Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

COVID-19 e acidente vascular cerebral: mecanismos fisiopatológicos

COVID-19 and stroke: pathophysiological mechanisms

COVID-19 y accidente cerebrovascular: mecanismos fisiopatológicos

Bruno Araújo de Brito[1], Maria Daiane Felizardo[1], Rafael Gonçalves de Sousa[1], Thamyla Alves Giehl[1], Carlos Gabriel Araújo Damas Ferreira[1], Stênio Alves Leite de Andrade[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências científicas disponíveis acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o acidente vascular cerebral (AVC), integrando os principais processos biológicos descritos na literatura. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa da literatura, conduzida conforme o método de Whittemore e Knafl, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, BVS e Portal de Periódicos CAPES, utilizando os descritores COVID-19, AVC, Fisiopatologia, Stroke e Pathophysiology, combinados pelo operador AND, contemplando publicações entre janeiro de 2021 e junho de 2026. **Resultados:** Dos 711 estudos identificados, 14 compuseram a amostra final, evidenciando sete eixos fisiopatológicos recorrentes: desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, endoteliopatia cerebral, imunotrombose, degradação da barreira hematoencefálica, neuroinvasão e disfunção mitocondrial, hipóxia sistêmica com cardioembolismo, e persistência da disfunção endotelial na COVID longa, revelando a COVID-19 como doença vascular multissistêmica associada a maior risco cerebrovascular. **Considerações finais:** O estudo reforça o papel central da tromboinflamação e da lesão endotelial na fisiopatologia do AVC associado à COVID-19, embora persistam lacunas quanto à contribuição da neuroinvasão viral direta e à duração das alterações vasculares pós-infecção.

Palavras-chave: COVID-19, Acidente vascular cerebral, Fisiopatologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the scientific evidence available on the pathophysiological mechanisms involved in the association between SARS-CoV-2 infection and stroke, integrating the main biological processes described in the literature. **Methods:** This is an integrative literature review, conducted according to the method proposed by Whittemore and Knafl, with searches performed in the PubMed/MEDLINE, BVS, and CAPES Periodicals Portal databases, using the descriptors COVID-19, Stroke, and Pathophysiology, combined with the AND operator, covering publications from January 2021 to June 2026. **Results:** Of the 711 studies identified, 14 composed the final sample, revealing seven recurring pathophysiological axes: renin-angiotensin-aldosterone system dysregulation, cerebral endotheliopathy, immunothrombosis, blood-brain barrier degradation, neuroinvasion and mitochondrial dysfunction, systemic hypoxia with cardioembolism, and persistent endothelial dysfunction in long COVID, revealing COVID-19 as a multisystemic vascular disease associated with increased cerebrovascular risk. **Final considerations:** This study reinforces the central role of thromboinflammation and endothelial injury in the pathophysiology of COVID-19-associated stroke, although

[1] Afya Centro Universitário São Lucas, Porto Velho – RO.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | **ACEITO EM: 9/2026** | **PUBLICADO EM: 11/2026**

gaps remain regarding the contribution of direct viral neuroinvasion and the duration of post-infection vascular alterations.

Keywords: COVID-19, Stroke, Pathophysiology.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evidencia científica disponible acerca de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y el accidente cerebrovascular (ACV), integrando los principales procesos biológicos descritos en la literatura. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, realizada según el método propuesto por Whittemore y Knafl, con búsquedas en las bases de datos PubMed/MEDLINE, BVS y Portal de Periódicos CAPES, utilizando los descriptores COVID-19, ACV y Fisiopatología, combinados mediante el operador AND, abarcando publicaciones entre enero de 2021 y junio de 2026. **Resultados:** De los 711 estudios identificados, 14 compusieron la muestra final, evidenciando siete ejes fisiopatológicos recurrentes: desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, endoteliopatía cerebral, inmunotrombosis, degradación de la barrera hematoencefálica, neuroinvasión y disfunción mitocondrial, hipoxia sistémica con cardioembolismo, y persistencia de la disfunción endotelial en la COVID persistente, revelando la COVID-19 como enfermedad vascular multisistémica asociada a mayor riesgo cerebrovascular. **Consideraciones finales:** El estudio refuerza el papel central de la tromboinflamación y la lesión endotelial en la fisiopatología del ACV asociado a la COVID-19, aunque persisten vacíos respecto a la contribución de la neuroinvasión viral directa y la duración de las alteraciones vasculares post-infección.

Palabras clave: COVID-19, Accidente cerebrovascular, Fisiopatología.

INTRODUÇÃO

A Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), consolidou-se como uma das maiores emergências de saúde pública do século XXI em decorrência de sua elevada transmissibilidade, ampla distribuição geográfica e expressivo impacto sobre a morbimortalidade mundial (REHMAN SU, et al., 2021). Identificada inicialmente na cidade de Wuhan, China, ao final de 2019, a doença disseminou-se rapidamente entre os continentes, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar estado de pandemia em março de 2020. Desde então, a COVID-19 resultou em aproximadamente 769 milhões de casos confirmados e 6,9 milhões de óbitos em todo o mundo, evidenciando sua magnitude epidemiológica e seus importantes impactos sobre os sistemas de saúde (ELROBAA IH e NEW KJ, 2021; CABRAL MPG, et al., 2024).

Embora inicialmente descrita como uma infecção predominantemente respiratória, em razão de sua principal via de transmissão ocorrer por gotículas e aerossóis, o avanço das evidências científicas demonstrou que a COVID-19 constitui uma doença trombo-inflamatória multissistêmica, capaz de acometer diferentes órgãos e sistemas. Entre suas principais repercussões destacam-se as manifestações cardiovasculares, hematológicas, renais e neurológicas, frequentemente associadas ao aumento da morbidade, da mortalidade e da ocorrência de complicações de longo prazo (ELROBAA IH e NEW KJ, 2021; REHMAN SU, et al., 2021).

No sistema nervoso, as manifestações neurológicas variam desde sintomas inespecíficos, como cefaleia, anosmia e encefalopatia, até complicações graves, entre as quais o acidente vascular cerebral (AVC) se destaca pela elevada morbimortalidade e pelo importante impacto funcional. Estudos demonstram que a incidência média de AVC em pacientes com COVID-19 hospitalizados é de aproximadamente 1,5%, podendo variar entre 0,1% e 6,9%, enquanto o risco global durante o período infeccioso situa-se entre 0,5% e 1,2%. Além disso, indivíduos acometidos por formas graves da doença apresentam risco aproximadamente cinco vezes maior de desenvolver eventos cerebrovasculares quando comparados àqueles com manifestações leves, evidenciando a relevância clínica dessa associação (SAGRIS D, et al., 2021; KING A e DOYLE KM, 2022; STEFANOU E, et al., 2023).

A maior suscetibilidade ao AVC observada nesses pacientes não decorre exclusivamente da gravidade clínica da infecção, mas da interação entre múltiplos mecanismos fisiopatológicos desencadeados pelo SARS-CoV-2. A ligação da proteína Spike ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a disfunção endotelial, a resposta inflamatória exacerbada, a hipercoagulabilidade, a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (Neutrophil Extracellular Traps – NETs) e a hipóxia sistêmica contribuem para um estado persistente de tromboinflamação e lesão vascular, aumentando significativamente a predisposição aos eventos cerebrovasculares isquêmicos e hemorrágicos (SADEGHMOUSAVI S e REZAEI, 2020; SAGRIS D, et al., 2021; ELROBAA IH e NEW KJ, 2021; KING A e DOYLE KM, 2022).

Apesar do crescente número de publicações sobre a associação entre COVID-19 e AVC, as evidências referentes aos mecanismos fisiopatológicos permanecem dispersas na literatura e em constante atualização, dificultando uma compreensão integrada dos processos biológicos envolvidos e de suas implicações clínicas. Nesse contexto, torna-se relevante reunir e analisar criticamente os conhecimentos disponíveis, favorecendo uma visão abrangente sobre a interação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ocorrência de eventos cerebrovasculares.

Diante desse cenário, a presente revisão integrativa teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o acidente vascular cerebral, buscando integrar os principais processos biológicos descritos na literatura e discutir suas implicações para a prática clínica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com base no método proposto por Whittemore e Knafl (2005), que permite reunir, sintetizar e interpretar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre determinado fenômeno, proporcionando uma compreensão abrangente do estado atual do conhecimento. O estudo teve como objetivo analisar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o acidente vascular cerebral (AVC), utilizando produções científicas publicadas entre janeiro de 2021 e junho de 2026 (BOTELHO CM, et al., 2011).

A elaboração da revisão seguiu as etapas de definição do tema, formulação da questão norteadora, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, busca sistematizada da literatura, seleção dos estudos, extração dos dados, análise crítica e síntese dos resultados (MENDES KDS, et al., 2008). A questão norteadora foi definida da seguinte forma: "Quais evidências científicas disponíveis na literatura descrevem os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o acidente vascular cerebral?"

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de maio e junho de 2026 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos CAPES. Para a construção da estratégia de busca foram utilizados descritores obtidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus correspondentes no Medical Subject Headings (MeSH): COVID-19, Acidente Vascular Cerebral, Fisiopatologia, Stroke e Pathophysiology. Os descritores foram combinados por meio do operador booleano AND, originando as seguintes estratégias de busca: "COVID-19" AND "Acidente Vascular Cerebral" AND "Fisiopatologia" e "COVID-19" AND "Stroke" AND "Pathophysiology".

Foram incluídos artigos científicos disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas português e/ou inglês entre janeiro de 2021 e junho de 2026, indexados nas bases de dados selecionadas e que abordassem os mecanismos fisiopatológicos relacionados à associação entre COVID-19 e AVC. Foram aceitos estudos originais e artigos de revisão que apresentassem contribuição científica relevante para a compreensão da fisiopatologia do tema.

Como critérios de exclusão, foram considerados estudos publicados fora do período estabelecido, artigos duplicados, trabalhos em idiomas diferentes dos definidos, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso, teses, dissertações, monografias, capítulos de livros, resumos de eventos científicos e publicações sem acesso ao texto completo.

O processo de seleção ocorreu em três etapas. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para exclusão dos estudos que não atendiam ao objetivo da revisão. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados na íntegra quanto aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Por fim, os estudos selecionados foram submetidos à leitura crítica e à extração das informações de interesse (MENDES KDS, et al., 2008).

Os dados foram organizados em planilha eletrônica no Microsoft Excel®, utilizando instrumentos previamente elaborados pelos autores, contendo informações referentes ao autor, ano de publicação, objetivo, delineamento metodológico e principais resultados. Posteriormente, os estudos foram analisados de forma descritiva e interpretativa, possibilitando a comparação das evidências encontradas, a identificação dos principais mecanismos fisiopatológicos descritos na literatura e a elaboração da síntese crítica dos achados (WHITTEMORE R e KNAFL K, 2005).

RESULTADOS

A estratégia de busca identificou inicialmente 711 publicações potencialmente relevantes para a temática estudada. Desse total, 702 estudos foram obtidos por meio da estratégia "COVID-19" AND "Stroke" AND "Pathophysiology", enquanto 9 publicações foram recuperadas utilizando os descritores "COVID-19" AND "Acidente Vascular Cerebral" AND "Fisiopatologia".

Após a remoção de 10 artigos duplicados, a exclusão de 82 estudos indisponíveis em acesso integral e de 7 publicações em idiomas diferentes dos critérios previamente estabelecidos, permaneceram 612 artigos para a etapa de triagem. A leitura dos títulos e resumos resultou na exclusão de 565 estudos por não atenderem aos objetivos desta revisão, restando 47 artigos para leitura na íntegra.

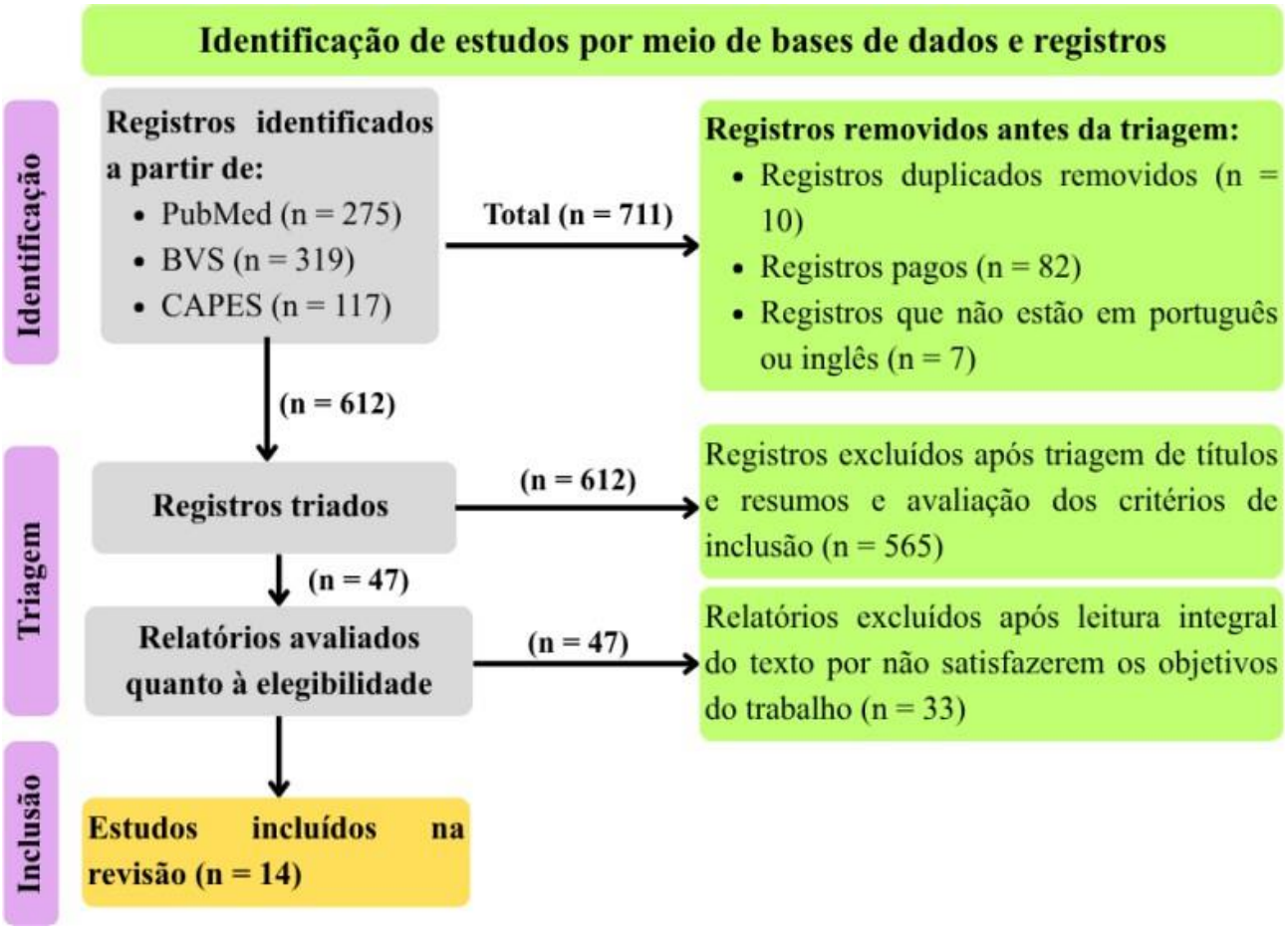
Após a avaliação do texto completo, 33 estudos foram excluídos por não atenderem integralmente aos critérios de elegibilidade ou por não abordarem especificamente os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre a COVID-19 e o acidente vascular cerebral. Dessa forma, 14 estudos compuseram a amostra final desta revisão integrativa, conforme demonstrado na **Figura 1**.

Observou-se predominância de estudos publicados entre os anos de 2021 e 2025, refletindo o intenso interesse científico despertado pela associação entre COVID-19 e complicações cerebrovasculares durante a pandemia e no período pós-pandêmico. Em conjunto, os estudos incluídos exploraram diferentes aspectos da fisiopatologia do AVC relacionado ao SARS-CoV-2, destacando mecanismos como a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona mediada pela ACE2, a disfunção endotelial, a imunotrombose, a hipercoagulabilidade, a ativação das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), a degradação da barreira hematoencefálica, a hipóxia sistêmica, o cardioembolismo e a persistência da ativação endotelial observada na COVID longa.

A análise integrada das evidências permitiu identificar sete eixos fisiopatológicos recorrentes relacionados ao desenvolvimento do AVC na COVID-19: (i) desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; (ii) endoteliopatia cerebral; (iii) imunotrombose e tempestade de citocinas; (iv) degradação da barreira hematoencefálica; (v) neuroinvasão e disfunção mitocondrial; (vi) hipóxia sistêmica e cardioembolismo; e (vii) persistência da disfunção endotelial na COVID longa. Esses eixos fundamentaram a organização temática da discussão apresentada neste estudo.

Os principais achados dos estudos incluídos encontram-se sintetizados no **Quadro 1**, enquanto o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos está representado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão de literatura.



Fonte: Brito BA, et al., 2026.

Quadro 1 - Artigos selecionados para esta revisão integrativa.

N°	Autores e ano	Objetivo	Principais resultados
1	Aghayari SNS, et al. (2021).	Investigar a patoetiologia do AVC isquêmico e as rotas de invasão viral ao Sistema Nervoso Central.	O vírus causa endotelite e vasculite direta; a interação entre citocinas e plaquetas potencializa a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), resultando em oclusão vascular.
2	Cao W, et al. (2021).	Propor mecanismos subjacentes ao AVC isquêmico pós-COVID-19 para melhor prevenção e tratamento.	A ligação da proteína Spike ao receptor ACE2 no endotélio cerebral enfraquece o eixo neuroprotetor (Ang-1-7) e fortalece a via pró-inflamatória (Ang II-AT1R), causando vasoconstrição e trombose.
3	Chavda V, et al. (2022).	Discutir a fisiopatologia compartilhada e a "patologia bidirecional" entre a COVID-19 e morbidades isquêmicas.	O SARS-CoV-2 "sequestra" as mitocôndrias das células imunes para replicação, gerando estresse oxidativo e disfunção plaquetária, o que alimenta o ciclo inflamatório e culmina em isquemia.
4	Ghasemi M, et al. (2021).	Fornecer uma visão geral dos mecanismos e terapias para eventos cerebrovasculares agudos na pandemia.	O vírus compete com a Angiotensina II pela ACE2, aumentando a liberação de PAI-1 e Fator Tecidual (TF), o que promove um estado de hipercoagulabilidade e trombogênese arterial.
5	Kakarla V, et al. (2021).	Identificar a sinergia nas cascatas moleculares entre a infecção viral e o desenvolvimento da endoteliopatia cerebral.	A infecção direta do endotélio ativa a cascata do sistema complemento (C5b-9), desencadeando respostas inflamatórias (via STAT-3) que rompem a barreira hematoencefálica e causam isquemia.
6	King A e Doyle KM (2022).	Avaliar a epidemiologia e a fisiopatologia inflamatória do AVC isquêmico e hemorrágico na COVID-19.	A tempestade de citocinas ativa metaloproteinases de matriz (como MMP-9), que degradam as proteínas de junção estreita da barreira hematoencefálica, predispondo à isquemia e à transformação hemorrágica.
7	Mbonde AA, et al. (2022).	Descrever características do AVC e propor um modelo de patogênese integrando biomarcadores inflamatórios.	O AVC resulta da interação entre fatores de risco tradicionais e uma resposta imune severamente desregulada do hospedeiro, evidenciada por níveis elevados de D-dímero, IL-6 e ferritina.
8	Sashindranath M e Nandurkar HH (2021).	Explorar como a vulnerabilidade única do endotélio cerebral aumenta as taxas de patologia cerebrovascular na COVID-19.	O cérebro é um alvo primário devido à alta expressão de ACE2; a infecção leva a uma "tempestade trombo-inflamatória" com microtrombos ricos em fibrina e hipóxia por vasoconstrição.
9	Small C, et al. (2023).	Destacar a fisiopatologia e o manejo do AVC induzido pelo vírus.	A redução da ACE2 livre impede a síntese da Ang 1-7 neuroprotetora, resultando em falha da autorregulação cerebral, hipoperfusão sistêmica e aumento do risco de ruptura vascular.
10	Stamm B, et al. (2022).	Revisar patomecanismos e implicações de tratamento para o AVC no cenário da COVID-19.	O AVC ocorre por três vias principais: endoteliite direta, estado de hipercoagulabilidade sistêmica e cardioembolismo resultante da lesão viral nos miócitos e arritmias.
11	Stojanovic M, et al. (2025).	Sintetizar evidências sobre complicações vasculares na COVID longa, focando na disfunção endotelial persistente.	A COVID longa mantém um estado de ativação endotelial e microtrombose crônica; a persistência de imunotrombos e a hipofibrinólise mediada por PAI-1 prolongam o risco de AVC após a fase aguda.
12	Vashisht A, et al. (2024).	Explorar os mecanismos neurobiológicos das sequelas neurológicas e rotas de neuroinvasão do SARS-CoV-2.	O vírus invade o SNC via transporte axonal retrógrado (nervo vago) e quebra da barreira hematoencefálica; a detecção de anticorpos anticardiolipina sugere um componente autoimune no AVC.
13	Wijeratne T, et al. (2021).	Elucidar as bases moleculares periféricas e centrais que predispõem pacientes com COVID-19 ao AVC.	A fisiopatologia da COVID-19, através da ativação do inflamassoma NLRP3 e da desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, prevê o AVC como uma expectativa biológica da infecção.
14	Zhang S, et al. (2021).	Resumir os mecanismos de hipercoagulabilidade associados ao AVC isquêmico na COVID-19.	Citocinas inflamatórias induzem a exposição de fosfatidilserina (PS) nas membranas das células sanguíneas, desencadeando um estado de "imunotrombose" local e sistêmica que leva à oclusão cerebral.

Fonte: Brito BA, et al., 2026.

DISCUSSÃO

A análise integrada dos estudos evidencia que a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o Acidente Vascular Cerebral (AVC) extrapola o conceito de complicação neurológica secundária à insuficiência respiratória, consolidando-se como consequência previsível de um processo sistêmico de intensa tromboinflamação, disfunção vascular e desregulação imunológica, que atua de forma simultânea e interdependente, culminando tanto em fenômenos isquêmicos quanto hemorrágicos. A COVID-19 deve, assim, ser compreendida como doença vascular multissistêmica, em que alterações endoteliais, hipercoagulabilidade, inflamação sistêmica e comprometimento cardiovascular convergem para aumentar a suscetibilidade cerebrovascular (SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021; WIJERATNE T, et al., 2021; MBONDE AA, et al., 2022).

O evento inicial dessa cascata ocorre na interação entre a proteína Spike e o receptor ACE2, amplamente distribuído no endotélio cerebral. Essa ligação promove internalização e redução funcional da ACE2, comprometendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): fisiologicamente, a ACE2 converte angiotensina II em angiotensina-(1-7), peptídeo vasodilatador, antioxidante e antitrombótico; sua perda favorece o predomínio do eixo Ang II–AT1R (CAO W, et al., 2021; GHASEMI M, et al., 2021; SMALL C, et al., 2023). Esse desequilíbrio desencadeia vasoconstrição cerebral, estresse oxidativo, ativação de vias pró-inflamatórias e maior expressão de moléculas pró-coagulantes, além de aumento do fator tecidual (TF) e do PAI-1, reduzindo a fibrinólise e prolongando os trombos, sendo, segundo Cao et al. (2021), Ghasemi et al. (2021) e Small et al. (2023), um dos primeiros elos entre a infecção viral e a hipercoagulabilidade da COVID-19.

Essa redução da ACE2 constitui o ponto de partida da disfunção endotelial: a perda da sinalização por angiotensina-(1-7) potencializa a ativação inflamatória endotelial, tornando desregulação do SRAA e endoteliopatia mecanismos inseparáveis (CAO W, et al., 2021; GHASEMI M, et al., 2021; SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021). A disfunção endotelial emerge, aliás, como o principal elo entre COVID-19 e AVC, pois o endotélio cerebral mantém a barreira hematoencefálica, a autorregulação e as propriedades anticoagulantes intracranianas. O SARS-CoV-2 apresenta tropismo endotelial, promovendo endotelialite por lesão viral direta e ativação inflamatória (AGHAYARI SNS, et al., 2021; KAKARLA V, et al., 2021; SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021), havendo divergência apenas quanto ao mecanismo predominante, invasão viral direta para os primeiros autores, inflamação sistêmica para os segundos, hipóteses hoje entendidas como complementares e potencializadoras entre si.

Essa interação é amplificada pela metaloprotease ADAM17, que agrava o desequilíbrio do SRAA, e pelo complemento (complexo C5b-9), que lesa o endotélio via STAT3 e NF-κB, gerando perda da função anticoagulante e microambiente trombogênico (KAKARLA V, et al., 2021; SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021).

Isso explica a alta frequência de oclusões de grandes vasos, inclusive em jovens sem fatores de risco tradicionais, sugerindo que o comprometimento endotelial supera a relevância da aterosclerose clássica e contribui para maior gravidade e mortalidade (STAMM B, et al., 2022; MBONDE AA, et al., 2022; WIJERATNE T, et al., 2021). A endoteliopatia é, portanto, o ponto de convergência de quase todos os processos fisiopatológicos descritos, intensificada pela hipóxia pulmonar (CAO W, et al., 2021; KAKARLA V, et al., 2021; SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021; WIJERATNE T, et al., 2021).

Esse processo adquire plena relevância clínica quando associado à ativação da imunidade inata: a "tempestade de citocinas" transforma uma resposta inicialmente protetora em processo sistêmico capaz de induzir lesão vascular, hipercoagulabilidade e trombose, caracterizando a imunotrombose, na qual componentes imunes participam diretamente da formação dos trombos (ZHANG S, et al., 2021; KING A e DOYLE KM, 2022; MBONDE AA, et al., 2022). O aumento de IL-1β, IL-6 e TNF-α em casos graves ativa endotélio, monócitos e plaquetas, estimula o fator tecidual e favorece geração excessiva de trombina, sendo mecanismo diretamente ligado ao AVC, e não apenas marcador de gravidade (KING A e DOYLE KM, 2022; ZHANG S, et al., 2021; WIJERATNE T, et al., 2021).

Diferentemente das coagulopatias clássicas, trata-se de tromboinflamação sistêmica: Zhang et al. (2021) demonstram que citocinas pró-inflamatórias induzem externalização de fosfatidilserina em eritrócitos, plaquetas e leucócitos, favorecendo trombina e fibrina na circulação cerebral, processo inicialmente adaptativo que se desregula diante da inflamação exacerbada, contribuindo para trombose mesmo sem doença vascular prévia (WIJERATNE T, et al., 2021; MBONDE AA, et al., 2022).

As armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) também compõem a trombose: redes de DNA, histonas e proteínas granulares liberadas por neutrófilos ativados servem de plataforma para agregação plaquetária e amplificam a lesão endotelial, gerando retroalimentação positiva entre inflamação e coagulação (AGHAYARI SNS, et al., 2021; SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021). Chavda et al. (2022) destacam a disfunção mitocondrial como evento complementar, já que a disfunção bioenergética favorece a ativação persistente dos neutrófilos (CHAVDA V, et al., 2022).

Quanto aos biomarcadores, Mbonde et al. (2022) observaram elevação persistente de D-dímero, IL-6 e ferritina em pacientes com AVC associado à COVID-19, refletindo a magnitude da inflamação e da coagulação, achado corroborado por Zhang et al. (2021); clinicamente, associam-se a maior frequência de oclusões de grandes vasos e piores desfechos funcionais, podendo auxiliar na identificação precoce de pacientes de maior risco (MBONDE AA, et al., 2022; STAMM B, et al., 2022). A ativação do inflamassoma NLRP3, descrita por Wijeratne et al. (2021), intensifica a produção de IL-1β e IL-18, conectando a inflamação sistêmica à neuroinflamação e à vulnerabilidade cerebral à isquemia (WIJERATNE T, et al., 2021).

Em conjunto, a hipercoagulabilidade da COVID-19 resulta de complexa interação entre citocinas, endotélio, plaquetas, neutrófilos e complemento, sendo a imunotrombose o principal mecanismo que transforma a resposta inflamatória sistêmica em evento cerebrovascular manifesto (ZHANG S, et al., 2021; KING A e DOYLE KM, 2022; MBONDE AA, et al., 2022; WIJERATNE T, et al., 2021).

Além do AVC isquêmico, a resposta inflamatória compromete a barreira hematoencefálica (BHE), favorecendo edema, transformação hemorrágica e hemorragias intracranianas primárias (KING A e DOYLE KM, 2022; KAKARLA V, et al., 2021). King e Doyle (2022) demonstram que a tempestade de citocinas aumenta a atividade da MMP-9, degradando junções estreitas da BHE e favorecendo edema vasogênico; Kakarla et al. (2021) acrescentam que o complemento intensifica essa ruptura via STAT3 e NF-κB, reforçando que a hemorragia intracraniana decorre de processo inflamatório vascular contínuo, não apenas de anticoagulação ou reperfusão (KAKARLA V, et al., 2021; KING A e DOYLE KM, 2022). Small et al. (2023) acrescentam que a predominância do eixo Ang II–AT1R favorece vasoconstrição, hipertensão e hipoperfusão cerebral, o que, somado ao enfraquecimento estrutural da parede vascular, aumenta o risco de hemorragia, sobretudo em formas graves (SMALL C, et al., 2023; KING A e DOYLE KM, 2022). Os mecanismos do AVC hemorrágico e isquêmico compartilham, portanto, vias fisiopatológicas comuns, diferenciando-se pelo predomínio da trombose ou da ruptura da BHE.

Quanto à neuroinvasão direta, Vashisht et al. (2024) descrevem rotas potenciais de entrada viral no SNC, transporte axonal retrógrado, ruptura da BHE e o mecanismo do "cavalo de Troia", além de sugerir participação autoimune via anticorpos anticardiolipina (VASHISHT A, et al., 2024). Seu papel permanece debatido: enquanto esses autores enfatizam a lesão neuronal direta, Wijeratne et al. (2021) atribuem as manifestações neurológicas principalmente à resposta inflamatória sistêmica e às alterações microvasculares, sugerindo que a neuroinvasão seja mecanismo complementar, reforçado pelo fato de muitos pacientes desenvolverem AVC sem evidências de invasão viral direta (WIJERATNE T, et al., 2021; VASHISHT A, et al., 2024).

Chavda et al. (2022) propõem ainda que a interação entre o vírus e as mitocôndrias de células imunes compromete a produção de ATP e aumenta espécies reativas de oxigênio, intensificando a ativação de macrófagos, neutrófilos e plaquetas, disfunção particularmente relevante no tecido cerebral, cuja alta demanda metabólica favorece ativação microglial e morte neuronal isquêmica (CHAVDA V, et al., 2022; WIJERATNE T, et al., 2021). Propõem, ainda, a hipótese da "patologia bidirecional": a isquemia intensifica a inflamação sistêmica, que por sua vez amplia o dano isquêmico, em ciclo de retroalimentação associado a pior evolução clínica.

A hipóxia secundária ao comprometimento pulmonar favorece metabolismo anaeróbio e menor tolerância neuronal à hipoperfusão (SMALL C, et al., 2023), potencializando a tromboinflamação ao aumentar a viscosidade sanguínea e ativar o endotélio (SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021; SMALL C, et al., 2023).

O comprometimento cardiovascular também é relevante: Stamm et al. (2022) demonstram que o SARS-CoV-2 pode lesar miócitos cardíacos, desencadear miocardite, disfunção ventricular e arritmias como fibrilação atrial, favorecendo trombos intracardíacos que migram para a circulação cerebral (STAMM B, et al., 2022). Diferentemente do AVC de etiologia única, a COVID-19 permite a coexistência de disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, hipóxia grave e cardioembolismo no mesmo paciente, explicando oclusões extensas e pior prognóstico (STAMM B, et al., 2022; MBONDE AA, et al., 2022; WIJERATNE T, et al., 2021).

Além da fase aguda, a COVID longa mantém estado inflamatório de baixa intensidade e ativação endotelial persistente, prolongando a vulnerabilidade a eventos tromboembólicos (STOJANOVIC M, et al., 2025). Stojanovic et al. (2025) demonstram persistência de imunotrombos ricos em fibrina e elevação sustentada de PAI-1, permitindo que pequenos trombos formados na fase aguda permaneçam aderidos ao endotélio e favoreçam isquemia tardia, evidenciando que o risco cerebrovascular é processo contínuo, de duração ainda incerta, no qual a recuperação respiratória nem sempre corresponde ao restabelecimento da homeostase vascular.

Um dos principais achados desta revisão é que esses mecanismos não atuam isoladamente, mas de forma dinâmica e contínua: desregulação do SRAA, lesão endotelial, ativação imunológica, hipercoagulabilidade, hipóxia e comprometimento cardiovascular formam uma única cascata fisiopatológica (WIJERATNE T, et al., 2021; SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021).

A ligação inicial do vírus à ACE2 representa apenas o primeiro evento dessa sequência, que evolui para ativação endotelial e do complemento, formação de NETs, exposição de fosfatidilserina e geração excessiva de trombina, enquanto hipóxia e comprometimento cardíaco intensificam tanto a trombose arterial quanto o cardioembolismo (CAO W, et al., 2021; GHASEMI M, et al., 2021; KAKARLA V, et al., 2021; ZHANG S, et al., 2021; AGHAYARI SNS, et al., 2021; STAMM B, et al., 2022; SMALL C, et al., 2023). Nenhum mecanismo isolado explica, portanto, o AVC associado à COVID-19; o evento resulta da convergência simultânea de múltiplos processos que se retroalimentam, estabelecendo estado persistente de tromboinflamação sistêmica.

Essa compreensão tem implicações clínicas relevantes: o tratamento do AVC concentrou-se historicamente na reperfusão por trombólise ou trombectomia, estratégias que, na COVID-19, atuam sobre a consequência final da doença, sem interferir nos mecanismos que sustentam a formação contínua dos trombos (STAMM B, et al., 2022; MBONDE AA, et al., 2022). Abordagens futuras deverão considerar os diferentes componentes da tromboinflamação, sendo a identificação precoce de pacientes com intensa ativação inflamatória e disfunção endotelial útil para estratificação de risco (MBONDE AA, et al., 2022; KING A e DOYLE KM, 2022), assim como o acompanhamento longitudinal de pacientes com COVID longa, cuja persistência de ativação endotelial e hipofibrinólise mantém o risco cerebrovascular elevado por meses (STOJANOVIC M, et al., 2025).

Em síntese, o AVC associado à COVID-19 representa a manifestação neurológica de um processo sistêmico de tromboinflamação, em que desregulação do SRAA, disfunção endotelial, ativação imunológica, hipercoagulabilidade, hipóxia e comprometimento cardiovascular convergem para um ambiente favorável à oclusão vascular cerebral, atuando de forma simultânea e mutuamente dependente (WIJERATNE T, et al., 2021; SASHINDRANATH M e NANDURKAR HH, 2021; STAMM B, et al., 2022).

A endoteliopatia ocupa posição central nessa cascata, como ponto de convergência entre inflamação, imunotrombose e coagulação, e sua persistência na COVID longa indica que o risco cerebrovascular pode ultrapassar a fase aguda da infecção (KAKARLA V, et al., 2021; STOJANOVIC M, et al., 2025). Compreender essa interação aprofunda o conhecimento sobre a fisiopatologia do AVC relacionado ao SARS-CoV-2 e fornece bases para a identificação precoce de pacientes de risco, o monitoramento longitudinal das complicações vasculares e o aprimoramento de futuras estratégias terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão evidenciou que o AVC associado à COVID-19 resulta da interação entre desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, disfunção endotelial, imunotrombose, hipercoagulabilidade, neuroinflamação e alterações cardiovasculares, caracterizando a doença como um processo trombo-inflamatório multissistêmico que aumenta a suscetibilidade a eventos cerebrovasculares tanto na fase aguda quanto, em alguns casos, na COVID longa. Apesar do consenso quanto ao papel central da tromboinflamação e da lesão endotelial, persistem lacunas sobre a real contribuição da neuroinvasão viral direta e sobre a duração das alterações vasculares após a infecção, o que reforça a necessidade de estudos prospectivos voltados a biomarcadores e terapias mais direcionadas. Conclui-se, assim, que o AVC relacionado ao SARS-CoV-2 representa a manifestação neurológica de um estado sistêmico de tromboinflamação e disfunção endotelial, cuja compreensão integrada contribui para a identificação precoce de pacientes de risco e para o aprimoramento de estratégias preventivas, terapêuticas e prognósticas, reduzindo a morbimortalidade associada à doença.

REFERÊNCIAS

1. AGHAYARI SNS, et al. Stroke in SARS-CoV-2 Infection: A Pictorial Overview of the Pathoetiology. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021; 8: 649922.
2. BOTELHO LLR, et al. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. Gestão e Sociedade, 2011; 5(11): 121.
3. CABRAL MPG, et al. Acorda morte na pandemia de Covid-19: epidemiologia social crítica, interseccionalidade e necropolítica. Physis: Revista de Saúde Coletiva, 2024; 34: e34053.
4. CAO W, et al. Ischemic Stroke: An Underestimated Complication of COVID-19. Aging and Disease, 2021; 12(3): 692-704.
5. CHAVDA V, et al. Ischemic Stroke and SARS-CoV-2 Infection: The Bidirectional Pathology and Risk Morbidities. Neurological International, 2022; 14(2): 391-405.
6. ELROBAAI H, NEW KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. Frontiers in Public Health, 2021; 9: 711616.
7. GHASEMI M, et al. SARS-CoV-2 and Acute Cerebrovascular Events: An Overview. Journal of Clinical Medicine, 2021; 10(15): 3349.
8. KAKARLA V, et al. Pathophysiologic mechanisms of cerebral endotheliopathy and stroke due to Sars-CoV-2. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2021; 41(6): 1179-1192.
9. KING A, DOYLE KM. Implications of COVID-19 to Stroke Medicine: An Epidemiological and Pathophysiological Perspective. Current Vascular Pharmacology, 2022; 20(4): 333-340.
10. 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.
11. MBONDE AA, et al. Stroke Features, Risk Factors, and Pathophysiology in SARS-CoV-2–Infected Patients. Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes, 2022; 6(2): 156-165.
12. REHMAN SU, et al. COVID-19 challenges and its therapeutics. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021; 142: 112015.
13. SADEGHMOUSAVI S, REZAEI N. COVID-19 infection and stroke risk. Reviews in the Neurosciences, 2020; 32(4): 453-465.
14. SAGRIS D, et al. COVID-19 and ischemic stroke. European Journal of Neurology, 2021; 28(11): 3826-3836.
15. SASHINDRANATH M, NANDURKAR HH. Endothelial Dysfunction in the Brain: Setting the Stage for Stroke and Other Cerebrovascular Complications of COVID-19. Stroke, 2021; 52(5): 1895-1904.
16. SMALL C, et al. Coronavirus Disease-2019 and Stroke: Pathophysiology and Management. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2023; 50(4): 495-502.
17. STAMM B, et al. Pathomechanisms and Treatment Implications for Stroke in COVID-19: A Review of the Literature. Life, 2022; 12(2): 207.

18. STEFANOU E, et al. Cerebrovascular Manifestations of SARS-CoV-2: A Comprehensive Review. Current Treatment Options in Neurology, 2023; 25: 71–92.
19. STOJANOVIC M, et al. Vascular Complications of Long COVID—From Endothelial Dysfunction to Systemic Thrombosis: A Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences, 2025; 27(1): 433.
20. VASHISHT A, et al. Neurological Complications of COVID-19: Unraveling the Pathophysiological Underpinnings and Therapeutic Implications. Viruses, 2024; 16(8): 1183.
21. WIJERATNE T, et al. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception—A Systematic Review. Frontiers in Neurology, 2021; 11: 607221.
22. WHITTEMORE R, KNAFL K. A revisão integrativa: metodologia atualizada. Revista de Enfermagem Avançada, 2005; 52(5): 546-553.
23. ZHANG S, et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). International Journal of Molecular Medicine, 2021; 47(3): 4854.