



Fatores de risco associados ao desenvolvimento de acidente vascular encefálico durante quadros agudos da COVID-19

Risk factors associated with the development of stroke during acute COVID-19

Factores de riesgo asociados al desarrollo de ictus durante la fase aguda de COVID-19

Elysa Stephannya Dobrões Vilhena¹, Juliana de Araújo França¹, Natália Queiroz Silva Ribeiro¹, Norma Caroline Furtado Montenegro Loureiro¹.

RESUMO

Objetivo: Estabelecer os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de AVE durante quadros agudos da COVID-19. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, de natureza descritiva e explicativa. Conduzindo o estudo com a questão norteadora: Quais fatores associados ao desenvolvimento de AVE em pacientes com quadro agudo da COVID-19? A busca na literatura foi realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE e IBECs, utilizando os descritores AVC, AVE, Coronavírus, COVID-19, Prognóstico, Risco. **Resultados:** Incluíram-se 15 artigos relevantes à revisão, os quais evidenciaram incidência média de 1,69%, maioria dos casos do sexo masculino (>53%), idade superior a 60 anos, cor negra (47%), comorbidades mais comumente encontradas foram HAS, hiperlipidemia e DM, bem como elevação nos valores de D-dímero e PCR. **Considerações finais:** A incidência média de AVE durante quadros da COVID-19 foi de aproximadamente 1,69%, apresentando morbimortalidade significativa. Foi observado que idade avançada (>60 anos), sexo masculino, cor negra e presença de comorbidades (principalmente HAS e DM) parecem ser preditores significativos para o desenvolvimento de AVE em quadros da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Coronavírus, AVE, Risco.

ABSTRACT

Objective: To establish the main risk factors associated with the development of stroke during acute cases of COVID-19. **Methods:** This is a integrative bibliographical research, descriptive and explanatory in nature. Conducting the study with the guiding question: Which factors are associated with the development of stroke in patients with acute COVID-19? The literature search was carried out in the LILACS, MEDLINE and IBECs databases, using the descriptors stroke, stroke, Coronavirus, COVID-19, Prognosis, Risk. **Results:** 15 relevant articles were included, which showed an average incidence of 1.69%, most cases were male (>53%), aged over 60 years, black (47%), comorbidities most commonly found were hypertension, hyperlipidemia and DM, as well as an increase in D-dimer and CRP values. **Final considerations:** The average incidence of stroke during COVID-19 was approximately 1.69%, presenting significant morbidity and mortality. It was observed that advanced age (>60 years), male sex, black race and presence of comorbidities (mainly hypertension and DM) appear to be significant predictors for the development of stroke in cases of COVID-19.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, Stroke, Risk.

RESUMEN

Objetivo: Establecer los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de ictus durante casos agudos de COVID-19. **Métodos:** Se trata de una investigación bibliográfica integradora, de carácter descriptivo y

¹ AFYA Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo - PB.

explicativo. Realización del estudio con la pregunta orientadora: ¿Qué factores se asocian con el desarrollo de ictus en pacientes con COVID-19 agudo? La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos LILACS, MEDLINE e IBECS, utilizando los descriptores CVA, CVA, Coronavirus, COVID-19, Pronóstico, Riesgo. **Resultados:** Se incluyeron 15 artículos relevantes para la revisión, los cuales mostraron una incidencia promedio de 1,69%, la mayoría de los casos fueron masculinos (>53%), mayores de 60 años, negros (47%), las comorbilidades más encontradas fueron hipertensión, hiperlipidemia y DM, así como un aumento de los valores de dímero D y PCR. **Consideraciones finales:** La incidencia promedio de ictus durante la COVID-19 fue de aproximadamente 1,69%, presentando morbilidad y mortalidad significativas. Se observó que la edad avanzada (>60 años), el sexo masculino, la raza negra y la presencia de comorbilidades (principalmente hipertensión y DM) parecen ser predictores significativos para el desarrollo de ictus en casos de COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, Coronavirus, CVA, Riesgo.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória, causada pelo vírus síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Foi reportada inicialmente em Wuhan, cidade da Província Chinesa de Hubei, em dezembro de 2019. A disseminação global e milhares de mortes causadas pela doença levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar, em março de 2020, uma pandemia mundial (ZHANG L, 2020). O SARS-CoV-2 é um vírus altamente contagioso, cuja transmissão ocorre de pessoa a pessoa, através de gotículas provenientes do nariz e boca de pessoas infectadas, ao falar, tossir ou espirrar. O quadro clínico da COVID-19 é muito variável, apresentando desde pacientes assintomáticos a quadros leves e até graves. As manifestações clínicas mais frequentes incluem: febre, tosse, fadiga, dispneia, dor de cabeça, astenia, mialgia, odinofagia, congestão/descarga nasal, anosmia, ageusia, síncope, confusão, conjuntivite, olho seco e erupção cutânea (SOUZA ASR, et al., 2021).

Algumas comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem estar associadas com maior risco de morte intra-hospitalar em pacientes com COVID-19 (PECLY IMD, et al., 2021). A fisiopatologia da COVID-19 envolve ativação da resposta inflamatória e indução do sistema trombótico. A infecção pelo SARS-CoV2 desencadeia, possivelmente, mecanismos inflamatórios como: apoptose celular, que leva ao aumento de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, leucopenia e linfopenia; desregulação e intensa desagregação a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), promovendo um aumento do dano alveolar tecidual e aumento da permeabilidade vascular; ativação do sistema complemento, com maior polarização e acúmulo de macrófagos/monócitos; captação celular do complexo vírus-anticorpo, desencadeando dano celular e lesão pulmonar aguda (ALMEIDA JO, et al., 2020).

Embora a COVID-19 afete, caracteristicamente, o sistema respiratório, sabe-se atualmente que a infecção por SARS-CoV-2 também pode comprometer outros sistemas, como o imunológico e o nervoso. Esta patologia tem sido associada a várias complicações neurológicas, a exemplo do Acidente Vascular Encefálico (AVE) (CUI Y, et al., 2021). O AVE é caracterizado por um déficit neurológico, com instalação aguda e evolução rápida, desencadeada por dano em alguma região cerebral, podendo ser isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH). No AVEI o fluxo sanguíneo dos vasos locais é interrompido por um coágulo, trombo ou pela pressão de perfusão cerebral insuficiente, levando a uma falência no suprimento de oxigênio e nutrientes para o tecido cerebral. O AVEH é decorrente da ruptura da parede de um vaso sanguíneo, levando ao extravasamento de sangue para dentro ou em volta das estruturas do sistema nervoso central (ALVES CL, et al., 2020). Alguns mecanismos fisiopatológicos podem ser responsáveis por um maior risco de AVE na COVID-19, dentre eles a lesão endotelial e das membranas celulares pela interação entre a proteína Spike e ECA2; coagulação intravascular disseminada decorrente da tempestade de citocinas durante a inflamação; invasão direta dos neurônios e injúria por hipóxia (SADEGHMOUSAVI S e REZAEI N, 2021). A resposta inflamatória sistêmica do SARS-CoV-2, pode ainda desencadear a ruptura ou erosão de placa aterosclerótica,

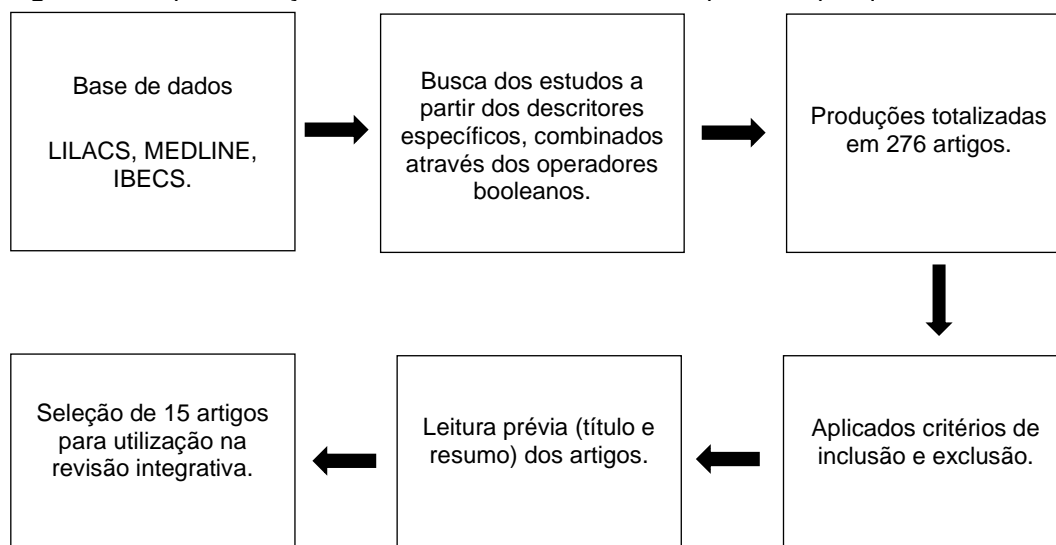
desestabilizar AVE prévio ou doença arterial coronariana e pode estar associada a lesão cardíaca aguda, como miocardite (SHAHRAM A, et al., 2020). Diante do impacto mundial causado pela COVID-19 e do potencial risco para desenvolvimento de diversas complicações, dentre elas o AVE, nosso estudo objetiva estabelecer os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de AVE durante quadros agudos da COVID-19.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, de natureza descritiva e explicativa. A revisão integrativa possibilita a incorporação das evidências na prática clínica. Tendo com finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisas acerca de determinados temas ou questões, de maneira sistemática e ordenada, fornecendo um maior aprofundamento do tema buscado (MENDES KDS, et al., 2008). Para conduzir o estudo, definiu-se a seguinte questão norteadora: Quais fatores associados ao desenvolvimento de AVE em pacientes com quadro agudo da COVID-19? A busca na literatura foi realizada por meio do levantamento das produções científicas, utilizando bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS). Foram consideradas apenas publicações na forma de artigos científicos, conforme preconiza as regras de elaboração de revisões integrativas.

A busca foi concretizada por meio da articulação dos descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): AVC, AVE, Coronavírus, COVID-19, Prognóstico, Risco. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR, formando a combinação entre palavras: covid-19 AND avc AND risco; coronavirus AND ave OR avc AND prognóstico. A análise dos artigos foi realizada por meio dos critérios de inclusão e exclusão. Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis eletronicamente na íntegra, pertinentes ao tema, nos idiomas português e inglês, dos últimos 5 anos. Foram constituídos como critérios de exclusão: aqueles que não abordavam diretamente a temática proposta após leitura dos títulos, do resumo ou dos descritores, artigos em duplicidade, cartas ao editor, editoriais, publicados em outros idiomas, com exceção do português e do inglês, que antecederem o ano de 2018 e relatos de casos. A esquematização da pesquisa pode ser vista na **Figura 1**. Após a seleção dos artigos, foram extraídas as informações dos estudos: título do artigo, autores, ano de publicação e principais achados. Os dados obtidos foram agrupados em quadro e interpretados com base na literatura.

Figura 1 - Esquematização referente à busca de dados da presente pesquisa.



Fonte: Vilhena ESD, et al., 2024.

Ao todo foram recuperados 276 estudos, nos quais após o filtro seletivo da proposta, resultaram-se 15 presentes na base de dados MEDLINE, os quais foram incluídos na análise e serviram de embasamento para a presente revisão integrativa e melhor análise do tema em questão (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Estratégia de busca e quantitativo de artigos encontrados nas bases IBECs, LILACS e MEDLINE.

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Após critérios de inclusão e exclusão
IBECs	COVID-19 AND AVC AND RISCO	1	-
LILACS	COVID-19 AND AVC AND RISCO	5	-
MEDLINE	COVID-19 AND AVC AND RISCO	216	7
IBECs	CORONAVÍRUS AND AVE OR AVC AND PROGNÓSTICO	1	-
LILACS	CORONAVÍRUS AND AVE OR AVC AND PROGNÓSTICO	1	-
MEDLINE	CORONAVÍRUS AND AVE OR AVC AND PROGNÓSTICO	52	8

Fonte: Vilhena ESD, et al., 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 15 artigos relevantes à revisão, dos quais foram extraídos os dados pertinentes ao estudo e tabulados como segue no (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

Autor/ano	Principais achados
Goyal L, et al., 2021.	De 7.938 pacientes positivos para SARS-cov2, 92 (1,15%) desenvolveram sintomas de AVE durante a hospitalização. Em pacientes com SARS-CoV-2, o D-dímero aumentado além de 441,8 ng/ml, Velocidade de Hemossedimentação (VHS) superior a 19 mm/h e amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW) ampliado em mais de 16,1%, foram os preditores mais fortes da ocorrência de AVEI. Fatores de risco como idade > 60 anos, DM e HAS não foram considerados significativos preditores.
Sluis WM, et al., 2021.	Os pacientes com AVE apresentavam mais idade, mas não diferiram em sexo ou fatores de risco cardiovascular. A incidência cumulativa geral de AVEI em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de aproximadamente 2%.
Topcuoglu MA, et al., 2021.	Pacientes com COVID-19 tiveram AVE com pior prognóstico. Mas apresentaram fatores de risco vasculares/frequência de comorbidades, taxas de utilização de trombólise/trombectomia, métricas e subtipo etiológico de AVE semelhantes. Proteína C Reativa (PCR), VHS, níveis de fibrinogênio e ferritina foram significativamente maiores nos casos de AVEI hospitalizados por COVID-19. Nenhuma diferença foi observada entre pacientes SARS-CoV-2 positivos e negativos em termos de marcadores hematológicos como tempo de tromboplastina parcial ativada, International Normalized Ratio (INR), D-dímero, níveis de plaquetas, hemoglobina e homocisteína. A presença de anticorpos antifosfolípidos na infecção catastrófica por COVID-19 pode contribuir para eventos tromboembólicos arteriais e venosos.
Siow I, et al., 2021.	A idade média dos pacientes que sofreram AVE como complicação da COVID-19 foi de 65,5 anos (faixa: 40,4–76,4 anos). A incidência média de AVE como complicação da COVID-19 foi de 1,74%. A maioria dos pacientes (70,5%) com AVE por complicação da COVID-19 foi do sexo masculino. As comorbidades mais comuns nos pacientes foram HAS (57,5%), hiperlipidemia (40,1%) e DM (33,7%). Outras condições como doença cardíaca isquêmica (26,3%), malignidade (23,1%), doença renal crônica (DRC) (16,9%) e tabagismo (14,2%) também foram encontradas, porém em menor proporção.
Requena M, et al., 2020.	Menos de 2% dos pacientes com COVID-19 internados apresentou AVE associado. Quadro grave da COVID 19 foi um preditor independente de AVE nos pacientes sem uma etiologia habitual.

Autor/ano	Principais achados
Yamakawa M, et al., 2020.	A frequência de AVE em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 1,1% e está associada à idade avançada, com média de 66,6 anos, sexo masculino e a fatores de risco de AVE. O D-dímero foi 3,3 mcg/ml e o AVE criptogênico foi mais comum em 50,7%. E taxa de letalidade foi de 44,2%.
Trifan G, et al., 2020.	Nesta coorte de pacientes com AVE por SARS-cov-2, a maioria era negros (47%), com idade média de 64 anos. As etiologias mais comuns do AVEI foram criptogênica (39%) e cardioembólica (27%).
Tan Y, et al., 2020.	A incidência combinada de AVE em pacientes com COVID-19 é de 1,2%, com alta taxa de mortalidade. A média de idade foi de 63,4 ± 13,1 anos e a maioria eram pacientes do sexo masculino. As comorbidades comuns incluíram HAS (64,5%, 78/121), DM (42,6%, 52/122) e hiperlipidemia (32,0%, 33/103). Níveis médios elevados de D-dímero (9,2 ± 14,8 mg/L) e fibrinogênio (5,8 ± 2,0 g/L), e presença de anticorpos antifosfolípidos parecem ser proeminentes em pacientes com COVID-19 e AVEI concomitante.
Fatima N, et al., 2020.	A média de idade foi de 61,4 ± 14,2 anos. A maioria dos pacientes apresentavam fatores de risco subjacentes que predispunham ao AVC incluindo DM, HAS, hiperlipidemia e história prévia de doença cerebrovascular.
Vidale S, 2021.	Os AVEI em pacientes infectados por COVID-19 foram clinicamente graves, afetando principalmente pacientes com idade mediana de 65 anos e prevalência no sexo masculino. Os AVE criptogênicos foram mais frequentes (51,8%), seguidos de etiologia cardioembólica.
Yao X, et al., 2021.	Os pacientes idosos (>60 anos) com COVID-19 têm maior probabilidade de desenvolver AVE. Além de maior prevalência no sexo masculino e comorbidades como HAS, DM e doenças cardíacas. Os pacientes com COVID-19 e AVE exibiram mais neutrofilia, linfocitopenia e anemia. Concentrações elevadas de miohemoglobina, peptídeo natriurético pró-cérebro N terminal (NT- pro BNP), nitrogênio ureico e creatinina, troponina I cardíaca (ctni) e creatina quinase-mioglobina (CK-MB), albuminemia, distúrbio do potássio e sódio. Os níveis de citocinas e fatores relacionados à infecção, incluindo IL-1β, TNF-α, IL-8, IL-2R, IL-10 e hscrp, foram detectados sem diferença significativa nos grupos, com exceção da IL-6 que apresentou concentração anormal mais frequência em pacientes com AVE. Aumento significativamente do D- dímero e fibrinogênio, tempo prolongado de tromboplastina parcial ativada (TTPA), mais produtos de degradação do fibrinogênio e maior incidência de redução da atividade da protrombina (PTA) e trombocitopenia foram mais prevalentes entre pacientes com AVE. Os pacientes com COVID-19 e AVE uma taxa de mortalidade mais elevada.
Alotaibi BA, et al., 2023.	Os fatores de risco de AVEI em pacientes com SARS-cov-2 são idade avançada (45 a 69 anos), sexo masculino, HAS, hiperlipidemia, Trombose Venosa Profunda (TVP), doença cardíaca isquêmica e DM. Observou-se ainda, uma maior frequência de mortes hospitalares em pacientes com COVID-19 e AVE em comparação com pacientes com COVID-19 sem AVE.
Jamora RDG, et al., 2022.	A incidência de AVC entre pacientes com COVID-19 foi de 3,4%, sendo o AVEI mais prevalente. Havia mais homens com AVE e COVID-19 (58,9%) e eram significativamente mais velhos (60 anos). Além disso, apresentou maior proporção de fumantes, HAS, DM IC, DAC, DRC, história de distúrbio neurológico. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas com obesidade, doença hepática e DPOC. Os fatores de risco cardiovasculares e metabólicos semelhantes aos de pacientes ocidentais com AVE, destacando que a COVID-19 pode ter apenas uma pequena contribuição para a incidência de AVE.
Luo W, et al., 2021.	A prevalência agrupada de AVEI na COVID-19 foi de 2%. A HAS é um fator de risco para AVE, bem como DM e dislipidemia, que também foi mais frequente em pacientes com AVE. A principal tempestade inflamatória da COVID-19 tem maior probabilidade de ocorrer em homens. Os pacientes com AVE relacionado à COVID-19 eram mais propensos a ter um subtipo de AVE criptogênico.
Lekoubou A, et al., 2021.	A prevalência geral de AVEI no estudo foi de 0,87%, acometendo mais velhos (64±2 anos vs. 51±18 anos). Entre os pacientes com COVID-19, a probabilidade de AVE foi maior em pacientes negros do que em pacientes não negros.

Fonte: Vilhena ESD, et al., 2024.

As evidências identificadas por meio deste estudo caracterizam-se por serem de periódicos internacionais, com diversas metodologias e quantitativo de pacientes variado, permitindo assim, a esquematização da produção científica quanto ao acometimento de pacientes com COVID-19 e ocorrência de AVE, bem como os principais fatores de risco associados.

Incidência

O AVE parece ser uma complicação infrequente da COVID-19, mas, quando ocorre, pode resultar em morbidade e mortalidade significativas (SIOW I, et al., 2021). Um estudo espanhol realizado por Requena M, et al. (2020) no Hospital Universitário Vall d'Hebron, em Barcelona, com 2.050 pacientes com quadro de infecção por SARS-CoV-2, elucida a baixa incidência de acidentes vasculares ao identificar valores de 1,22% (25) de AVE, sendo 21 casos de AVEI e 4 casos de AVEH. Valores similares foram observados por Yamakawa M, et al. (2020), Tan Y, et al. (2020), Yao X, et al. (2021) e Goyal L, et al. (2021) ao apontarem incidências de 1,1%, 1,2%, 1% e 1,15%, respectivamente.

Corroboram com estes achados, os estudos de Sluis WM, et al. (2021), com incidência de 1,8% Siow I, et al. (2021), com 1,74% e Luo W, et al. (2022), com 2% da sua amostra de pacientes com COVID apresentando AVE. No entanto, números maiores foram encontrados em outros estudos, a exemplo de Alotaibi BA, et al. (2023) que realizaram estudo retrospectivo no Centro Internacional de Pesquisa Médica King Abdullah (KAIMRC) da Arábia Saudita, com um total de 42.688 pacientes. Destes, 187 apresentaram AVE, correspondendo a uma incidência de 2,3%. Bem como Jamora RDG, et al. (2022) que encontraram, em uma amostra significativa de 10.881 pacientes com COVID-19, uma incidência de AVE de 3,4%.

Etiologia

O sistema de classificação TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) divide a etiologia do AVEI em cinco subtipos: aterosclerose de grandes artérias (êmbolo/trombose), cardioembólico, oclusão de pequenos vasos (lacunar), AVE de outra etiologia determinada, AVE de etiologia indeterminada (criptogênico) (ALVES LF, et al., 2022). Trifan G, et al. (2020) realizaram um estudo retrospectivo multicêntrico de pacientes com AVE internados entre 15 de março de 2020 e 15 de maio de 2020 em Chicago. Os critérios de inclusão foram adultos pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2 e evidência radiológica de acidente vascular cerebral. O AVE do tipo criptogênico foi responsável por 39% dos casos analisados, seguido por 27% dos casos de etiologia cardioembólica. O subtipo criptogênico também foi o mais comum encontrado no estudo de Yamakawa M, et al. (2020).

A revisão sistemática realizada por Vidale S (2021), que incluiu 14 artigos relevantes e um total de 93 pacientes, apontou que os AVE criptogênicos foram os mais frequentes (51,8%), seguidos pela etiologia cardioembólica (26,5%). Um estudo turco realizado com pacientes internados por AVE no Hospital Universitário, entre abril de 2020 e janeiro de 2021, apontou que pacientes positivos para SARS-CoV-2 apresentam taxas de mortalidade mais altas, piores resultados funcionais na alta e maior duração da hospitalização. No entanto, quando comparados com os pacientes sem COVID, a subclassificação etiológica do AVC não indicou diferença em pacientes com COVID-19, visto que ambos os grupos tiveram cardioembolismo como categoria etiológica mais prevalente, o que diverge dos estudos supracitados (TOPCUOGLO MA, et al., 2021).

Fatores de risco, Idade e sexo

Fátima N, et al. (2020) realizaram revisão sistemática com 6 artigos, totalizando 39 pacientes diagnosticados com COVID-19 e AVE, dos quais 36 pacientes (92,3%) apresentaram AVEI, 2 pacientes (5,1%) tiveram AVEH e 1 paciente (2,6%) teve trombose do seio venoso cerebral. Na avaliação, a idade média encontrada foi de 61,4 anos. O estudo de Lekoubou A, et al. (2021) corrobora com este achado, ao observar que pacientes com AVEI eram mais velhos e a média de idade dos pacientes foi de 64 anos. Além disso, constatou maior probabilidade AVEI em pacientes negros do que em não negros. O estudo de Luo W, et al. (2022), mostra que as proporções agrupadas de mulheres foram de 36%, sugerindo que o AVC relacionado à COVID-19 é mais comum em homens.

Outros estudos, como os de Alotaibi BA, et al. (2023), Jamora RDG, et al. (2022) e Tan Y, et al. (2020), também encontraram médias de idade superiores a 60 anos e predominância do sexo masculino na população estudada, representando 55%, 58,9% e 62,3% dos casos, respectivamente. De acordo com Yamakawa M, et al. (2020), mesmo havendo uma série de casos iniciais em pacientes mais jovens sem nenhuma condição médica preexistente, a idade média de casos de AVE durante internação pela COVID-19 foi de 66,6 anos com predomínio do sexo masculino.

Segundo o estudo de Trifan G, et al. (2020), os homens eram mais propensos a desenvolver o AVE durante a infecção pela COVID-19, bem como a apresentar sintomas mais graves de SARS-COV-2 em relação às mulheres. Dos 83 pacientes que foram incluídos no estudo, 53% eram do sexo masculino, com idade média de 64 anos. Da totalidade de pacientes avaliados 47% eram da cor negra. Estes dados ratificam o estudo de Vidale S (2021), em que a idade média encontrada foi de 65 anos e maior frequência em homens. Em estudo chinês com um total de 2.474 de pacientes a idade média dos que apresentaram AVE e COVID-19 foi de 61 anos de idade e, divergindo de outras literaturas, não foram encontradas diferenças consideráveis entre os sexos (YAO X, et al. 2021). Dados semelhantes foram encontrados por Sluis WM, et al. (2021), que apontaram em seu estudo idade média de 70 anos e também não identificou diferença entre os sexos.

Goyal L, et al. (2021) observaram em seu estudo que a idade média de pacientes com COVID e AVE foi de 61,53 anos e que os homens foram mais acometidos, representando 76,67% da população. Topcuoglu MA, et al. (2021) apontaram predominância do sexo masculino nos casos de AVE por COVID, o que pode ser explicado pela relação deste sexo com o curso mais frequente ou grave do evento vascular. Segundo Siow I, et al. (2021) os pacientes jovens são menos propensos a sofrer de AVE como complicação da COVID-19, e aqueles que sofrem, tendem a ter melhores resultados como observado por seus menores níveis de mortalidade e taxas mais baixas de admissão no UTI.

Comorbidades

Com relação aos fatores de risco associados aos pacientes com AVE e COVID-19, observou-se que esses foram semelhantes àqueles que aumentam o risco de incidência de AVE, mesmo na ausência da COVID-19. Os fatores de risco como idade, tabagismo, HAS, DM, insuficiência cardíaca, presença de DAC ou DRC e história prévia de AVE apresentaram maior incidência comparados a pacientes com COVID-19 e sem AVE. Já quanto à obesidade, doença hepática e DPOC, a diferença não foi estatisticamente significativa (JAMORA RDG, et al., 2022). Segundo Luo W, et al. (2022), a maioria dos pacientes com AVEI associado à COVID-19 apresentava fatores de risco vasculares comuns, como HAS, hiperlipidemia e DM. Conforme Alotaibi BA, et al. (2023), a proporção de HAS, DM, TVP, cardiopatia isquêmica, pneumonia e hiperlipidemia foi significativamente maior em pacientes com COVID-19 e AVE em comparação aos pacientes com COVID-19 sem AVE ou pacientes apenas com AVE.

Yao X, et al. (2021), Yamakawa M, et al. (2020), Tan Y, et al. (2020) apontaram em seus estudos que as comorbidades mais comumente apresentadas pelos pacientes em quadros agudos da COVID-19 e AVE foram HAS, hiperlipidemia, DM e AVE anterior. Estas condições também foram observadas no estudo realizado por Fatima N, et al. (2020), em que a maioria dos pacientes possuía algum fator de risco predisponente ao AVE, como DM, hiperlipidemia, HAS e história prévia de doença cerebrovascular. Logo, foi observado que a gravidade da infecção da COVID-19 está relacionada à presença de comorbidades.

Divergindo dos resultados já citados, Goyal L, et al. (2021) não encontraram fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) em 13,33% dos pacientes com AVE por COVID, além disso, as condições convencionais para DCV, como idade mais avançada (> 60 anos) e presença de DM e HAS, não foram considerados preditores significativos em uma análise multivariada. Esta constatação também foi observada por Sluis WM, et al. (2021), que apontaram que as comorbidades cardiovasculares encontradas nos pacientes com AVE pela COVID não diferem daquelas observadas nos pacientes que não sofreram o AVE. As comorbidades mais comumente encontradas foram HAS (57,5% dos pacientes), hiperlipidemia (40,1%) e DM (33,7%). As comorbidades menos comumente encontradas incluíram doença cardíaca isquêmica (26,3%), malignidade (23,1%), DRC (16,9%) e tabagismo (14,2%) (SIOW I, et al., 2021).

Biomarcadores e achados laboratoriais

Segundo Tan Y, et al. (2020), durante as investigações laboratoriais dos pacientes diagnosticados com AVE e COVID-19 foram observados níveis elevados de D-dímero (9,2 mg/L) e fibrinogênio (5,8 g/L). Outros parâmetros foram avaliados por Yao X, et al. (2022) que apontaram que os exames laboratoriais de pacientes com AVE pela COVID-19 mostraram hipercoagulação e parâmetros séricos elevados, como IL-6, cTnI, NT-pro BNP e nitrogênio ureico sanguíneo. Em relação aos valores de D-dímero e PCR, Yamakawa M, et al. (2020) demonstraram que estes foram elevados em média 3,3 mcg/mL e 127,8 mg/L, respectivamente.

Observaram, ainda, que a taxa de mortalidade desta população com AVE e COVID-19 foi de 44,2%, sendo maior do que a mortalidade dos pacientes com quadro isolado de AVE. Neste mesmo contexto, Goyal L, et al. (2021) relataram que D-dímero, VHS, e RDW elevados foram os preditores mais fortes da ocorrência de AVEI e que o desarranjo dos fatores de coagulação, com ênfase para alteração do D-dímero, foi observado em 93,33% dos pacientes com AVE do estudo. Apesar de Topcuoglu MA, et al. (2021) aventarem que a presença de anticorpos antifosfolípidos na infecção catastrófica pela COVID-19 possa contribuir para eventos tromboembólicos, os autores destacaram que a prevalência desses anticorpos é baixa na COVID-19 e se for constatado positivo, é quase sempre em título baixo e transitório.

Observaram ainda, que PCR, VHS, níveis de fibrinogênio e ferritina foram significativamente maiores nos casos de AVEI hospitalizados pela COVID-19. A contagem de linfócitos foi comparativamente menor, a de leucócitos foi maior e os níveis de procalcitonina mostraram uma elevação numérica. No entanto, nenhuma diferença foi observada entre os pacientes SARS-CoV-2 positivo e negativo em termos de marcadores hematológicos, como tempo de tromboplastina parcial ativada, INR, D-dímero, plaquetas, níveis de hemoglobina e homocisteína (TOPCUOGLU MA, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo identificou que idade avançada (>60 anos), sexo masculino, cor negra e presença de comorbidades (principalmente HAS e DM) parecem ser preditores significativos para o desenvolvimento de AVE em quadros da COVID-19. No entanto, pode-se observar que estes fatores não diferem daqueles sabidamente envolvidos no AVE não ocasionado por COVID-19. Apesar de ser uma complicação infrequente, com baixas taxas de incidência (aproximadamente 1,69%), o AVEI causado pela COVID-19 parece ter características clínicas próprias e únicas, além de morbidade e mortalidade significativas. Com a pesquisa, evidencia-se que o paciente poderá desenvolver o AVE independente da COVID-19, sendo de grande importância um diagnóstico precoce, para que se tenha tratamento imediato e assim, melhor prognóstico. Trabalhos futuros que abordem a ocorrência de AVE diante de outras patologias inflamatórias sistêmicas podem ser importantes para estreitar os fatores de risco associados a essa enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA JO, et al. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. *Rev. Virtual Quim.*, 2020; 16(6): 1464-1497.
2. ALOTAIBI BA, et al. The Risk Factors for Acute Cerebrovascular Accident (Stroke) in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2). *Viruses*, 2023; 15(5): 1140.
3. ALVES CL, et al. Acidente Vascular Encefálico em adultos jovens com ênfase nos fatores de risco. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, 2020; 2(1).
4. ALVES LF, et al. Aspectos do AVE isquêmico: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(2): 4098-4113.
5. CUI Y, et al. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Brain Res Bull*, 2022; 180: 31-37.
6. FATIMA N, et al. Impact of COVID-19 on neurological manifestations: an overview of stroke presentation in pandemic. *Neurological Sciences*, 2020; 41: 2675-2679.
7. GOYAL N, et al. Do elevated levels of inflammatory biomarkers predict the risk of occurrence of ischemic stroke in SARS-CoV2? an observational study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(11): 106063.

8. JAMORA RDG, et al. Incidence and risk factors for stroke in patients with COVID-19 in the Philippines: An analysis of 10,881 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022; 31(11): 106776.
9. LEKOUBOU A, et al. Racial Disparities in Ischemic Stroke Among Patients with COVID-19 in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021; 30(8): 105877.
10. LUO W, et al. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 2022; 269(4): 1731-1740.
11. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, 2008; 17(4): 758–764.
12. PECLY IMD, et al. Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. *J. Bras. Nefrol*, 2021; 43(4): 551–571.
13. REQUENA M, et al. COVID-19 and stroke: incidence and etiological description in a high-volume center. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020; 29(11): 105225.
14. SADEGHMOUSAVI S e REZAEI N. COVID-19 infection and stroke risk. *Rev. Neurosci*, 2021; 32(3): 341-349.
15. SHAHRAM A, et al. Call to action: SARS-CoV-2 and cerebrovascular disorders (CASCADE). *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020; 29(9): 104938.
16. SLOW I, et al. Stroke as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(3): 105549.
17. SLUIS WM, et al. Risk, clinical course, and outcome of ischemic stroke in patients hospitalized with COVID-19: a multicenter cohort study. *Stroke*, 2021; 52(12): 3978-3986.
18. SOUZA ASR, et al. Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2021; 21: 29–45.
19. TAN Y, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020; 50: 587-595.
20. TOPCUOGLU MA, et al. Stroke mechanism in COVID-19 infection: a prospective case-control study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(8): 105919.
21. TRIFAN G, et al. Characteristics of a diverse cohort of stroke patients with SARS-CoV-2 and outcome by sex. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020; 29(11): 105314.
22. VIDALE S. Risk factors, and clinical and etiological characteristics of ischemic strokes in COVID-19-infected patients: a systematic review of literature. *Cerebrovascular Diseases*, 2021; 50(4): 371-374.
23. YAMAKAWA M, et al. Clinical characteristics of stroke with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020; 29(12): 105288.
24. YAO X, 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.
25. ZHANG L, et al. Clinical course and mortality of stroke patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Stroke*, 2020; 51(9): 2674-2682.