



OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA

OCCURRENCE OF STROKE IN COVID-19: INTEGRATIVE REVIEW

Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga¹, Amanda Dalcin Dognani², Ana Flávia Fonseca de Oliveira³, Ênio Ázara Oliveira⁴, Geovani Santos da Silva⁵, Helder Teixeira Grossi Filho⁶, Igor Oliveira Bueno⁷, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain⁸, Carollayne Mendonça Rocha⁹

e321110

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i2.1110>

RESUMO

Introdução: No fim de 2019, vários casos da doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) foram diagnosticados em Wuhan, na China, e depois também diagnosticados em outras regiões do mundo, criando uma pandemia global. O acidente vascular encefálico (AVE) é uma síndrome heterogênea que compreende vários mecanismos fisiopatológicos, muitos dos quais parecem ser influenciados pela infecção por SARS-CoV-2. Este artigo de revisão foi desenvolvido para resumir as informações sobre a relação entre o AVE e a infecção por SARS-CoV-2. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A coleta de dados ocorreu nos meses de dezembro de 2021 e janeiro de 2022 nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e LILACS. Para a busca dos artigos utilizaram-se os descritores “COVID-19”; “acidente vascular encefálico” e “isquemia cerebral”, combinados entre si por operadores booleanos. **Resultados e discussão:** Pacientes com COVID-19 que apresentaram AVE tiveram quadros mais graves, internações mais longas, mortalidade mais alta, porém possuíam comorbidades semelhantes aos pacientes que apresentaram AVE sem a presença de infecção viral por SARS-COV-2. **Considerações finais:** Com esse estudo, é possível concluir que são necessários mais artigos que busquem com fidelidade a relação entre COVID-19 e AVE. Até o momento, os estudos demonstram maior número de AVE relacionado a casos graves de COVID-19, com maior mortalidade e internações mais longas. Fatores de confusão precisam ser considerados, como idade e comorbidades mais prevalentes nas populações estudadas.

PALAVRAS-CHAVE: Neurologia. Acidente vascular. Isquemia cerebral

ABSTRACT

Introduction: In late 2019, several cases of Coronavirus 2019 disease (COVID-19) were diagnosed in Wuhan, China, and then also diagnosed in other regions of the world, creating a global pandemic. Stroke is a heterogeneous syndrome comprising several pathophysiological mechanisms, many of which appear to be influenced by SARS-CoV-2 infection. This review article was developed to summarize information on the relationship between stroke and SARS-CoV-2 infection. **Methodology:** This is an integrative literature review. Data collection occurred in the months of December 2021 and January 2022 in the following databases: PubMed, Scielo and LILACS. The descriptors “COVID-19”, “stroke” and “cerebral ischemia” were used to search the articles, combined with Boolean operators. **Results and discussion:** Patients with COVID-19 who presented CVA had more severe stroke, longer hospital stays, higher mortality, but had similar comorbidities to patients who presented stroke without the presence of viral infection by SARS-COV-2. **Final considerations:** With this study, it is possible to conclude that more articles are needed that search with fidelity the relationship between COVID-19 and stroke. To date, studies show higher numbers of stroke related to severe cases of

¹ Curso de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

² Curso de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

³ Curso de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁴ Curso de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁵ Curso de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁶ Curso de Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos, Teresópolis, Rio de Janeiro, Brasil

⁷ Curso de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁸ Curso de Medicina, Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais, Brasil

⁹ Curso de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA
Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Amanda Dalcin Dognani, Ana Flávia Fonseca de Oliveira,
Énio Azara Oliveira, Geovani Santos da Silva, Helder Teixeira Grossi Filho, Igor Oliveira Bueno,
Luiz Gabriel Gonçalves Cherain, Carollayne Mendonça Rocha

COVID-19, with higher mortality and longer hospitalizations. Confounding factors need to be considered, such as age and comorbidities more prevalent in the populations studied.

KEYWORDS: *Neurology. Vascular disease. Cerebral ischemia*

INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019, vários casos da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) foram diagnosticados em Wuhan, na China, e depois também diagnosticados em outras regiões do mundo, criando uma pandemia global. A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) causa a doença COVID-19. Na maioria dos pacientes, a doença é caracterizada por tosse seca, febre, hipóxia e dispneia, com características de pneumonia intersticial na radiografia de tórax ou na tomografia computadorizada. Porém, COVID-19 não é apenas uma doença respiratória e pode afetar outros órgãos, dentre eles, o cérebro.^{8,6}

As manifestações não respiratórias da infecção por SARS-CoV-2 foram descritas de forma progressiva. O primeiro caso relatado de envolvimento neurológico foi de uma meningoencefalite em um paciente de 24 anos com isolamento do vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR). Mais frequentemente as manifestações incluem cefaleia, anosmia/hiposmia, tontura, miopatia, síndrome disexecutiva, ageusia/hipogeusia, agitação/confusão, sinais do trato corticoespinal, síndrome de Guillain-Barré e acidente vascular encefálico (AVE).⁷

Embora o número total de internações por AVE tenha reduzido durante a pandemia, isso pode ser explicado por que os pacientes com sintomas de AVE não procuraram atendimento médico, especialmente quando os sintomas eram leves, devido ao medo de contrair COVID-19. O acidente vascular cerebral isquêmico é uma síndrome heterogênea que compreende vários mecanismos fisiopatológicos, incluindo patologias vasculares e cardíacas, muitas das quais parecem ser influenciadas pela infecção por SARS-CoV-2.¹¹

Inúmeros mecanismos podem estar relacionados ao aparecimento de AVE em pacientes com COVID-19. O estado hipercoagulável foi identificado como um quadro clínico frequente nas formas mais graves da infecção, que está associado a níveis elevados de fibrinogênio e dímero D como resultado de uma resposta inflamatória sistêmica grave induzida pela infecção levando à disfunção endotelial e fenômenos de microtrombose. Além disso, níveis elevados de anticorpos antifosfolípidos foram encontrados em pacientes com COVID-19. Outro mecanismo possivelmente envolvido é a interferência com o eixo renina-angiotensina-aldosterona. Por seu modo de invasão, o SARS-CoV-2 ao entrar na célula causa endocitose dos receptores ACE-2 no endotélio, impedindo a clivagem que esta enzima faz na ACE-1, o que leva a uma elevação dos níveis de angiotensina II, que no que lhe concerne, gera vasoconstrição, aumento dos efeitos pró-inflamatórios e pró-coagulantes podendo fazer com que o paciente desenvolva um AVE.⁷



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA
Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Amanda Dalcin Dognani, Ana Flávia Fonseca de Oliveira,
Énio Azara Oliveira, Geovani Santos da Silva, Helder Teixeira Grossi Filho, Igor Oliveira Bueno,
Luiz Gabriel Gonçalves Cherain, Carollayne Mendonça Rocha

Considerando todos esses pontos, este artigo de revisão foi desenvolvido para resumir as informações sobre a relação entre o AVE e a infecção por SARS-CoV-2, agrupando os estudos relacionados ao tema disponíveis na literatura até o momento atual.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre acidente vascular encefálico em decorrência da COVID-19. Essa categoria de estudo permite a elaboração de uma síntese do conhecimento já relatado na literatura sobre uma determinada temática e promove uma análise de ampla compreensão dos dados encontrados, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento e reflexões para a implementação de novas intervenções.³

Para assegurar o rigor na condução do estudo, foram realizadas as seguintes etapas: definição do tema; elaboração da questão norteadora; busca na literatura; delimitação dos critérios de inclusão e exclusão; leitura dos estudos na íntegra; organização dos artigos delimitando as informações a serem utilizadas; interpretação dos resultados e análise crítica dos estudos selecionados.

Seguindo a ordem, o tema definido foi a relação entre acidente vascular encefálico e a COVID-19. A questão norteadora foi: “Há associação entre acidente vascular cerebral e COVID-19?”. Com a finalidade de responder esta pergunta, a coleta de dados ocorreu nos meses de dezembro de 2021 e janeiro de 2022 por três juízes independentes, nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e LILACS. Para a busca dos artigos utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e suas respectivas traduções: COVID-19; acidente vascular encefálico e isquemia cerebral, os descritores foram combinados entre si por operadores booleanos.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas artigos publicados entre os anos de 2020 e 2022, com estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, estudos de reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses e dissertações. Pontua-se ainda que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e, quando necessária, a leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão. A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Inicialmente foram encontrados 366 artigos. Após ler os títulos e resumos, foram considerados 41 artigos para serem lidos na íntegra. Em seguida, fez-se a avaliação crítica e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão obteve-se uma amostra final de 8 estudos para a revisão integrativa.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA
 Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Amanda Dalcin Dognani, Ana Flávia Fonseca de Oliveira,
 Ênio Azara Oliveira, Geovani Santos da Silva, Helder Teixeira Grossi Filho, Igor Oliveira Bueno,
 Luiz Gabriel Gonçalves Cherain, Carollayne Mendonça Rocha

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1 foram reunidos os principais estudos que relataram relação entre AVE e COVID-19, utilizando os critérios de inclusão e exclusão previamente organizados.

Tabela 1. Características principais dos artigos escolhidos para a revisão

Autor	Título do estudo	Tipo de estudo	Número de pacientes	Pontos-chave
Benny <i>et al.</i> ²	Characteristics and outcomes of 100 consecutive patients with acute stroke and COVID-19	Estudo retrospectivo multicêntrico	100 - COVID	<p>O AVE foi a única manifestação de COVID-19 em 67% dos pacientes. A duração média do início dos sintomas neurológicos até a internação nesses pacientes ($n = 67$) foi de 0,64 dias. A maioria ($n = 58$) teve AVC no dia da hospitalização.</p> <p>O restante ($n = 33$) apresentou sintomas típicos relacionados ao COVID-19 (febre, tosse, falta de ar ou diarreia), que foram os sintomas notificados pelo Conselho Indiano de Pesquisa Médica. Esses pacientes desenvolveram seus sintomas neurológicos juntamente com outros sintomas típicos de COVID-19 ou durante a internação.</p>
Topcuoglu <i>et al.</i> ¹²	Stroke mechanism in COVID-19 infection: a prospective case-control study	Caso-controle	44 – COVID 509 – Sem COVID	Pacientes com COVID-19 tiveram AVEs mais graves, admissão hospitalar atrasada, internação hospitalar mais longa, taxas de mortalidade mais altas, mas tinham fatores de risco vascular/frequência de comorbidades semelhantes.
Khandelwal <i>et al.</i> ⁵	Incidence, characteristics and outcomes of large vessel stroke in COVID-19 cohort: an international multicenter study	Estudo transversal retrospectivo, multicêntrico	6698 - COVID	<p>Do total de pacientes, a incidência de AVE foi de 1.3%. A idade média de pacientes com oclusão de grandes vasos foi de 51 anos (50-75).</p> <p>De 66 casos de oclusão de grandes vasos, 10 pacientes tinham menos de 50 anos de idade.</p>
Khan <i>et al.</i> ⁴	COVID-19 and acute ischemic stroke – a case series from Dubai, UAE	Série de casos	22 – COVID	AVE foi o sintoma de apresentação em 18 pacientes (81,8%); no entanto, 12 deles tinham sintomas respiratórios e/ou anormalidades na radiografia de tórax que antecederam os sintomas de AVE em 1 a 7 dias.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA
 Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Amanda Dalcin Dognani, Ana Flávia Fonseca de Oliveira,
 Ênio Azara Oliveira, Geovani Santos da Silva, Helder Teixeira Grossi Filho, Igor Oliveira Bueno,
 Luiz Gabriel Gonçalves Cherain, Carollayne Mendonça Rocha

Yao <i>et al.</i> ¹³	The clinical characteristics and prognosis of COVID-19 patients with cerebral stroke: a retrospective study of 113 cases from one single-centre	Estudo retrospectivo	2474 COVID –	<p>Dos 2.474 pacientes com COVID-19, 113 (4,7%) pacientes tiveram AVE.</p> <p>A maioria dos pacientes com AVE e COVID-19 eram idosos com mais comorbidades, como hipertensão, diabetes e doenças cardíacas do que pacientes sem acidente vascular cerebral.</p>
Qureshi <i>et al.</i> ¹⁰	Acute ischemic stroke and COVID-19	Coorte retrospectivo	8163 COVID – 103 COVID + AVE	<p>A prevalência de AVE em pacientes com COVID foi de 1.3%</p> <p>Entre todos os pacientes com COVID-19, a proporção de pacientes com hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva foi significativamente maior entre aqueles com acidente vascular cerebral isquêmico agudo.</p>
Belani <i>et al.</i> ¹	COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke	Caso-controle retrospectivo	41 – AVE confirmado 82 – AVE não confirmado	<p>Não houve diferença estatisticamente significativa na idade, sexo ou principais fatores de risco vascular entre os grupos de indivíduos de caso e controle. A taxa de infecção por COVID-19 foi significativamente maior em pacientes com AVE isquêmico agudo em comparação com indivíduos controle ($P = 0,001$).</p> <p>Após ajuste de fatores como idade, sexo e principais fatores de risco vascular, a infecção por COVID-19 encontrou-se significativamente associada a pacientes com AVE isquêmico agudo em comparação com indivíduos controle com um OR de 3,9 (IC de 95%, 1,7–8,9; $P = 0,001$).</p>
Ntaios <i>et al.</i> ⁹	Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke	Estudo observacional	174 COVID –	<p>Os fatores de risco de AVE e comorbidades mais prevalentes foram hipertensão (68,4%), obesidade (37,4%) e diabetes mellitus (31,03%). AVE prévio foi relatado em 20 (11,5%) pacientes. O atraso médio entre o início dos sintomas de COVID-19 e o início do AVE foi de 7 dias. Os sintomas de COVID mais prevalentes foram febre (55,2%), tosse (53,5%) e dispneia (43,7%).</p>

AVE: acidente vascular encefálico

A pandemia de COVID-19 começou como uma doença respiratória. Atualmente, relata-se cada vez mais eventos trombóticos e situações de hipercoagulabilidade, que podem levar ao AVE. Estudos iniciais relataram que o AVE ocorria apenas em pacientes com COVID-19 grave, sendo uma consequência tardia dos eventos trombóticos que podem ocorrer. Porém, pesquisas mais recentes mostraram que a doença pode ocorrer mesmo em casos mais leves.⁸

O AVE, também conhecido como doença cerebrovascular aguda, tem várias causas vasculares (incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico) com disfunção



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA
Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Amanda Dalcin Dognani, Ana Flávia Fonseca de Oliveira,
Énio Azara Oliveira, Geovani Santos da Silva, Helder Teixeira Grossi Filho, Igor Oliveira Bueno,
Luiz Gabriel Gonçalves Cherain, Carollayne Mendonça Rocha

neurológica. Pacientes com COVID-19 com AVE podem apresentar distúrbios de consciência e dificuldades para realizar atividades físicas, o que pode resultar em depressão respiratória central e agravar a infecção pulmonar. Além disso, os casos graves de COVID-19 são frequentemente acompanhados por hipóxia, função cardíaca prejudicada e coagulação sanguínea anormal, que são fatores de alto risco para AVE.^{3,8}

Os estudos apresentados na tabela tiveram resultados que apoiam a hipótese de que a COVID-19 é um fator agravante para a ocorrência de AVE. Também foi possível observar que uma parcela de pacientes não apresentou sintomas típicos de COVID-19, como foi exposto por Benny et al. e Khan et al. e por outros estudos. Alguns estudos mostraram que os sintomas de AVE foram a primeira apresentação do quadro clínico do paciente, e o diagnóstico de COVID-19 foi feito após a hospitalização. Também houve a ocorrência de episódios de AVE após o agravamento do estado de saúde dos pacientes. Sendo assim, nota-se que não há consenso sobre a ordem de sintomas.^{2,4,8}

Quanto à relação entre comorbidades e a ocorrência de AVE, foi relatado por Yao *et al.*, Qureshi *et al.* e Ntaios *et al.* que hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, obesidade e problemas cardíacos podem piorar o prognóstico do paciente e são fatores de risco tanto para COVID-19 quanto para AVE. Belani *et al.* demonstraram que indivíduos que possuíam essas comorbidades juntamente à infecção viral pelo SARS-COV-2 tiveram episódios mais graves de AVE isquêmico agudo quando comparados a indivíduos controle.^{1,9,10,13}

Em resumo, pacientes com COVID-19 que apresentaram AVE tiveram quadros mais graves, internações mais longas, mortalidade mais alta, porém possuíam comorbidades semelhantes aos pacientes que apresentaram AVE sem a presença de infecção viral por SARS-COV-2.¹²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esse estudo, é possível concluir que são necessários mais artigos que busquem com fidelidade a relação entre COVID-19 e AVE. Até o momento, os estudos demonstram maior número de AVE relacionado a casos graves de COVID-19, com maior mortalidade e internações mais longas. Fatores de confusão precisam ser considerados, como idade e comorbidades mais prevalentes nas populações estudadas.

REFERÊNCIAS

1. Belani P, Schefflein J, Kihira S et al. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1361. doi:10.3174/AJNR.A6650
2. Benny R, Singh RK, Venkitachalam A et al. Characteristics and outcomes of 100 consecutive patients with acute stroke and COVID-19. *J Neurol Sci.* 2021;423:117348. doi:10.1016/J.JNS.2021.117348



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA
Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Amanda Dalcin Dognani, Ana Flávia Fonseca de Oliveira,
Énio Azara Oliveira, Geovani Santos da Silva, Helder Teixeira Grossi Filho, Igor Oliveira Bueno,
Luiz Gabriel Gonçalves Cherain, Carollayne Mendonça Rocha

3. Da Silva, Maria E et al. Manifestações neurológicas provocadas por COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 7, p. 52155-52163, 2020.
4. Khan M, Ibrahim RHM, Siddiqi SA et al. COVID-19 and acute ischemic stroke – A case series from Dubai, UAE. *Int J Stroke*. 2020;15(6):699-700. doi:10.1177/1747493020938285
5. Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A et al. Incidence, Characteristics and Outcomes of Large Vessel Stroke in COVID-19 Cohort: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2021;89(1):E35-E41. doi:10.1093/NEUROS/NYAB111
6. Kolikonda, M K; JANDRASUPALLI, K K; LIPPMANN, Steven. Association of coronavirus disease 2019 and stroke: a rising concern. *Neuroepidemiology*, v. 54, n. 5, p. 369-373, 2020.
7. Marín-Medina, Daniel S. *et al.* SARS-CoV-2 infection and ischemic stroke. *Semergen*, 2020.
8. Nannoni, Stefania *et al.* Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*, v. 16, n. 2, p. 137-149, 2021.
9. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, *et al.* Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. Published online 2020:254-258. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031208
10. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, *et al.* Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;52(3):905. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031786
11. Sagris, D *et al.* COVID-19 and ischemic stroke. *European journal of neurology*, v. 28, n. 11, p. 3826-3836, 2021.
12. Topcuoglu MA, Pektezel MY, Oge DD *et al.* Stroke Mechanism in COVID-19 Infection: A Prospective Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105919. doi:10.1016/J.JSTROKECEREBROVASC.2021.105919
13. Yao X, Liu S, Wang J *et al.* The clinical characteristics and prognosis of COVID-19 patients with cerebral stroke: A retrospective study of 113 cases from one single-centre. *Eur J Neurosci*. 2021;53(4):1350-1361. doi:10.1111/EJN.15007