso nos pulmões, coração, rins e endotélio vascular. A invasão viral direta de células endoteliais causa uma inflamação ou também chamada de endotelite. Além disso, a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE-2 causa uma depleção de sua disponibilidade por meio de endocitose e, em última análise, uma regulação negativa do sistema renina-angiotensina (SRA). Na verdade, a geração

sem oposição da Angiotensina II, não mais contrabalançada pela Angiotensina 1-7, piora a lesão pulmonar e também é responsável pela disfunção endotelial em órgãos como o coração e o cérebro. Isso pode resultar em aumento da atividade simpática, perda da autorregulação da pressão arterial e vasoconstrição com subsequente isquemia de órgãos (NANNONI *et al.*, 2021).

Por fim, o último mecanismo fisiopatológico, está relacionado com os pacientes que desenvolveram o quadro grave da doença. Esses pacientes demonstraram níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL): IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). Níveis elevados de citocinas causam inflamação e hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19, o que pode ser atribuído a várias razões. Primeiro, as citocinas interagem com o sistema de coagulação como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , fato que facilita a liberação do fator tecidual (FT), que ativa a via extrínseca da coagulação. Além disso, promovem a expressão do PAI-1, o que resulta na inibição do sistema de fibrinólise. Além disso, os níveis de inibidores da via do FT e antitrombina estão diminuídos em um ambiente inflamatório, o que provoca a ativação do sistema de coagulação.

Em segundo lugar, as citocinas interagem com os NETs. Estudos anteriores indicaram que as citocinas promovem a formação de NET, que desencadeia as vias de coagulação extrínseca e intrínseca, resultando na geração de trombina. Terceiro, quando promovido por IL-1 $\beta$ , IL-8 e TNF- $\alpha$ , as células sanguíneas como os eritrócitos, leucócitos e linfócitos expõem a fosfatidilserina (PS) à sua membrana externa, o que leva a um estado hipercoagulável. Em resumo, infere-se que os níveis elevados de citocinas em pacientes com COVID-19 e a subsequente ativação do siste-

ma de coagulação levam à EIA (ZHANG *et al.*, 2021).

Um estudo de coorte retrospectivo constatou que um grupo de 1.916 adultos, tratados para COVID-19 em 2 hospitais de Nova York, que 1,6% do total sofreu um acidente vascular cerebral isquêmico. Em comparação, a taxa de AVC entre pacientes com influenza entre 2016 e 2018 foi de 0,2%. O tempo médio desde o início dos sintomas do COVID-19 até o AVC foi de 16 dias. (WOOL, 2021).

Outros dois estudos realizados por (SIEPMANN *et al.*, 2021) reafirmam a análise, em que um deles foi um estudo observacional de coorte multicêntrico envolvendo 165 pacientes, em quatro hospitais participantes na Saxônia e Alemanha para caracterizar pacientes consecutivos com COVID-19, confirmado em laboratório e que sofreram AVC agudo durante a hospitalização, no qual resultou uma taxa geral de acidentes vasculares cerebrais de 4,2%. Já o segundo, foi uma pesquisa sistemática da literatura que identificou dois estudos observacionais envolvendo 576 pacientes com a infecção, confirmados em laboratório e obteve-se uma incidência de 2,6% o que equivale a 15 pacientes relatados como tendo um acidente vascular cerebral relacionado à hospitalização por COVID-19.

Algumas características mais comuns nas clínicas de pacientes que desenvolveram o AVC após terem se contaminado com COVID 19 são a hipertensão, o diabetes *mellitus* e a hiperlipidemia. Os sintomas relacionados com o COVID nesses pacientes foram a febre, os sintomas respiratórios agudos e a dispneia. Alguns sintomas típicos do COVID-19 não foram apresentados, ou seja, não havia os sintomas respiratórios agudos e a infecção respiratória ocasionada pelo COVID-19 foi detectada acidentalmente na tomografia e radiografia, antes mesmo de ter sido feito o teste para o vírus (GOH *et al.*, 2020).

Os AVC, especialmente aqueles que são causados pela oclusão de grandes vasos, estão associados a certas condições pré-trombóticas, e a subsequente imobilidade e hospitalização de emergência podem fazer com que haja o aumento dos riscos de complicações trombóticas. Diante do exposto, o medicamento a ser escolhido para os casos de condições trombóticas vai depender das diretrizes e preferências institucionais, mas a alteração farmacocinética causada pelo COVID nesses pacientes deve ser levada em conta. (MA *et al.*, 2021).

Esse fato levanta a questão: saber se o rastreamento da infecção por COVID-19 de rotina é realmente necessário para pacientes com AVC sem sintomas. Isso ocorre principalmente quando o mecanismo do AVC não está tão claro ou, ainda, não possui os fatores de risco cardiovascular tradicionais. Além disso, é particularmente difícil observar os

sinais de AVC isquêmico em pacientes que estão gravemente enfermos com COVID-19. Esses pacientes são frequentemente intubados e sedados, o que pode mascarar suas características clínicas (YAGHI *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

Diante de todo o exposto e, com base na revisão integrada de literatura realizada, pode-se concluir, por meio de abundantes indícios que há uma associação entre o acidente vascular cerebral e o COVID-19, por meio de três mecanismos fisiopatológicos que evidenciaram esta relação.

Assim, é necessário aprofundar a respeito da correlação entre essas duas mazelas, com objetivo de reduzir a taxa de mortalidade dos pacientes acometidos pelas duas doenças.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGHAGOLI, G. *et al.* Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocritical care*, v. 34, p. 1062, 2021.
- AMEZCUA, J.M.G. *et al.* COVID-19-Induced Neurovascular Injury: a Case Series with Emphasis on Pathophysiological Mechanisms. *SN comprehensive Clinical Medicine*, v. 2, p. 2109, 2020.
- BERGER, J. R. COVID-19 and the nervous system. *Journal of NeuroVirology*, v. 26, p. 143, 2020.
- BEYROUTI, R. *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 91, p. 889, 2020.
- ELLUL, M A. *et al.* Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, v. 19, p. 767, 2020.
- FOTUHI, M. *et al.* Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 76, p. 3, 2020.
- GARG, RAVINDRA K. Spectrum of Neurological Manifestations in covid-19: A review. *Neurology India*, v. 68, p. 560, 2020.
- GOH, C. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, v. 50, p. 587, 2020.
- KEMPURAJ, D. *et al.* COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *The Neuroscientist*, v. 26, p. 402, 2020.
- LEIRA, E C. *et al.* Preserving stroke care during the COVID-19 pandemic: potential issues and solutions. *American Academy of Neurology*, v. 95, p. 124, 2020.
- MA, A. *et al.* Stroke and Thromboprophylaxis in the Era of COVID-19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 30, 2021.
- MaRKUS, H.S & BRAININ, M. *et al.* COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *International Journal of Stroke*, v. 15, p. 361, 2020.
- MORASSI, M. *et al.* Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *Journal of Neurology*, v. 8, p. 2185, 2020.
- NANNONI, S. *et al.* Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*, v. 16, p. 137, 2021.
- SAGRIS, D. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke. *European Journal of Neurology*, v. 00, p. 1, 2021.
- SIEPMANN, T. *et al.* Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, v. 28, p. 238, 2021.
- SPENCE, J. D. *et al.* Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovascular diseases*, v. 49, p. 451, 2020.
- TREJO-GABRIEL-GALÁN, JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurología*, v. 35, p. 318, 2020.
- VOGRIG, A. *et al.* Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience letters*, v. 743, 2021.
- WOOL, G D & MILLER, J L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Phatobiology: Journal of Immunopathology, molecular and cellular biology*, v. 88, p. 15, 2021.
- ZAKERI, A. *et al.* Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *Journal of Nuerointerventional Surgery*, v. 13, p. 202, 2021.
- ZHANG, S. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, v. 47, p. 21, 2021.
- YAGHI, S. *et al.* SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*, v. 51, p. 2002, 2020.
- FISHER, M. The global impact of COVID-19 on stroke, 2020. Disponível em: <<https://www.world-stroke.org/about-wso/presidents-platform/the-global-impact-of-covid-19-on-stroke-survey-report-from-prof-marc-fischer-wso-president-elect#>>>. Acesso em: 10 setembro. 2020.