ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Manifestações Neurovasculares da COVID-19

COVID-19 Neurovascular Manifestations

Karla Oliveira Couto¹, Maria Clara Carvalho Silva de Amorim¹, Pedro José da Silva Júnior^{1*}, Pedro Antônio Pereira de Jesus¹, Rubson Soares Rocha, Marcel Leal Ribeiro¹, Luciana Barberino¹, Renan Carvalho Castello Branco¹, Davidson França Pereira, Daniel Santana Farias¹

¹Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

O novo coronavírus, causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), surgiu em Wuhan, China, e, rapidamente, espalhou-se pelo mundo. Embora a apresentação clínica predominante seja a doença respiratória, as manifestações neurológicas são cada vez mais reconhecidas. Neste artigo de revisão, serão abordadas as principais manifestações neurovasculares da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Acidente Vascular Cerebral; SARS-CoV-2; Pandemia.

The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in Wuhan, China, and rapidly spread worldwide. Although the predominant clinical presentation is with respiratory disease, neurological manifestations are increasingly recognized. In this review article, we present the main neurovascular manifestations of COVID-19.

Keywords: COVID-19; Stroke; SARS-CoV-2; Pandemic.

Correspondence addresses:

Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus
papj1704@hotmail.com

Received: August 8, 2021

Revised: August 21, 2021

Accepted: September 14, 2021

Published: September 30, 2021

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753/rchsi.v5i3.216

Introdução

Um novo coronavírus, família de importantes patógenos em humanos e animais, surgido em 2019, foi identificado como a causa de um grupo de casos de pneumonia em Wuhan, cidade na província de Hubei, na China, em dezembro de 2019.¹ Ele espalhou-se rapidamente, resultando em uma epidemia em toda a China, seguida por um número crescente de casos em outros países do mundo. Desde o surto pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) em 2002 e o da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012,² o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é o terceiro coronavírus a surgir na população humana nas últimas duas décadas - uma emergência que colocou as instituições globais de saúde pública em alerta máximo. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença COVID-19, que significa doença do coronavírus 2019, e em 11 de março de 2020 declarou pandemia mundial.³

As manifestações neurológicas da doença causada pelo SARS-COV-2 são diversas, e abrangem tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto o sistema nervoso periférico (SNP).⁴ Como uma consequência potencial de seu neurotropismo, bem como dos distúrbios inflamatórios, imunológicos

e de coagulação, a COVID-19 foi relatada em associação com uma ampla gama de distúrbios neurológicos, incluindo encefalite, encefalomielite aguda disseminada (ADEM), síndrome de Guillain-Barré, convulsões, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico e trombose venosa cerebral.

Quando avaliado, especificamente, o AVC na pandemia da COVID-19, obtemos resultados dicotômicos. Alguns grupos relataram um aumento de AVC de etiologia criptogênica envolvendo, principalmente, pacientes jovens com infecção por SARS-CoV-2, possivelmente em associação com inflamação endotelial e diátese trombótica.⁵ Outros relataram um declínio nas taxas de hospitalizações por AVC e na proporção de pacientes recebendo terapias de reperfusão (trombólise intravenosa / ou trombectomia mecânica) para AVC isquêmico agudo.³

Neurofisiopatologia

As teorias fisiopatológicas que explicam as complicações neurológicas são várias e, provavelmente, multifatoriais, permeando desde a ação direta do vírus no sistema nervoso até complicações neurológicas relacionadas à resposta sistêmica à infecção viral.⁶ Alguns estudos realizados na Alemanha e Colômbia avaliaram o tecido cerebral *post-mortem* de alguns indivíduos portadores da COVID-19, e o SARS-CoV-2 foi detectado na maioria dos tecidos. No entanto, a presença do vírus não correspondia à história clínica de eventos neurológicos em vida, tornando assim a teoria da neuropatogênese explicada por ação viral direta menos provável (Figura 1).⁷⁻¹⁰

Hipercoagulabilidade

A ativação da via de coagulação com D-dímero e fibrinogênio elevados é uma característica comum de muitos indivíduos com infecção grave pelo SARS-CoV-2. Essa coagulopatia é denominada “coagulopatia induzida por COVID” e, além de ativação da via de coagulação, pode cursar com

presença de anticorpos antifosfolípidos, incluindo anticorpos I anticardiolipina e anticorpos beta 2 glicoproteína. Esses achados relacionados à resposta inflamatória sistêmica induzida por infecção pode contribuir para o aumento do risco de trombose e acidente vascular cerebral. Isso poderia, portanto, explicar o acidente vascular cerebral por oclusão de grandes vasos em jovens sem fatores de risco vascular, em que a ruptura da placa ou trombose parece menos provável.¹⁰

Injúria Miocárdica

O SARS-CoV-2, semelhante a outros coronavírus, usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) para entrar nas células. Esse receptor é expresso nos pulmões, coração, rins e endotélio vascular. A invasão no coração pode causar danos cardíacos e esse mecanismo podem levar a arritmias cardíacas e formação de trombos intracardíacos e culminar em eventos neurovasculares de etiologia cardioembólica.¹⁰

Hipoxemia

A lesão neurológica devido à disfunção sistêmica, principalmente a hipóxia, contribui para o grau de encefalopatia encontrada em alguns pacientes. A hipoxemia grave, associado ao comprometimento hemodinâmico dos pacientes com a forma grave da doença, também contribuiu para a ocorrência de AVC em locais de fronteira vascular.¹¹

AVC Isquêmico e COVID-19

O acidente vascular cerebral possui dois subtipos, o isquêmico e o hemorrágico. O AVC isquêmico corresponde a cerca de 80% dos casos, enquanto o hemorrágico é o menos prevalente.¹² A apresentação do AVC se caracteriza principalmente por déficit focal agudo, que é definido a depender da localização da lesão vascular. A etiologia da isquemia cerebral é realizada através da classificação TOAST, e pode ser determinado como: aterosclerose de grandes vasos, oclusão de pequenos vasos (lacunar), cardioembólico,

Figura 1. Neurofisiopatologia da COVID-19.

Fonte: Modificado de Nannoni S. e colaboradores¹⁰

outra etiologia determinada e outra etiologia indeterminada; o TOAST influencia diretamente na profilaxia secundária.¹³

O AVC isquêmico é a manifestação neurovascular mais comum da COVID-19. A

idade de incidência do evento varia de acordo com a presença de comorbidades ou não. Para aqueles pacientes que apresentam alto risco cardiovascular, como por exemplo presença de outros eventos vasculares, tais como: hipertensão

arterial sistêmica; obesidade; e diabetes mellitus a prevalência de AVC é maior. Assim como o fator idade avançada (cerca de 75 anos), em que o risco de AVC é mais alto, para pacientes com e sem COVID. Nesse último caso, a COVID-19 pode ter se comportado como fator coadjuvante para o evento neurovascular. Já a idade média dos pacientes sem qualquer fator de risco vascular prévio foi mais baixa, cerca de 55-60 anos, tornando a COVID-19 o fator principal para o evento.¹⁰ Apesar de a maioria dos casos ter ocorrido em pessoas com mais de 60 anos, e portadoras de comorbidades como obesidade e cardiopatia, há relatos também em pacientes mais jovens. Porém, a grande maioria dos pacientes que cursaram com AVC isquêmico, jovens ou não, apresentava COVID-19 com manifestações graves e com alterações laboratoriais condizentes com o estado protrombótico, como o aumento de D-dímero, PCR e fibrinogênio.^{10,14}

Em uma clássica revisão publicada na *Neurology*, na qual foram avaliados 226 pacientes com eventos cerebrovasculares isquêmicos, em 23/226 (10,2%), a etiologia do AVC não foi relatada ou não foi inferida a partir da descrição, de acordo com a classificação TOAST. No restante, 203/226 (89,8%), 131/203 (64,53%), eventos cerebrovasculares foram criptogênicos, 39/203 (19,21%) foram cardioembólicos, 15/203 (7,39%) foram aterotrombóticos, 13/203 (6,40%) foram desencadeados por outras causas (infarto em região de fronteira secundário a hipotensão sistêmica, síndrome da encefalopatia posterior reversível, dois casos de dissecação aguda de carótida e causas genéticas). Alguns artigos publicaram séries de casos demonstrando AVC com oclusão de grandes vasos em pacientes mais jovens, reforçando a hipótese da etiologia associada ao estado protrombótico e inflamatório da COVID-19 como possível mecanismo de lesão endotelial.¹⁵

Ao longo da pandemia, foi visto que a procura ao serviço especializado e internação por AVC teve uma redução substancial, além do atraso na procura ao serviço de médico. Um estudo feito

em Hong Kong comparou o tempo de início do AVC com a chegada ao hospital (início à porta) além de determinar o número de pacientes dentro das 4,5h dos sintomas que chegaram no serviço, durante o período prévio à COVID-19 e durante a pandemia. Tal estudo evidenciou que o tempo médio de chegada ao hospital, após o início dos sintomas de AVC, durante a COVID-19, foi cerca de 60 minutos a mais em comparação com o período pré-COVID-19, havendo também um menor número proporcional de indivíduos com menos 4,5 horas após início dos sintomas, mesmo sem haver mudança no tempo de chegada da ambulância ao hospital.¹⁶ Isso nos lança um alerta importante sobre o impacto da COVID-19 na assistência aos pacientes com manifestações neurovasculares agudas, e seu possível efeito deletério no futuro, levando em consideração que a morbidade e sequelas são maiores com a ausência de tratamento rápido e especializado, culminando em possível dependência física e financeira.

Em relação à abordagem terapêutica na fase aguda do AVC, algumas estratégias foram propostas. A American Heart Association (AHA) publicou o protocolo chamado “AVC Protegido”,¹⁷ que orienta medidas que incluem recursos de gerenciamento de crise, recomendações de triagem e equipamento de proteção individual (EPI), que hoje são obrigatórios para equipes que avaliam pacientes em protocolo AVC. A triagem inicial inclui informações para ajudar a definir estratégias de reperfusão (por exemplo, tempo de início dos sintomas, presença ou ausência de contra-indicações absolutas), e também inclui triagem de sintomas e sinais clínicos, bem como avaliação laboratorial mínima, além de questionamento sobre contato com pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19. Simultaneamente às imagens neurovasculares necessárias, as tomografias computadorizadas de tórax são adicionadas à rotina de avaliação e podem fornecer informações importantes para o controle da infecção. A indicação e os critérios de reperfusão cerebral continuam os mesmos,

tanto para trombólise química quanto para trombectomia mecânica.¹⁷

Trombose Venosa Cerebral e COVID 19

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma etiologia rara dos eventos neurovasculares, porém tem sido descrita em séries de casos e acredita-se ter um caminho fisiopatológico comum no estado inflamatório e pró-coagulante relacionado a COVID-19. Em alguns casos de TVC, entretanto, a infecção por COVID-19 é explicitamente relatada como um possível cofator etiológico em associação com condições de risco conhecidas.¹⁰

A melhor estratégia terapêutica para esses pacientes ainda não está bem definida, tanto na fase aguda quanto na prevenção secundária, principalmente devido à necessidade de tratamento concomitante de complicações vasculares de outros órgãos com terapia antitrombótica. No entanto, a abordagem tem se baseado na anticoagulação por um período, com posterior reavaliação com imagem vascular cerebral, para avaliar a recanalização do seio venoso, e assim melhor definir a duração terapêutica.¹⁸

A TVC também se apresenta como uma possível complicação pós vacinal. A vacina da AstraZeneca COVID-19 e a vacina Janssen COVID-19, vacinas com vetor viral, foram associados a um risco, apesar de baixo, de tipos incomuns de eventos trombóticos associados à trombocitopenia. Muitos desses casos foram associados a autoanticorpos dirigidos contra o antígeno do fator plaquetário 4 (PF4), semelhantes aos encontrados em pacientes com trombocitopenia autoimune induzida por heparina (HIT).¹⁹⁻²¹ O evento, geralmente, ocorre em até 2 semanas da administração da vacina. A abordagem dessa entidade, intitulada trombocitopenia trombótica imune associada à vacina (VITT) é pouco estudada, porém especialistas sugerem o benefício da utilização da imunoglobulina na fase aguda, levando em consideração sua fisiopatologia e a utilização da anticoagulação por um período até a recanalização, contanto que o paciente não apresente mais

plaquetopenia laboratorial, dado importante e crucial para o diagnóstico da VITT.²²

AVC Hemorrágico e COVID-19

O AVC hemorrágico (AVCh) foi uma das complicações descritas na COVID-19. Sua etiologia pode ser multifatorial, como a decorrente do estado inflamatório da doença, assim como aquela decorrente da utilização de terapêuticas para a COVID-19.²³

O AVCh tem sua prevalência aumentada em pacientes com uso de anticoagulante em dose terapêutica e em pacientes em uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). A localização mais comum de AVCh nesses pacientes é a hemorragia lobar, associada, por vezes, à hipertensão intracraniana radiológica, com hemoventrículo e desvio de linha média, tornando o prognóstico do evento neurovascular ainda mais sombrio.^{23,24}

Conclusão

A COVID-19 é uma entidade potencialmente grave e que pode cursar com manifestações extrapulmonares. O sistema neurovascular é particularmente atingido por essa condição, seja na forma de acidente vascular isquêmico, hemorrágico ou trombose venosa cerebral. Diante da incidência aumentada dos eventos em pacientes jovens foram propostos mecanismos próprios para justificar a presença das complicações neurovasculares. É necessário, portanto, o conhecimento de como se comporta essas entidades e como abordá-las.

Referências

1. Zhu N et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):720-722. doi:10.1056/NEJM2002012.2002311.
2. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-534.

3. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
4. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020 Apr.
5. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med* 2020; 382: e60.
6. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020 Nov;16(11):636-644. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839585; PMCID: PMC7444680.
7. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain* 2021.
8. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med* 2020.
9. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a *post-mortem* case series. *Lancet Neurol* 2020.
10. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):137-149. doi: 10.1177/1747493020972922. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33103610; PMCID: PMC7859578.
11. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 2020.
12. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31992061.
13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
14. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32343504; PMCID: PMC7207073.
15. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
16. Teo KC, Leung WCY, Wong YK, et al. Delays in stroke onset to hospital arrival time during COVID-19. *Stroke* 2020 Jul;51(7):2228-2231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030105. Epub 2020 May 20. PMID: 32432998; PMCID: PMC7258759.
17. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected code stroke: Hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke* 2020 Jun;51(6):1891-1895. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029838. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32233980; PMCID: PMC7258750.
18. Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R, et al. Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Jul;42(7):1196-1200. doi: 10.3174/ajnr.A7134. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33888450; PMCID: PMC8324265.
19. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021 May 20;384(20):1964-1965. doi: 10.1056/NEJMc2105869. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33852795; PMCID: PMC8063883.
20. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* 2021 Jun 22;325(24):2448-2456. doi: 10.1001/jama.2021.7517. PMID: 33929487; PMCID: PMC8087975.
21. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, Rampotas A, Ambler G, Makris M. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021 Aug 11. doi: 10.1056/NEJMoa2109908. Epub ahead of print. PMID: 34379914.
22. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428:117607. doi: 10.1016/j.jns.2021.117607. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34365148; PMCID: PMC8330139.
23. Beyrouti R, Best JG, Chandratheva A, Perry RJ, Werring DJ. Characteristics of intracerebral haemorrhage associated with COVID-19: A systematic review and pooled analysis of individual patient and

- aggregate data. J Neurol. 2021 Sep;268(9):3105-3115. doi: 10.1007/s00415-021-10425-9. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547527; PMCID: PMC7864476.
24. Usman AA, Han J, Acker A, Olia SE, et al. A case series of devastating intracranial hemorrhage during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020 Nov;34(11):3006-3012. doi: 10.1053/j.jvca.2020.07.063. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32828653; PMCID: PMC7385062.