

Enferm Bras 2020;19(4Supl):S21-S25
<https://doi.org/10.33233/eb.v19i4.4383>

REVISÃO

Mecanismos fisiopatológicos do acidente vascular encefálico por COVID-19 em adultos jovens

Jacqueline Stephanie Fernandes do Nascimento*, Nicolle dos Santos Moraes Nunes*, Janie Fernandes do Nascimento*, Marco Antônio Alves Azizi **, Carlos Henrique Melo Reis**, Marco Antônio Orsini Neves***, Mauricio de Sant Anna Jr****, Renata Rodrigues Teixeira Castro*****

Aluno da Graduação da Escola de Medicina da Universidade Iguaçú, Universidade Iguaçú-UNIG-RJ, Nova Iguaçú/RJ, **Universidade Iguaçú – UNIG, Faculdade de Medicina, Nova Iguaçú/RJ, **Universidade Iguaçú - UNIG e Hospital Geral de Nova Iguaçú, Nova Iguaçú/RJ, *Médico, Pós-Doutorado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, Professor Titular na Universidade Iguaçú, Serviço de Neurologia, Universidade Iguaçú - UNIG, Nova Iguaçú/RJ, Brazil, ****Fisioterapeuta, Professor Adjunto do Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ), *****Médica, Professor Titular da Universidade Iguaçú - UNIG-RJ, Nova Iguaçú/RJ*

Recebido em: 13 de julho de 2020; aceito em: 15 de agosto de 2020.

Correspondência: Jacqueline Stephanie Fernandes do Nascimento, Rua Av. Dr. Mário Guimarães 863/1603 Centro 26255-230 Nova Iguaçú RJ

Jacqueline Stephanie Fernandes do Nascimento: jac.fn@hotmail.com
Nicolle dos Santos Moraes Nunes: nicolle.nunes_@hotmail.com.br
Janie Fernandes do Nascimento: janiekelly@hotmail.com
Marco Antônio Alves Azizi: marcoazizimed@gmail.com
Carlos Henrique Melo Reis: chmeloreis@hotmail.com
Marco Antônio Orsini Neves: orsinimarco@hotmail.com
Mauricio de Sant Anna Jr: mauricio.junior@ifrj.edu.br
Renata Rodrigues Teixeira Castro: castrorrt@gmail.com

Resumo

Introdução: A COVID-19 é uma infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, que se originou na cidade de Wuhan (China) e se propagou rapidamente para outros países e continentes até que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse situação de pandemia. Dentre as condições graves decorrentes da patologia, observou-se que determinados pacientes apresentaram sintomatologias neurológicas sistêmicas, como acidente vascular encefálico (AVE). **Objetivo:** O objetivo do presente trabalho é propor uma discussão acerca dos conhecimentos atuais sobre a fisiopatologia do AVE em adultos jovens com COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas principais bases de dados: Lilacs, Bireme e Pubmed nos idiomas português e inglês, de artigos publicados no ano vigente. A escolha ocorreu de forma aleatória, obviamente, seguindo uma linha de raciocínio dos autores envolvidos. As palavras-chave pesquisadas foram: COVID-19, Acidente Vascular Encefálico, Fisiopatologia, Coagulopatia. **Discussão:** Conjectura-se inúmeras possibilidades que explicariam a ligação do vírus à doença cerebrovascular. É considerado que o SARS-CoV-2 instiga um processo inflamatório na parede arterial e isso seja responsável pelo AVE. Embora a correlação entre essas duas condições clínicas seja notória, ainda não existem estudos que determinem claramente o mecanismo fisiopatológico implicado no processo. **Conclusão:** Manifestações neurológicas na COVID-19 são relatadas, incluindo o acidente vascular encefálico. O estado de hipercoagulabilidade gerado pela tempestade de citocinas parece estar relacionado ao mecanismo fisiopatológico desta condição. Ainda assim, não existem evidências claras quanto a isso e estudos são necessários a fim de elucidar sua fisiopatogenia.

Palavras-chave: infecção por coronavírus, acidente vascular encefálico, fisiopatologia, coagulopatia.

Abstract

Pathophysiological mechanisms of covid-19 cerebrovascular accident in young adults

Introduction: COVID-19 is an infection caused by the SARS-CoV-2 virus, which was originated in the city of Wuhan (China) and spread rapidly to other countries and continents until the World Health Organization (WHO) declared a pandemic situation. Among the serious conditions resulting from the pathology, it was observed that certain patients had systemic neurological symptoms, such as cerebrovascular accident (CVA). *Objective:* The objective of this study is to propose a discussion about the current knowledge about the pathophysiology of CVA in young adults with COVID-19. *Methods:* A search was carried out in the main databases: Lilacs, Bireme, Pubmed in Portuguese and English, for articles of the current year. The choice had taken place at random, obviously, following a line of reasoning of the authors involved. The keywords searched were: COVID-19, Cerebrovascular accident, Pathophysiology, Coagulopathy. *Results:* It is conjectured countless possibilities that would explain the connection of the virus to the cerebrovascular disease. SARS-CoV-2 is considered to instigate an inflammatory process in the arterial wall and this is responsible for the CVA. Although the correlation between these two clinical conditions is notorious, there are still no studies that clearly determine the pathophysiological mechanism involved in the process. *Conclusion:* Neurological manifestations in the COVID-19 are reported, including cerebrovascular accident. The state of hypercoagulability generated by the cytokine storm seems to be related to the pathophysiological mechanism of this condition. Still, there is no clear evidence in this regard and studies are needed in order to elucidate its pathogenesis.

Keywords: coronavirus infections, stroke, pathophysiology, coagulopathy.

Resumen

Mecanismos fisiopatológicos del accidente cerebrovascular por COVID-19 en adultos jóvenes

Introducción: El COVID-19 es una infección desencadenada por el virus SARS-CoV-2, que se originó en la ciudad de Wuhan (China) y se extendió rápidamente a otros países y continentes hasta que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado pandemia. De entre las condiciones graves decurrentes de la patología, se observó que ciertos pacientes presentaban síntomas neurológicos sistémicos, como el Accidente cerebrovascular (ACV). *Objetivo:* El objetivo del presente trabajo es proponer una discusión acerca los conocimientos actuales sobre la fisiopatología del ACV en adultos jóvenes con COVID-19. *Métodos:* Se hizo una búsqueda en las principales bases de datos: Lilacs, Bireme, Pubmed en los idiomas portugués e inglés, de artículos comprendidos en el año actual. La elección se había realizado al azar, obviamente, siguiendo una línea de razonamiento de los investigadores involucrados. Las palabras clave buscadas fueron: COVID-19, Accidente cerebrovascular, Fisiopatología, Coagulopatía. *Discusión:* Se conjeturan innumerables posibilidades que explicarían la conexión del virus con la enfermedad cerebrovascular. Es considerado que el SARS-CoV-2 incita un proceso de inflamación en la pared arterial y eso sea responsable por el ACV. Aunque la correlación entre las dos condiciones clínicas sea notoria, aún no hay estudios que determinen claramente el mecanismo fisiopatológico involucrado en el proceso. *Conclusión:* Manifestaciones neurológicas en la COVID-19 son relatadas, incluyendo el accidente cerebrovascular. La condición de hipercoagulabilidad generado por la gran cantidad de citocinas puede estar relacionada con el mecanismo fisiopatológico de esta condición. Sin embargo, no existen evidencias claras sobre eso y estudios son necesarios a fin de aclarar su fisiopatología.

Palabras-clave: infecciones por coronavirus, accidente cerebrovascular, fisiopatología, coagulopatía.

Introdução

A COVID-19 é uma infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, que se originou na cidade de Wuhan (China) e se propagou rapidamente para outros países e continentes até que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse situação de pandemia. O quadro clínico da patologia varia desde indivíduos assintomáticos até quadros graves que culminam em óbito. Dentre as condições graves decorrentes da patologia, observou-se que determinados pacientes apresentaram sintomatologias neurológicas sistêmicas, como acidente vascular encefálico (AVE). [1]

Embora pouco se saiba sobre o novo Coronavírus, há evidências de tropismo pelo Sistema Nervoso (neurotropismo). O processo inflamatório e as lesões vasculares geradas por

ele podem propiciar o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, promovendo efeitos adversos no Sistema Nervoso Central (SNC). Muitas são as formas de transporte do vírus contra a barreira hematoencefálica, destacando-se o transporte axonal transcelular, retrógrado e paracelular ao longo de toda a extensão dos nervos olfativos e sensoriais. [1,2].

Aponta-se o transporte axonal de SARS-CoV-2, através da placa cribiforme adjacente ao bulbo olfatório até o cérebro, como possível causador da perda de olfato. A anosmia, que se manifesta precocemente na maioria dos casos, pode ser associada à esse mecanismo [1,2]. A microcirculação lentificada no compartimento capilar pode contribuir na ligação da glicoproteína de pico do vírus com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) nas membranas celulares, o que favorece a penetração do SARS-CoV-2. A ECA2 é expressa na superfície de várias células do corpo, tais como: tecido gastrointestinal, epitélio do sistema respiratório e cérebro [3].

O SARS-CoV-2 tem a capacidade de desregular a Enzima Conversora de Angiotensina 2, o que leva à super ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Além disso, ele reduz a ativação da via alternativa do SRAA no cérebro. O desequilíbrio do SRAA associado à desarmonia na vasodilatação, estresse oxidativo, resposta trombótica e neuro-inflamação podem ser fatores fundamentais na fisiopatologia do AVE durante a infecção por SARS-CoV-2 [1]. O objetivo do presente trabalho é propor uma discussão acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do acidente vascular encefálico por COVID-19 em adultos jovens, com base numa breve revisão da literatura vigente.

Metodologia

A proposta do presente artigo é, com base na literatura vigente, produzir e atualizar reflexões acerca do atual contexto de pandemia. Para tal, fora realizada uma busca nos principais bancos de dados: LILACS, BIREME, PubMed nos idiomas português e inglês, de artigos compreendidos no ano vigente. A escolha ocorreu de forma aleatória, obviamente, seguindo uma linha de raciocínio dos autores envolvidos. As palavras-chave pesquisadas foram: COVID-19, Acidente Vascular Encefálico, Fisiopatologia, Coagulopatia.

Resultados e discussão

O acidente vascular encefálico isquêmico é relatado como uma complicação da COVID-19, porém, os mecanismos que regem essa patologia ainda não foram bem elucidados. Sabe-se que o AVE isquêmico associado à entidade clínica costuma ser uma complicação tardia, todavia, ele pode ocorrer tanto no início quanto no curso final da doença. A trombose de seio venoso central, AVE isquêmico e hemorragia intraparenquimatosa foram algumas das condições clínicas descritas em indivíduos acometidos pelo vírus [4]. Além disso, verificou-se que o envolvimento do olfato e do paladar prediz infecção por COVID-19.

O processo infeccioso da SARS-CoV-2 está ligado a um estado pró-trombótico, que gera lesões venosas e tromboembolismo arterial, além de aumento dos níveis de Dímero-D. Ademais, a doença libera citocinas pró-inflamatórias que incitam a ativação de células mononucleares e endoteliais com expressão do fator tecidual, carreando a ativação da cascata de coagulação e geração de trombina. O descontrole da trombina circulante por parte de anticoagulantes pode ativar as plaquetas e promover a trombogênese [5,6].

Conjecturam-se inúmeras possibilidades que explicariam a ligação do vírus à doença cerebrovascular. É considerado que o SARS-CoV-2 instiga um processo inflamatório na parede do vaso e isto seja responsável pela ocorrência de AVE. Acredita-se também que o SARS-CoV-2 possui função análoga ao vírus herpes simples, que provou minimizar a ligação à anti-trombina III, sulfato de heparano, tromboomodulina, prostaciclina e por fim potencializar a formação de trombina, expressão do fator tecidual e ligação plaquetária. [7,8].

Recentemente, o The New England Journal of Medicine publicou um estudo de caráter informativo, relatando cinco casos de acidente vascular encefálico em adultos jovens, todos com faixa etária inferior a 50 anos de idade. Sintomas como cefaleia, tosse e calafrios com duração de uma semana foram mencionados. Entre os participantes deste estudo, uma mulher de 33 anos de idade relatou não apresentar patologias prévias [9]. Este estudo sugeriu como explicação para os eventuais casos de acidente vascular encefálico por COVID-19, a disfunção endotelial e a coagulopatia [10].

As células do epitélio dos sistemas respiratório e gastrointestinal são foco de infecção do SARS-CoV-2, porém, seu impacto não se limita apenas às células supracitadas e o sistema nervoso também pode ser comprometido. De modo considerável, a presença do vírus foi

encontrada no líquido cefalorraquidiano [7], e patologias como convulsões, leucoencefalopatia, estado de mal-epiléptico refratário, encefalite, síndrome de Guillain-Barré (SGB) e miopatia foram constatadas em pacientes com COVID-19 [8]. Sinais neurológicos como: tontura, cefaleia e alteração do nível de consciência foram documentados em 8%, 11%, 9% dos pacientes infectados, respectivamente [11,12].

Um estudo, realizado em Cingapura, descreveu 5 pacientes que evoluíram com acidente vascular encefálico de grandes vasos após infecção por SARS-CoV-2. Neste estudo, foi proposto que embolias de localização proximal, como no coração e hipotensão grave, poderiam ter sido precursoras do quadro de AVE. A suposta relação entre COVID-19 e o AVE pode ser simultânea, porém cerca de um terço dos casos apresentaram tromboembolismo pulmonar [13-15]. É válido ressaltar, também, que alguns estudos sugerem que COVID-19 estimula a produção de anticorpos antifosfolípidos (aPL), como um mecanismo de acidente vascular cerebral isquêmico, ainda que os aPL pós-infecção sejam geralmente transitórios e não relativos à trombose [16].

Determinados pacientes que apresentam a forma grave de COVID-19 apresentam Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) ou consumo total dos fatores de coagulação e ativação da cascata de coagulação. A literatura vigente indica que os pacientes infectados por SARS-CoV-2 estão sujeitos a desenvolver coagulopatia devido à resposta inflamatória sistêmica aguda. A coagulopatia induzida por COVID-19 é determinada pelo aumento de marcadores de coagulação sanguínea, como: Dímero-D e produtos de degradação da fibrina ou fibrinogênio, além de aumento de marcadores inflamatórios periféricos, como a proteína C reativa, e trombocitopenia leve [17,18]. Ademais, o vírus é capaz de se ligar a receptores do tipo Toll e desencadear a síntese de liberação de interleucina 1 [19].

É fato que os mecanismos inflamatórios da COVID-19 geram um estado de hipercoagulabilidade, e o número de casos de AVE em adultos jovens associados à patologia tende a aumentar à medida que ela se propaga. Embora a correlação entre essas duas condições clínicas seja notória, ainda não existem estudos que determinem com clareza o mecanismo fisiopatológico envolvido no processo. Portanto, pesquisas relacionadas aos danos gerados pelo vírus no Sistema Vascular Cerebral se fazem necessárias para elucidar a fisiopatologia do AVE nesses pacientes.

Conclusão

As condições clínicas dos pacientes infectados com COVID-19 variam de quadros assintomáticos até quadros graves. Dentre estas, manifestações neurológicas são relatadas, incluindo o acidente vascular encefálico. Estatísticas epidemiológicas sobre a incidência de casos de AVE durante a pandemia de COVID-19 ainda não foram publicadas, no entanto, observações informais sugerem um aumento no número de casos de AVE tromboembólico entre adultos jovens. O estado de hipercoagulabilidade gerado pela tempestade de citocinas parece estar relacionado ao mecanismo fisiopatológico desta condição. Ainda assim, não há evidências claras para isso. Assim, pesquisas relacionadas aos danos gerados pelo vírus no sistema vascular cerebral são necessárias para elucidar sua fisiopatogenia.

Conflito de interesses: Os autores declararam não haver conflito de Interesses.

Referências

1. Divani AA, Andalib S, Napoli MD, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(8). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
2. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018;12:386. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>
3. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A.L, Verillaud B, Herman P, Houdart E et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>

4. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and Intra cerebral hemorrhage: causative or coincidental. *New Microbes New Infect* 2020;35. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>
5. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;0(0). <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.1476>
7. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang BC, Yeo TT. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol* 2004;251:1227-31. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0519-8>
8. Doyle PW, Gibson G, Dolman CL. Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia: identification of cause. *Ann Neurol* 1983;14:84-5. <https://doi.org/10.1002/ana.410140115>
9. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *New Engl J Med* 2020;382(6). <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. Robinson CP, Busl KM. Neurologic manifestations of severe respiratory viral contagions. *Crit Care Explor* 2020;2. <https://doi.org/10.1097/CCE.000000000000107>
12. Helms J, Kremer S, Merdji H, Raphaël Clere-Jehl R, Schenck M et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 Infection. *N Eng J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
13. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
14. Mao L, Jin H, Wang M, Chen S, He Q, Chang J et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
15. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1109-14. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9807025>
16. Kapoor M, Kupfer YY, Tessler S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill. *Crit Care Med* 1999;27:69. <https://doi.org/10.1097/00003246-199912001-00165>
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
19. Marchetti C, Swartzwelter B, Koenders MI, Azam T, Tengesdal IW, Nick Powers N et al. NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:169. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1664-2>