



A RELAÇÃO ENTRE O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E A COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE BRAIN STROKE AND COVID-19: A NARRATIVE REVIEW

Fernando Antônio Ramos Schramm Neto ¹
Lahyse de Oliveira e Oliveira ²
Juliana Fraga Vasconcelos ³

Manuscrito recebido em: 24 de abril de 2021.

Aprovado em: 13 de junho de 2021.

Publicado em: 16 de junho de 2021.

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura acerca das teorias que buscam explicar a possível relação entre a COVID-19 e o AVC. **Método:** Realizou-se busca na literatura científica nas seguintes bases de dados: SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Pubmed e Google Sholar. Os descritores utilizados na pesquisa foram: *COVID-19*, *Stroke*, *Interrelation* e *Prognosis*. **Resultados:** Os achados desta pesquisa incluem a relação da COVID-19 com os seus fatores de risco, a ligação do vírus Sars-Cov-2 com a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), e ainda, as respostas inflamatórias desencadeadas pelo vírus em sua clara relação com o desencadeamento do AVC. **Conclusão:** É evidente a relação entre a presença do COVID-19 no organismo humano e a maior predisposição para se desenvolver o AVC, no entanto, novos estudos são necessários para que seja possível aprofundar o conhecimento neste tema, bem como consolidar as teorias envolvendo seu mecanismo.

Palavras Chave: Coronavírus; Acidente Vascular Cerebral; Comorbidade; Inter-Relação.

Abstract

Objective: To review the literature on the theories that seek to explain the possible relationship between COVID-19 and stroke. **Method:** The scientific databases were searched in the following databases: SciELO, Virtual Health Library (VHL), Pubmed and Google Sholar. The descriptors used in the research were: *COVID-19*, *Stroke*, *Interrelation* and *Prognosis*. **Results:** The findings of this research include the relationship between COVID-19 and its risk factors, the connection of the Sars-Cov-2 virus with the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE), and also, the inflammatory responses triggered by the virus in its clear relationship with the onset of stroke. **Conclusion:** The relationship between the presence of COVID-19 in the human organism and a greater predisposition to develop stroke is evident, however, further

¹ Graduando em Medicina pela Universidade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1375-7315>

E-MAIL: fernando78541@hotmail.com

² Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0285-5208>

E-MAIL: lahyseoliveira@gmail.com

³ Doutora em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Feira de Santana. Docente na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pesquisadora colaboradora do Instituto Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0315>

E-MAIL: julianafvs@gmail.com



studies are necessary to be able to deepen the knowledge on this topic, as well as to consolidate the theories involving its mechanism.

Keywords: Coronavirus; Stroke; Comorbidity; Interrelation.

INTRODUÇÃO

No dia 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, povoado localizado na China, foram registrados surtos de uma pneumonia atípica correlacionados ao mercado de frutos do mar e animais¹, que posteriormente seriam identificados como sendo os primeiros casos reportados da infecção pelo novo coronavírus (Sars-Cov-2), potencial causador da síndrome respiratória aguda grave. A alta virulência do SARS-CoV-2 aliada ao grande potencial de transmissão respiratória, via aerossóis, permitiu uma disseminação geográfica rápida por todos os continentes, caracterizando-a como um problema de saúde pública global em ascensão. Diante disso, no dia 11 de março de 2020, o diretor geral da Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica oficialmente o estado de contaminação como pandemia^{2,3}.

Após reconhecer a gravidade da infecção, cada país realizou as medidas necessárias para evitar a disseminação do patógeno viral, embora cada um tenha seguido um ritmo de aplicação distinto, seja por conta das políticas governamentais, como pelo próprio comportamento da população: isolamento social, fechamento dos comércios, distanciamento de pessoa a pessoa, implementação do uso de máscaras em locais públicos, dentre outros. No entanto, por sua elevada virulência, associada a ausência de medicamentos específicos, disponibilidade de vacinas e a existência de políticas públicas desiguais, o SARS-CoV-2 foi capaz de contaminar cerca de 29 milhões de pessoas ao redor do globo, causando o óbito de 926.544, somente nos primeiros seis meses de pandemia⁴. Depois de um ano de pandemia, o Brasil registrou 12.051.619 casos e 295.685 mortes pelo Sars-Cov-2⁵.

O novo coronavírus (Sars-Cov-2), causador da doença COVID-19, é categorizado como um vírus de ácido ribonucleico, da família *Coronaviridae*. A sobrevivência desse patógeno zoonótico depende de um hospedeiro humano, através do seguinte ciclo de vida: a replicação viral é iniciada através da ligação entre uma molécula presente na superfície da partícula viral e os receptores de membrana da



célula hospedeira (adsorção), que permitem a entrada do microrganismo através da fusão de membrana, ou por endocitose (penetração). Com a entrada do vírus no citosol, o capsídeo é removido pela ação dos lisossomos (desnudamento), expondo o RNA que será utilizado na síntese de proteínas virais (síntese viral). Por fim, há formação de partículas virais completas (morfogêneses/ maturação) e a saída do agente patogênico da célula por lise celular ou brotamento^{6, 7, 8}.

As repercussões sintomatológicas são evidências que surgem de acordo com a dispersão do vírus pelo corpo humano. O Sars-Cov-2 é conhecido, principalmente, por suas manifestações respiratórias e gastrointestinais, como febre, dispneia, diarreia, tosse e fadiga. Essa enfermidade, entretanto, exibe uma ampla gama de sintomas, que oscilam desde sintomas leves até complicações, tendo como exemplo a síndrome respiratória aguda grave, pneumonia, lesões cardíacas e renais, sepse, coagulações intravasculares, distúrbios metabólicos^{9,10} e acometimentos neurológicos¹¹. Dentre os sinais neurológicos mais comuns, estão incluídas: cefaleia, síncope, quadros de perda motora, anosmia e ageusia, contudo quadros mais graves como acidente vascular cerebral (AVC), encefalite viral, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda e síndrome de Guillain Barré também estão correlacionados a essa patologia¹². A justificativa para a tal fato, está presente em estudos sobre o processo de replicação viral do Sars-Cov-2, no qual há relatos de má afinidade e replicação nas células neuronais, explicando a quantidade de sintomas e sequelas neurológicas causadas por essa doença^{13,14,15}.

O acidente vascular cerebral ou encefálico, equivalente ao vocábulo inglês *stroke*,¹⁶ é uma emergência médica séria classificada como um déficit neurológico focal, devido a uma lesão focal aguda de causa vascular no sistema nervoso central¹⁷. Essa doença apresenta uma incidência de 3,7 a 5% nos pacientes acometidos por COVID-19, tornando-se um agravo com notáveis índices de morbimortalidade, déficits e um prognóstico desfavorável para o paciente^{18,19}. Apesar dessas informações, a relação de ambos ainda é pouco estabelecida, ratificando a necessidade de estudos que sejam capazes de elucidar o vínculo entre o AVC e o COVID-19, e suas repercussões clínicas para o paciente.



MÉTODOS

O presente estudo se classifica como uma revisão narrativa de literatura, um método de estudo que se fundamenta na análise e revisão da bibliografia existente acerca da temática em questão, cuja finalidade é sintetizar os diferentes resultados de estudos primários sobre a problemática abordada²⁰.

A pergunta que norteou a estratégia de busca foi: “Existe relação entre a COVID-19 e o acidente vascular cerebral?”. O levantamento dos artigos científicos foi realizado nas plataformas PubMed e SciELO. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: *COVID-19*, *Stroke*. O cruzamento entre as palavras chaves foi realizado da seguinte forma, em ambas as bases de dados: *COVID-19 AND Stroke*. Foram considerados elegíveis apenas estudos primários e artigos originais publicados em qualquer idioma em qualquer das bases de dados citadas, sem restrição de tempo. Foram considerados, como critérios de exclusão, livros e documentos, artigos de opinião, artigos de revisão, artigos de revisão sistemática, cartas ao editor, resenhas e anais de congressos. Dados numéricos acerca da COVID-19 no Brasil e no mundo foram obtidos em homepages na internet do Sistema Único de Saúde (UNA-SUS), Portal de Notícias G1 e da Organização Mundial de Saúde (OMS), com o acesso se dando na data mais recente de 09 de junho de 2021.

Em todas as bases de dados foram encontrados 57 artigos, com base nas palavras-chave mencionadas. Os resultados obtidos da pesquisa foram analisados sob a ótica crítica dos autores, que discutiram e selecionaram os que seriam utilizados como fontes para tal revisão. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, bem como após leitura atenciosa do título, resumo e, quando necessário, da leitura do artigo na íntegra, foram considerados 26 artigos para compor o presente estudo.

O PROCESSO FISIOPATOLÓGICO DO SARS-COV-2

Por se tratar de um agente etiológico viral, o Sars-Cov-2 irá possuir o mesmo mecanismo de transmissão e propagação que outros organismos, como o *Morbilivirus* gerador do sarampo. A diferença está na capacidade de contaminação destes agentes, sendo o causador da COVID-19 caracterizado pela baixa



infectividade quando presente no meio²¹. No entanto, o surgimento de novas variantes virais, a partir de mutações genéticas espontâneas no agente patogênico, podem interferir diretamente em seu processo infeccioso, possibilitando uma maior taxa de contaminação a depender de onde tenha ocorrido tal modificação do genoma viral²².

A principal forma de propagação do vírus se dá por meio da disseminação via aerossóis: pequenas gotículas em suspensão no ar ambiente por tempo indeterminado, o que acarreta no transporte de inúmeros agentes virais em apenas uma destas gotículas²¹. Meios para a geração destas pequenas gotas abrangem tosse, espirro e fala²².

As formas de um indivíduo saudável ser contaminado com tais gotículas em suspensão ocorrem através da respiração e dos contatos com o enfermo ou uma superfície contaminada com tais elementos²¹. Após isso, o vírus adentrará o sistema orgânico do indivíduo, e caso não seja neutralizado pelo sistema imunológico, irá iniciar uma nova infecção. Apesar da patogênese ainda não ter sido totalmente compreendida, se reconhece que o vírus tem preferência pelos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 (ECA2), presentes em células dos pulmões, rins, cérebro e outros órgãos²³. Após estabelecer contato com um desses receptores, o vírus utiliza uma pequena estrutura molecular denominada de glicoproteína S para se fixar em tal estrutura, ao mesmo tempo em que usa a proteína hemaglutinina-esterase para reconhecer o ácido siálico exposto pelo receptor, de modo que tal processo permite sua entrada na célula via endocitose^{23, 24}.

Embora a célula tente destruir o vírus presente no interior da vesícula diminuindo o pH da mesma, tal organismo consegue escapar pois este processo induz uma mudança estrutural da hemaglutinina-esterase, induzindo uma fusão com a membrana da estrutura e a consequente saída do vírus^{23, 24}. A partir de então, o agente viral utiliza suas proteínas para fundir seu material genético ao da célula, utilizando-se de sua maquinaria e organelas para sintetizar novas estruturas que comporão novos patógenos que, ao final de todo o processo, serão liberados para infectar mais células^{23, 24}.



A RELAÇÃO COM O AVC

O acidente vascular cerebral (AVC) configura-se como sendo uma enfermidade de causa multifatorial, que resulta na falta de irrigação sanguínea necessária para manter o mecanismo funcional de determinada área do tecido neural. A depender de como se manifesta, o AVC pode ser classificado de duas formas: isquêmico, quando o fluxo sanguíneo necessário para suprir as demandas metabólicas de uma parte do tecido cerebral é interrompido subitamente por algum tipo de obstrução; e hemorrágico, onde uma causa induz um extravasamento do líquido intravascular para o interstício, o que resulta também na ausência de suprimento sanguíneo²⁵.

Muito embora ainda não tenha sido comprovado que a presença do Sars-Cov-2 pode favorecer o aparecimento do AVC em indivíduos enfermos, sabe-se que ambas as condições mantêm relações entre si^{26,27}. Estudos conduzidos na cidade chinesa de Wuhan, indicaram que pacientes que apresentavam comorbidades que eram fatores de risco para o AVC, como hipertensão, diabetes, obesidade e doenças cardíacas, obtinham um curso clínico mais grave para a COVID-19²⁷. Outro fator que aponta para a possível relação entre a COVID-19 e o AVC está no próprio mecanismo de ação do Sars-Cov-2. Ao se ligar no receptor da ECA2 que também está presente no tecido cerebral, o Sars-Cov-2 reduz a ação desta enzima, interferindo diretamente no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e induzindo uma lesão tecidual cerebral, sendo isso grande fator de risco para o AVC^{26,28,29}.

Toda a homeostase do SRAA é mantida pela manutenção do equilíbrio de atuação de suas enzimas, dentre elas a ECA1 e a ECA2. Quando a ação da ECA2 é inativada, não irá ocorrer a conversão da Angiotensina II em Angiotensina I-VII, potente vasodilatador. Dessa forma, a balança do equilíbrio funcional irá pender para o aumento da ação da ECA1, que converte a Angiotensina I em II. Contudo, como a Angiotensina tipo II naturalmente é capaz de induzir citocinas pró-inflamatórias vasculares, como o IL-6 e o TNF- α , além de ser vasoconstritora e potencialmente lesiva à órgãos, quando em elevada concentração, o risco de lesões cerebrais irá aumentar consideravelmente^{26,27}.

Outra teoria aponta que uma formação de trombos sanguíneos induzida por uma série de respostas inflamatórias intravasculares teria um papel



fundamental nesta relação. Tal processo se daria da seguinte forma: por apresentar tropismo pelo Sistema Nervoso Central, em virtude da alta quantidade de receptores de ECA2 localizados em tal tecido, o vírus se dissemina na corrente sanguínea e induz uma série de respostas inflamatórias ao entrar em contato com as células endoteliais da vasculatura cerebral, isto porque tais estruturas podem expor receptores específicos de ligação para com o vírus^{28, 29}. Como resultado, a inflamação cerebral induz a agregação de vários glóbulos brancos na tentativa de conter o vírus. Da mesma forma, plaquetas e moléculas de fibrina se aglomeram no local, caracterizando o quadro de vasculite. Por fim, a presença de tais células pró-inflamatórias induz à formação de um trombo, sendo que este pode se deslocar e, ao obstruir capilares menores, induzir um quadro de tromboembolismo, ou permanecer no local da vasculite, interrompendo o fluxo sanguíneo responsável pela nutrição do tecido cerebral, numa situação conhecida como AVC isquêmico^{28, 29}.

Portanto, embora sejam necessários mais estudos para que se esclareça sobre a relação existente entre a infecção pelo Sars-Cov-2 e o risco maior de se desenvolver o AVC, diversas hipóteses já se mostram promissoras para comprovar tal fato. Faz-se necessário uma ampla cobertura de exames para que se possa garantir, com antecedência, a prevenção ao possível desenvolvimento do AVC em pacientes portadores de COVID-19.

CONCLUSÃO

A infecção pelo Sars-Cov-2 estabelece uma relação direta no desencadeamento das condições vasculares necessárias para o surgimento de um AVC. Embora não se tenha um consenso acerca de como tal doença viral exerce essa relação de causa-consequência, diversas teorias têm sido estabelecidas, havendo necessidade de realização de novos estudos para melhor compreensão dessa relação. De qualquer maneira, todos os profissionais de saúde devem estar cientes do risco do desenvolvimento do AVC em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles pacientes com a forma mais grave da enfermidade. Além disso, é de fundamental importância que os centros médicos responsáveis por oferecer o apoio hospitalar aos pacientes acometidos pela COVID-19 estejam preparados



com os suportes necessários, como medicamentos trombolíticos, exames de imagem, anticoagulantes e antiplaquetários, para controlar o possível desencadeamento desta enfermidade vascular.

REFERÊNCIAS

1. Ogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Potential for global spread of a novel coronavirus from China. *Jour. Of. Travel. Med.* 2020; 27(2).
2. Una-SUS [homepage na internet]. Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus. [acesso em 12 abr 2021]. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus#:~:text=Tedros%20Adhanom%2C%20diretor%20geral%20da,Sars%2D20Cov%2D2>.
3. WHO [homepage na internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [acesso em 09 jun 2021]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
4. Santos IHA, Farias SM, Andrade TRSF, Rezende GES, Torres EC, Cavalcante AB et al. O Acidente Vascular Encefálico como complicação neurológica da COVID-19. *Research, Society and Development.* 2021; 10(1): e19610111535-e19610111535.
5. G1 [homepage na internet]. Brasil registra média de novos casos de Covid acima de 75 mil por dia pela primeira vez na pandemia e passa de 12 milhões. [acesso em 12 abr 2021]. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2021/03/22/brasil-registra-media-de-novos-casos-de-covid-acima-de-75-mil-por-dia-pela-primeira-vez-na-pandemia-e-passa-de-12-milhoes.ghtml>
6. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology.* 2020; 108427.
7. Molinaro EM, Caputo LFG, Amendoeira MRR. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde. 2009; 4: 124-220.
8. Campos FC [homepage na internet]. Replicação Viral. [acesso em 12 abr 2021]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/labvir/material/replicacao_med.pdf
9. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R et al. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review. *Critical Care.* 2020; 24(1): 1–11.
10. Lin C, Arevalo YA, Nanavati HD, Lin DM. Racial differences and an increased systemic inflammatory response are seen in patients with COVID-19 and ischemic stroke. *Brain, Behavior, & Immunity – Health.* 2020; 8: 100137.



11. da Gama BDS, Cavalcante KN. Pandemia do covid-19: acometimento neurológico e os impactos cerebrais. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020; 3(6).
12. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal Of Infectious Diseases*. 2020; 94(1): 55-58.
13. Chu H, Chan JFW, Yuen TTT, Shuai H, Yuan S, Wang Y et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2020; 1.
14. Costa A, Silva-Pinto A. Manifestações Neurológicas e COVID-19 Neurological Manifestations and COVID-19.
15. Bernabe ACA, Tavares ACDO, Tavares MDO, De Araujo IBA, Vilaça LOO, Do Nascimento GLT et al. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELO COVID-19. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELO COVID-19, 1-388.
16. Chaves ML. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. *Rev Bras Hipertens*. 2000; 7(4): 372-82.
17. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for the Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 2064-2089.
18. Ortiz M, Valencia N, Moreno E, Zafra M, Espinel L, Villarreal D et al. ACV y covid-19: una revisión de los estudios observacionales publicados en época de pandemia. *Acta Neurológica Colombiana*. 2020; 36(2): 63–74.
19. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2020; 142(1): 14–22.
20. Mariano AM, Rocha MS. (2017). Revisão da literatura: apresentação de uma abordagem integradora. In *AEDEM International Conference*. 2017; 18: 427-442.
21. Garcia LP. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020; 29: e2020023.
22. Oliveira ACD, Lucas TC, Iquiapaza RA. O que a pandemia da covid-19 tem nos ensinado sobre adoção de medidas de precaução?. *Texto & Contexto-Enfermagem*. 2020; 29.
23. Mendes BS, Tessaro LM, Farinaci VM, de Andrade Moreira V, da Silva Sardenberg RA. COVID-19 & SARS. *ULAKES JOURNAL OF MEDICINE*. 2020; 1.



24. de Almeida JO, de Oliveira VRT, Avelar JLS, Moita BS, Lima LM. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica.
25. Silva IFGD, Neves CFDS, Vilela ACG, Bastos LMD, Henriques MILS. Viver e cuidar após o acidente vascular cerebral. Revista de Enfermagem Referência. 2016; (8): 103-11.
26. Godoy MDS, Yamane FDO. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NA PANDEMIA POR COVID-19. 2020.
27. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA neurology. 2020; 77(6): 683-90.
28. da Gama BDS, Cavalcante KN. Pandemia do covid-19: acometimento neurológico e os impactos cerebrais. Brazilian Journal of Health Review. 2020; 3(6).
29. Brandão SCS, Silva ETAGBDB, Ramos JDOX, Melo LMMPD, Sarinho ESC et al. COVID-19, Imunidade, Endotélio e Coagulação: Compreenda a Interação. 2020.