



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**MARTA RODRIGUES DE CARVALHO**

**PESQUISA DE ANTICORPOS PRÓ-TROMBÓTICOS EM PACIENTES COM  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PÓS-INFECÇÃO OU PÓS-VACINA  
COVID-19: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

**Brasília – DF**

**2024**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**MARTA RODRIGUES DE CARVALHO**

**PESQUISA DE ANTICORPOS PRÓ-TROMBÓTICOS EM PACIENTES COM  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PÓS-INFECÇÃO OU PÓS-VACINA  
COVID-19: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof Dr Felipe von Glehn Silva

**Brasília – DF**

**2024**

**MARTA RODRIGUES DE CARVALHO**

**PESQUISA DE ANTICORPOS PRÓ-TROMBÓTICOS EM PACIENTES COM  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PÓS-INFECCÃO OU PÓS-VACINA COVID-19:  
UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em: 29/05/2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Professor Dr Felipe von Glehn Silva – Orientador Universidade de Brasília

---

Professor Dr Augusto César Penalva de Oliveira

---

Professor Dr Vinícius Viana Abreu Montanaro

*À minha família.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelas graças e pela força para enfrentar os desafios.

Ao meu marido, Kleber Arnaldo de Lima, pelo companheirismo, compreensão e amor inestimáveis.

Aos meus pais, Maria Onis e Caetano, ao meu irmão, Mateus, e à minha sogra, Jaira Arnaldo, pelo incentivo e suporte.

Às Dras. Márcia Neiva e Letícia Rebello, pela oportunidade em participar deste projeto.

Aos meus orientadores, Dr Felipe von Glehn e Dra Cristiane C. Bresani Salvi, pelos ensinamentos e reflexões que me proporcionaram.

Aos pacientes, fonte infindável de lições e ensinamentos.

## RESUMO

**Introdução:** O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. Com o avanço da pandemia pelo SARS-CoV-2, casos de AVC em pacientes hospitalizados com COVID-19 foram se acumulando na literatura científica. **Objetivos:** Investigar a associação entre exposição ao SARS-CoV-2 e presença de fatores pró-trombóticos em pacientes com AVC agudo atendidos em serviços públicos de neurologia do SUS. **Metodologia:** Trata-se de estudo aninhado ao caso-controle multicêntrico intitulado *NeuroCOVID: Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência, o prognóstico e a patogênese das doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*, financiado pelo Programa Inova Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz - Fundo Emergencial de Combate a COVID-19: VPPCB-005-FIO-20-2-22). **Resultados:** 148 pacientes foram arrolados para este estudo em um único centro. Entre os participantes houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (51.4%, n=76), etnia branca (29.1%, n=43) e que constituem população economicamente ativa (43.9%, n=65). A maior parte dos pacientes admitidos apresentavam exposição aguda/subaguda ao SARS-CoV-2 (72.3%, n=107), sendo a maior parte destes previamente vacinados (80.4%, n=86). O AVCI constituiu a maior parte dos casos de AVC deste estudo (77%, n=114). A média de idade foi de 55.3 anos, com mediana de 55.5. A média de dias de internação foi de 12 dias, com mediana de 10 dias. **Conclusão:** Este estudo é um dos pioneiros em demonstrar características clínicoepidemiológicas e laboratoriais de pacientes diagnosticados com AVC. A amostra estudada apresenta características semelhantes às descritas em outros estudos clínicos. Através da divisão em expostos agudos/subagudos, expostos prévios e não expostos foi possível traçar um panorama da gravidade e desfechos.

**Palavras-chave:** Acidente vascular cerebral; COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemiologia; Anticorpos antifosfolípidos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Stroke is one of the main causes of morbidity and mortality in the world. With the advancement of the SARS-CoV-2 pandemic, cases of stroke in patients hospitalized with COVID-19 have accumulated in the scientific literature. **Objectives:** To investigate the association between exposure to SARS-CoV-2 and the presence of pro-thrombotic factors in stroke patients treated in public neurology services of the SUS. **Methodology:** This study is nested within the multicenter case-control titled NeuroCOVID: Association of SARS-CoV-2 with the occurrence, prognosis and pathogenesis of cerebrovascular diseases and other neurological manifestations, funded by the Inova Fiocruz Program (Fundação Oswaldo Cruz - Fundo Emergencial de Combate to COVID-19: VPPCB-005-FIO-20-2-22). **Results:** 148 patients were enrolled for this study at a single center. Among the participants, there was a predominance of female individuals (51.4%, n=76), white ethnicity (29.1%, n=43) and specifically the economically active population (43.9%, n=65). The majority of admitted patients had acute/subacute exposure to SARS-CoV-2 (72.3%, n=107), most of whom were previously vaccinated (80.4%, n=86). Stroke constituted the majority of stroke cases in this study (77%, n=114). The average age was 55.3 years, with a median of 55.5. The average length of stay was 12 days, with a median of 10 days. **Conclusion:** This study is one of the pioneers in demonstrating clinical-epidemiological and laboratory characteristics of patients investigated with stroke. The studied sample presents characteristics similar to those described in other clinical studies. Through the division into acute/subacute exposed, warning exposed and non-exposed, it was possible to draw an overview of severity and outcomes.

**Keywords:** Stroke; COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemiology; Antiphospholipid antibodies.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**Figura 1 – Fluxograma do Estudo NeuroCOVID**

## **LISTA DE TABELAS**

**TABELA 1 – PANORAMA SOBRE AS VACINAS CONTRA SARS-COV-2 DISPONÍVEIS**

**TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA**

**TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE AVCs AGRUPADAS CONFORME EXPOSIÇÃO**

**TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICAS E LABORATORIAIS AGRUPADAS CONFORME EXPOSIÇÃO**

**TABELA 5 – DESFECHOS AGRUPADOS CONFORME EXPOSIÇÃO**

**TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS AGRUPADOS CONFORME STATUS VACINAL NOS GRUPOS DE AVC DURANTE FASES AGUDA/SUBAGUDA DA EXPOSIÇÃO**

**TABELA 7 – EXAMES DE ANTICORPOS PRÓ-TROMBÓTICOS CLASSIFICADOS CONFORME EXPOSIÇÃO**

**TABELA 8 – SÉRIE DE CASOS ANTI-PF4 POSITIVOS**

**TABELA 9 – SÉRIE DE CASOS ANTI-BETA-2-GLICOPROTEINA POSITIVOS**

**TABELA 10 – SÉRIE DE CASOS ANTI-CARDIOLIPINA POSITIVOS**

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AVC – Acidente Vascular Cerebral**

**AVCI – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico**

**AVCH -Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico**

**COVID-19 – Corona Vírus Disease (Doença do Coronavírus), 2019**

**DM – Diabetes mellitus**

**ECG – Escala de Coma de Glasgow**

**HAS – Hipertensão Arterial Sistólica**

**HSA – Hemorragia Subaracnoidea**

**IAM – Infarto Agudo do Miocárdio**

**NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale**

**SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2)**

**SNC – Sistema Nervoso Central**

**TTIV – Trombocitopenia Trombótica Induzida por Vacina**

**TVC – Trombose Venosa Cerebral**

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>1.1 Panorama do Acidente Cerebrovascular</b> .....	12
<b>1.2 A Pandemia de COVID-19 e o novo Coronavírus</b> .....	13
<b>1.3 O Acidente Cerebrovascular e o novo Coronavírus</b> .....	15
<b>2 – OBJETIVOS</b> .....	20
<b>2.1- Objetivo geral</b> .....	20
<b>2.2- Objetivos específicos</b> .....	20
<b>3 - METODOLOGIA</b> .....	21
<b>3.1 - Tipo de Estudo (desenho, local, período, população)</b> .....	21
<b>3.2 – Casuística, critérios de inclusão e critérios de exclusão</b> .....	21
<b>3.3 - Coleta Dos Dados</b> .....	22
<b>3.3.1 – Variáveis de interesse</b> .....	23
<b>3.3.2 – Coleta e análises das amostras biológicas</b> .....	23
<b>3.3.3 – Definição de exposição</b> .....	24
<b>3.4 - Análise estatística</b> .....	25
<b>3.5.1 - Avaliação dos possíveis riscos da pesquisa</b> .....	25
<b>4 – RESULTADOS</b> .....	26
<b>4.1 – Características da População do Estudo</b> .....	26
<b>5 - DISCUSSÃO</b> .....	38
<b>6 – CONCLUSÃO</b> .....	42
<b>7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	43
<b>8 – ANEXOS</b> .....	50

## **1 – INTRODUÇÃO**

### **1.1 Panorama do Acidente Cerebrovascular**

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo.<sup>1</sup> Em 2017, o AVC foi a 2ª causa de morte e a 3ª causa de morte e incapacidade combinadas. Cento e quarenta e três milhões de anos de vida foram perdidos por incapacidade e 6,55 milhões por morte segundo dados de 2019.<sup>2</sup> Neste mesmo ano, a prevalência mundial estimada era de 101 milhões de casos e incidência de 12,2 milhões de novos casos.<sup>2</sup> Nota-se maior tendência mundial de incidência e prevalência em mulheres quando comparadas aos homens, sem diferenças perceptíveis no número de mortes relacionadas ao AVC entre os sexos.<sup>2</sup> O AVC isquêmico constituiu 62,4% de todos os novos AVCs em 2019 (aproximadamente 7,63 milhões), enquanto a hemorragia intraparenquimatosa constituiu 27,9% (3,41 milhões).<sup>2</sup> Conforme dados do Global Burden Study 2019, os fatores de risco envolvidos foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), índice de massa corpórea (IMC) elevado, elevados níveis de poluição, elevados níveis séricos de glicose, tabagismo, dietas com alto teor de sódio e pobres em frutas e vegetais, elevados níveis de colesterol, disfunção renal, dentre outros.<sup>2</sup> Parte considerável dos AVCs ocorrem em populações de baixo rendimento econômico e aproximadamente 10-15% acometem pacientes entre 18 a 50 anos.<sup>3,4</sup>

No Brasil, o AVC configura importante causa de morte e incapacidade.<sup>5</sup> Custos relacionados ao tratamento do AVC apresentam alto impacto no orçamento dos serviços de saúde.<sup>6</sup> Embora o AVC seja responsável por grande número de mortes em diferentes faixas etárias no Brasil, a maioria dos pacientes sobrevive ao AVC com limitações físicas e funcionais, aumentando os gastos com reabilitação e previdência.<sup>7</sup>

De acordo com dados do Portal da Transparência dos Cartórios de Registro Civil do Brasil, a mortalidade por AVC no Brasil vem aumentando gradativamente nos últimos anos. No ano de 2019 ocorreram 104.418 óbitos por AVC, em comparação com 102.123 óbitos por Infarto Agudo do Miocárdio, a segunda principal causa de óbito em nosso país; em 2020, ocorreram 105.212 óbitos por AVC e 97.779 por IAM; em 2021, 110.084 óbitos por AVC e 104.805 por IAM; em 2022, 115.894 por AVC e 108.428 por IAM; por fim, em 2023, 112.052 óbitos por AVC e 104.605 por IAM.<sup>8</sup> Deste modo, o AVC vem retomando a posição de primeiro lugar em mortalidade no nosso país.

Na população brasileira, além dos fatores de risco tradicionalmente conhecidos, doenças infecciosas também compõem parte das causas etiológicas, tais como Doença de Chagas, arboviroses, neurocisticercose e malária.<sup>6</sup> Apesar das melhorias no tratamento, o acesso ainda é díspar aos serviços de urgência e emergência, unidades de AVC, terapia de reperfusão e reabilitação.<sup>9</sup> Ademais, uma parcela significativa não recebe adequadamente as estratégias de profilaxia secundária e não consegue participar de programas de reabilitação.<sup>6</sup>

## 1.2 A Pandemia de COVID-19 e o novo Coronavírus

Em dezembro de 2019, foram reportados por autoridades sanitárias de Wuhan, capital da Província de Hubei da China, um surto de pneumonia de etiologia ainda desconhecida.<sup>10</sup> Durante o processo de identificação do agente, descobriu-se o surgimento de um coronavírus, batizado de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).<sup>10,11</sup> Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto de pneumonia consistia em emergência de saúde pública de importância internacional, sendo declarado status de pandemia em março de 2020.<sup>11</sup>

Os coronavírus são vírus de RNA envelopados, pertencentes à família Coronaviridae e ordem Nidovirales. Estão distribuídos entre mamíferos e pássaros, com alto risco de transmissão zoonótica.<sup>10</sup> Possuem em seu genoma aproximadamente 26-32 kilobases, sendo o maior genoma conhecido para vírus de RNA.<sup>11</sup> Os membros da subfamília dos coronavírus são classificados em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, sendo o SARS-CoV-2 da linhagem dos *Betacoronavirus*.<sup>12</sup>

Os coronavírus humanos HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1 apresentam circulação na população e comumente causam infecções sazonais e geralmente leves do trato respiratório.<sup>11,13</sup> Em contraste, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o SARS-CoV-2 são altamente patogênicos e levam a quadros respiratórios graves.<sup>13</sup>

Os coronavírus compartilham semelhanças na organização e expressão de seu genoma, apresentando 14 quadros de leitura aberta (*Open Reading Frames* - ORFs) que codificam 29 proteínas virais.<sup>12</sup>

Aproximadamente dois terços da extremidade 5' do genoma do SARS-CoV-2 codificam duas poliproteínas sobrepostas: pp1a e pp1ab12 que quando clivadas por duas proteases virais resultam em 16 proteínas não estruturais (NSPs), que são essenciais para a replicação e transcrição viral.<sup>12,14</sup> Nsp1 medeia o processamento e a replicação do RNA; Nsp2 modula a via de sinalização de sobrevivência da célula hospedeira; acredita-se que Nsp3 separe a proteína traduzida. Nsp4 contém o domínio transmembrana 2 (TM2) e modifica as membranas do retículo endoplasmático; Nsp5 participa do processo de poliproteína durante a replicação; Nsp6 é um domínio transmembrana presumido; Nsp7 e Nsp8 aumentam a combinação de nsp12 ao RNA iniciador de molde; Nsp9 funciona como uma proteína de ligação ao RNA de fita única; Nsp10 atua na metilação de RNAs mensageiros virais; Nsp12 contém a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que é uma composição crítica da replicação/transcrição do coronavírus; Nsp13 se liga ao ATP e o domínio de ligação ao zinco no Nsp13 e participa do processo de replicação e transcrição; Nsp14 é um domínio de dextroribonuclease de revisão; Nsp15 tem atividade de endoribonuclease; Nsp16 é uma metiltransferase.<sup>15</sup> Alguns efeitos mediados por proteínas não estruturais no splicing, tradução e tráfego de proteínas inibem as defesas do hospedeiro.<sup>15</sup>

Quatro ORFs no terminal 3' do genoma viral codificam as proteínas estruturais nucleocapsídeo (N), proteína *spike* (S), proteína de membrana (M) e proteína do envelope (E), que são responsáveis pela montagem do virion e participam da supressão da resposta imune do hospedeiro.<sup>12</sup>

A proteína *spike* (S) consiste em glicoproteínas de superfície responsáveis por reconhecer o receptor do hospedeiro e fundir-se com ele.<sup>16</sup> Ajudam na promoção da adesão de células infectadas com células adjacentes não infectadas que aumentam a disseminação do vírus.<sup>16</sup> A proteína nucleocapsídeo (N) é a proteína viral mais abundante e é expressa em amostras do hospedeiro durante os estágios iniciais da infecção.<sup>16</sup> Liga-se ao RNA viral para formar um núcleo de uma ribonucleoproteína que ajuda na entrada da célula hospedeira e na interação com os processos celulares após a fusão do vírus.<sup>16</sup> A proteína N promove a ativação de Ciclooxigenase-2 (COX-2) levando a inflamação e interage com a subunidade do proteossoma p42, que é conhecida por degradar as proteínas virais.<sup>16</sup> Isso inibe o Interferon tipo I (IFN) causando restrições nas respostas imunes geradas pelo organismo devido a infecções virais.<sup>16</sup> A proteína E é uma proteína de membrana integral

que forma viroporinas, proteínas de natureza hidrofóbica e de arquitetura pequena, essenciais para a montagem e liberação virais.<sup>16</sup> A proteína de membrana (M) está presente em grandes quantidades e fornece estrutura para a montagem viral.<sup>16</sup> A proteína M é conhecida por inibe o Fator Nuclear Kappa B (NFkB) e reduz os níveis de COX-2, aumentando a proliferação do patógeno viral.<sup>16</sup>

Uma série de genes acessórios codificam proteínas acessórias (ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8b, ORF9b e ORF14), envolvidas na regulação da infecção viral, mas que podem não ser incorporadas ao vírion, exceto as proteínas estruturais ORF3a e ORF7a.<sup>12</sup>

### **1.3 O Acidente Cerebrovascular e o novo Coronavírus**

Além dos fatores de risco cardiovascular sabidamente associados à ocorrência de AVC<sup>2</sup>, a associação de AVC com infecções emergentes tem sido alvo de investigação científica nos últimos anos, ganhando ênfase durante a pandemia da *doença causada pelo novo coronavírus de 2019* (COVID-19).<sup>17</sup> Nesse contexto, ainda há muito a se investigar sobre a plausibilidade biológica da associação entre AVC e o novo coronavírus.

A COVID-19 teve início em 2019, quando um surto de pneumonia atípica de síndrome respiratória aguda grave ocorreu na cidade de Wuhan (China), e o agente etiológico foi identificado como um novo patógeno humano, o SARS-CoV-2.<sup>18</sup> Pacientes com fatores de risco cardiovascular convencionais ou história prévia de doenças cardiocirculatórias eram mais suscetíveis à forma grave da doença, com maior risco de hospitalização e morte.<sup>19</sup>

Com o avanço da pandemia, diversos relatos de manifestações neurológicas surgiram, consideradas decorrentes de efeitos diretos do vírus no sistema nervoso, efeitos para-infecciosos ou pós-infecciosos.<sup>18</sup> Os estudos relatam taxas variáveis de incidências de eventos neurológicos, variando de 36 a até 90% entre pacientes com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2. Especula-se que o acometimento do sistema nervoso ocorra por duas vias: pela via hematogênica ou pela via neuronal. Pela via hematogênica, O SARS-CoV-2 pode entrar no cérebro diretamente através da circulação sanguínea, onde pode interagir através da sua proteína S com células endoteliais que expressam receptores ACE2, infectando e danificando o revestimento endotelial dos capilares, facilitando assim a entrada do vírus nas diversas regiões do SNC. Pela via neuronal, o vírus infecta

terminações nervosas e migra até chegar ao SNC. O nervo olfatório é o principal responsável pela infecção do SNC através da via neuronal devido à sua proximidade com a cavidade nasal, local comum de infecção por vírus, e à comunicação do epitélio nasal com o bulbo olfatório, através da placa cribriforme.<sup>19,20</sup>

As complicações neurológicas da infecção podem ser divididas em acometimento do sistema nervoso central, periférico e musculoesquelético. As alterações provenientes do acometimento do SNC são cefaleia, AVC, encefalopatia/encefalite, crises epiléticas, alterações neuropsiquiátricas, parkinsonismo, ataxia. Já as alterações provenientes de acometimento do sistema nervoso periférico compreendem Síndrome de Guillain-Barré, paralisias de nervos cranianos, hiposmia/anosmia. Por fim, foram relatados como complicações decorrentes do acometimento do sistema musculoesquelético: mialgias, miosites, miastenia gravis.<sup>19</sup>

Os casos de AVC em pacientes hospitalizados com COVID-19 foram se acumulando na literatura científica, inclusive em pacientes jovens e sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos.<sup>18,21</sup> Desse modo, a ocorrência de AVC no contexto da pneumonia por SARS-CoV-2 é hoje considerada uma das complicações neurológicas mais frequentes da COVID-19.<sup>22,23</sup>

Investigações anatomopatológicas em tecido cerebral de pacientes que morreram de COVID-19 indicaram sinais de disfunção endotelial como infiltrados linfocitários na microvasculatura, microtrombos, danos neurovasculares hipóxico-isquêmicos e invasão direta do SARS-CoV2 às células endoteliais.<sup>24</sup> Ademais, diversos estudos têm colocado em evidência o potencial pró-trombogênico da infecção pelo SARS-CoV-2. A maior susceptibilidade para eventos trombóticos, tanto em leitos arteriais, quanto em leitos venosos, pode ser explicada por: hipercoagulabilidade, ativação plaquetária, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e presença de anticorpos antifosfolípidos.<sup>25,26</sup>

Outro ponto a ser destacado é a ocorrência de eventos cerebrovasculares em pacientes com formas leves de COVID-19, ou que foram vacinados contra SARS-CoV2, na ausência de fatores de risco conhecidos para doenças vasculares. De forma surpreendente, percebeu-se alguns casos de indução de eventos tromboembólicos, incluindo casos de AVC isquêmico, possivelmente relacionados à vacina de vetor adenoviral contra SARS-CoV2 da AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) após até 4 semanas da sua administração.

Posteriormente, também foram descritos casos semelhantes após administração de outra vacina de vetor adenoviral de COVID-19 da Johnson & Johnson/Janssen (Ad26.COV2.S).<sup>27,28</sup> Esse fenômeno raro e grave foi denominado trombocitopenia trombótica induzida por vacina (TTIV) e descrito somente para essas duas vacinas.<sup>12,13</sup> A tabela 1 descreve as vacinas disponíveis, mecanismos de ação e possíveis efeitos adversos.<sup>29,30</sup> Algumas hipóteses fisiopatogênicas têm sido levantadas para explicar a ocorrência de eventos tromboembólicos após a exposição às vacinas de vetor adenoviral contra SARS-CoV-2 (ChAdOx1 nCoV-19 e Ad26.COV2.S), tais como fenômenos de autoimunidade contra o fator plaquetário 4 (PF4), proteína ligada às plaquetas, e imunogenicidade de adjuvantes vacinais.<sup>31,32,33</sup>

O PF4 é uma proteína de 70 aminoácidos armazenada em grânulos alfa de plaquetas e liberada na ativação plaquetária. É catiônica e após a ativação plaquetária fisiológica normal, o PF4 é liberado como um complexo com um transportador proteoglicano sulfato de condroitina e desaparece rapidamente do plasma à medida que se transloca para sulfato de heparano de maior afinidade nas células endoteliais, inibindo a atividade antitrombina local e promovendo assim a coagulação. O PF4, também conhecido como quimiocina CXCL4 tem outros efeitos biológicos, que também podem depender de sua associação com glicosaminoglicanos extracelulares (GAGs). Sob algumas condições, a ativação plaquetária patológica pode ocorrer após o desenvolvimento de autoanticorpos contra PF4. Normalmente, para uma fisiopatologia específica, estes anticorpos anti-PF4 surgem contra PF4 em complexo com “espécies” carregadas negativamente (ou seja, moléculas e poliânions: sulfato de heparano ou componentes de vacina, como derivados de adenovírus). Anticorpos contra esses complexos de PF4 e substâncias negativamente carregadas podem levar à agregação plaquetária, trombocitopenia associada e trombose nos locais de oclusão dos vasos. Estima-se que para a vacina AstraZeneca (também conhecida como ChAdOx1 nCoV-19, AZD1222, Vaxzevria), a prevalência seja cerca de 1 em 80.000 doses ou entre 10 e 15 casos/milhão de doses, enquanto para a Janssen (Ad26.COV2.S, Johnson & Johnson) seja de 1 em 500.000 doses, ou ~2 casos/milhão de doses.<sup>34,35,36,37</sup>

**TABELA 1 – PANORAMA SOBRE AS VACINAS CONTRA SARS-COV-2 DISPONÍVEIS.**

<b>Plataforma de Vacinas</b>	<b>Fabricantes</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Efeitos colaterais</b>
<b>Vírus inativado</b>	Sinovac	83,5%	Cefaleia, dor no local da injeção, fadiga, mialgia, febre.
	Sinopharm	79%	
	Bharat Biotech	77,8%	
<b>Vacina mRNA</b>	Pfizer Inc & BioNTech	95%	Cefaleia, mialgia, artralgia.
	Moderna	94,1%	
<b>Vacina de Vetor Viral</b>	AstraZeneca/University of Oxford	90%	Cefaleia mialgia, vômitos, dor no local da injeção.  Trombocitopenia induzida por vacina: Astrazeneca e Janssen.
	Janssen	66,9%	
	Gamaleya	91,6%	
<b>Subunidade proteica</b>	Novavax	89,7%	Dor no sítio de injeção, fadiga, cefaleia, mialgia.
<b>Vacina baseada em DNA</b>	Cadila Healthcare	66,6%	Mialgia, vômitos, febre

A pandemia inédita de COVID19 que atingiu todas as partes do planeta impactou a saúde humana de forma aguda e crônica. Os efeitos do SARS-CoV-2 nos diversos tecidos e órgãos ainda não são totalmente conhecidos, incluindo fenômenos tromboembólicos no SNC de pacientes com COVID19, como uma frequência aumentada de AVCs em pacientes jovens. Este fenômeno se torna ainda mais intrigante após descrição de casos de eventos tromboembólicos após exposição à vacina de vetor adenoviral da Astrazeneca

e Jansen. Devido à força da epidemia e da gravidade da doença, diversas vacinas foram produzidas e lançadas ao público em velocidade e quantidade sem precedentes, após os ensaios clínicos vacinais de fase II/III terem sido realizados em tempo recorde. Esse contexto inevitável, colocou a comunidade científica e a população mundial em estado de alerta quanto a possíveis eventos adversos *pós-marketing*. A trombocitopenia trombótica induzida por vacina (TTIV) recém-surgida intriga pesquisadores, e ainda não foram relatados estudos brasileiros abordando este tema.

O mecanismo imunopatogênico exato pelo qual o SARS-CoV-2 exerce efeitos pró-trombóticos no SNC, ainda é uma lacuna do conhecimento. Além disso, entender melhor as interações entre o SARS-CoV-2, as vacinas para COVID19 e eventos vasculares cerebrais é uma questão de saúde pública, tendo em vista a grande carga das doenças cerebrovasculares como causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Portanto, nosso estudo foi um dos pioneiros no país a pesquisar as complicações trombóticas pós-COVID 19 e pós-vacinais na nossa população.

Neste intuito, este projeto executado no Distrito Federal estava ancorado ao estudo multicêntrico nacional NeuroCOVID. O estudo NeuroCOVID é um estudo financiado pela Presidência da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) como parte do programa INOVA FIOCRUZ (Fundo Emergencial de Combate a COVID-19: VPPCB-005-FIO-20-2-22).

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1- Objetivo geral**

- Investigar a associação entre exposição ao SARS-CoV-2 e presença de fatores pró-trombóticos em pacientes com AVC atendidos em um serviço público de neurologia do SUS.

### **2.2- Objetivos específicos**

- Descrever as características clínicas, radiológicas e laboratoriais dos subtipos de AVC mais frequentes após a exposição natural ou vacinal ao SARS-CoV-2;

- Investigar possíveis associações entre AVCs e fatores da imunidade inata relacionados à cascata de coagulação, após a exposição natural ou vacinal ao SARS-CoV-2;

- Investigar possíveis associações entre AVCs agudos e anticorpos pró-trombóticos (anti-beta-2 glicoproteínas, anti-cardiolipina, e anti-plaquetários), após a exposição natural ou vacinal ao SARS-CoV-2.

### **3 - METODOLOGIA**

#### **3.1 - Tipo de Estudo (desenho, local, período, população)**

O presente estudo é um subestudo do caso-controle multicêntrico intitulado *NeuroCOVID: Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência, o prognóstico e a patogênese das doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*, financiado pelo Programa Inova Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz - Fundo Emergencial de Combate a COVID-19: VPPCB-005-FIO-20-2-22). O centro coordenador do estudo-âncora é a Fiocruz Pernambuco, e participam 11 centros em serviços de neurologia nas 5 regiões do Brasil. A inclusão de participantes foi iniciada em janeiro de 2021 e encerrada em março de 2022, e o presente subestudo foi conduzido entre maio de 2022 e abril de 2024.

Trata-se de estudo com corte transversal em relação ao estudo âncora, classificado como prospectivo, quanto à direcionalidade do arrolamento dos participantes, e de base hospitalar, dado que a população do estudo é composta por pacientes de serviços de neurologia do SUS (Hospital de Base do Distrito Federal). A condução do estudo contou com o apoio do Hospital Universitário de Brasília (HUB) da Universidade de Brasília (UnB).

As análises laboratoriais de biologia molecular (PCR para SARS-CoV-2 em swab nasofaríngeo) e sorológicas (anticorpos anti-SARS-CoV-2 e autoanticorpos pró-trombóticos) foram realizadas no Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) do Distrito Federal.

#### **3.2 – Casuística, critérios de inclusão e critérios de exclusão**

Não houve cálculo amostral para o presente estudo, pois este trata de um dos objetivos secundários e exploratórios do estudo âncora, no intuito de rastrear a presença de autoanticorpos pró-trombóticos na casuística dos casos de AVC incluídos no centro eleito para tal, devido ao maior tamanho amostral atingido nestes, e assim permitir algumas comparações pertinentes.

A casuística deste subestudo foi composta de pacientes adultos (> 18 anos) arrolados dentro das primeiras 72 horas de admissão hospitalar devido a AVC agudo provável ou confirmado. Foram excluídos pacientes admitidos com síndrome respiratória aguda grave, HIV/Aids, cânceres metastáticos, ataque isquêmico transitório e aqueles que, após

a investigação hospitalar, mantiveram-se apenas com suspeita de AVC ou tiveram confirmação de outras etiologias para os sintomas neurológicos, tais como neoplasia de SNC, infecções de SNC.

O nível de certeza diagnóstica do AVC foi estabelecido após a alta hospitalar, com base na avaliação do exame neurológico e dos exames complementares realizados durante internação, pela equipe de neurologistas dos respectivos serviços e revisados pelos coordenadores do estudo NeuroCOVID em cada centro, conforme o quadro abaixo:

Nível 1 AVC confirmado	Nível 2 AVC Provável	Nível 3 AVC Suspeito
Suspeita de AVC (ou outro infarto do SNC/hemorragia) sem nenhuma explicação alternativa para a apresentação clínica (incluindo trauma)		
Novo sintoma neurológico agudo e/ou sinais persistindo por $\geq 24$ horas ou até o óbito <b>OU</b> Tratamento para AVC, ex. trombólise, trombectomia, novos agentes antiplaquetários, cirurgia		
Evidência de infarto ou hemorragia na imagem do SNC; Evidência de sinais de trombose venosa cerebral;		
Evidência de hemorragia subaracnóideia no exame de LCR		

Deste modo, foram incluídos diagnosticados como apresentando AVCI, AVCH, TCV ou HSA não traumática. Todos os pacientes incluídos foram submetidos à realização de RT-PCR para detecção do RNA viral em amostra de secreção nasofaríngea.

Foram considerados casos de AVC pós-exposição ao SARS-CoV-2, aqueles com positividade no swab nasofaríngeo (exposição aguda), ou na IgA (exposição subaguda) ou IgG (exposição prévia) anti-SARS-CoV-2 em soro, independente do status vacinal.

### 3.3 - Coleta Dos Dados

Os dados foram coletados pelos membros da equipe do estudo NeuroCOVID. Após o processo de consentimento livre e esclarecido, os dados clínico-demográficos foram coletados na linha de base, assim como amostras de sangue e de swab naso-faríngeo. Os dados relativos aos exames complementares e evolução clínica/desfecho dos participantes foram recuperados posteriormente nos registros hospitalares de cada centro. Todos os dados foram registrados em questionário padronizado, construído especificamente para o estudo NeuroCOVID na plataforma REDCap (servidor do IAM-Fiocruz: <https://redcap.epqam.fiocruz.br/>). As informações sobre vacinação de COVID-19 foram validadas e corrigidas utilizando a plataforma online da Sala de Imunização do Programa

Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (SI-PNI Versão 1.12.2), acessada através do endereço eletrônico <https://si-pni.saude.gov.br/#/home/painel-geral>.

### 3.3.1 – Variáveis de interesse

As co-variáveis de interesse incluíram as características sócio-demográficas dos participantes (sexo, idade, procedência, renda), antecedentes (comorbidades e tabagismo), exame clínico (status performance, sinais vitais), exames hematológicos, bioquímicos de rotina, e quadro neurológico (exame clínico, neuroimagem, classificação sindrômica e etiológica do AVC).

A exposição de interesse foi definida com base nos seguintes testes para o diagnóstico laboratorial da exposição ao SARS-CoV-2: Elisa para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (IgA e IgG) e RT-PCR para detecção de RNA do SARS-CoV-2. O desfecho de interesse foi a presença de um ou mais dos seguintes auto-anticorpos pró-trombóticos em soro: anti-beta-2 glicoproteínas (IgM e IgA), anti-cardiolipina (IgM e IgA) e anti-PF4.

### 3.3.2 – Coleta e análises das amostras biológicas

Os swabs nasofaríngeos e sangue dos participantes foram coletados, como parte do protocolo do estudo âncora, por equipe devidamente treinada e paramentada, conforme protocolos desenvolvidos pelo Ministério da Saúde, na admissão do paciente ou em até 72 horas naqueles em que a coleta na admissão não foi possível. Após a coleta a equipe envolvida no protocolo transferiu as amostras aos Lacens das respectivas cidades, para serem armazenadas em biofreezers (-80°C) por membros do estudo ao LACEN do Distrito Federal. Quando a transferência imediata não foi possível, as amostras ficaram refrigeradas em geladeira específica à temperatura regulada entre 4 e 8°C por até 72 horas.

As amostras de swab nasofaríngeo foram submetidas a RT-PCR para detecção do RNA viral. A extração de RNA foi realizada utilizando o *kit* de extração QIAmp Viral RNA Mini Kit (Qiagen) a partir swab nasofaríngeo, em acordo com instruções do fabricante. O sistema TaqMan® (Thermo Fisher Scientific) foi adotado para o RT-PCR e baseado no *one-step real-time* PCR. O PCR em tempo real utilizou os iniciadores e sondas descritos no protocolo Charité com modificações (PCR dirigido para Envelope, e caso positivo, confirmação através de PCR RpRD2). Como controle positivo e curva para quantificação, foi utilizada uma curva sintética para a região do RdRp2 com concentração conhecida para possibilitar a estimativa de carga viral presente nas amostras. A reação

realizada utilizou o equipamento StepOne System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) e o seguinte programa: 10 minutos a 95°C, seguido por 45-50 ciclos de 15 segundos para 94°C e 60 segundos a 60°C.

As sorologias para SARS-CoV-2 foram realizadas em amostras de soro para detecção de anticorpos específicos de classes IgA e IgG, utilizando-se ensaios comerciais do tipo ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) para COVID-19 (EUROIMMUN AG, Luebeck, Germany). As sorologias para detecção de auto-anticorpos anti-cardiolipina e anti-beta-2-glicoproteína do tipo IgA e IgM foram realizadas através ensaios comerciais do tipo (EUROIMMUN AG, Luebeck, German); enquanto a detecção do anticorpo anti-PF4 foi realizada com ensaio comercial do tipo ELISA para IgG (HUMAN PF4 ANTIBODY PAIR – BSA AND AZIDE FREE CXCL4, ABCAM).

### **3.3.3 – Definição de exposição**

Os pacientes com diagnóstico de AVC foram classificados em 4 grupos, conforme exposição, detalhados a seguir:

**EXPOSIÇÃO AGUDA:** PCR nasal positivo, independentemente dos resultados dos anticorpos IgA e IgG para SARS-CoV-2;

**EXPOSIÇÃO SUBAGUDA:** PCR nasal negativo; IgA positivo/ IgG negativo ou IgA positivo/ IgG positivo para SARS-CoV-2. Através da descrição do histórico vacinal e confirmação em base de dados supracitada, os pacientes com sorologias positivas puderam ser categorizados em grupos de indivíduos vacinados previamente e indivíduos sem histórico de vacinação.

**EXPOSIÇÃO PRÉVIA (Vacinal ou infecção):** PCR nasal negativo; IgA para SARS-CoV-2 negativo; IgG para SARS-CoV-2 positivo. Através da descrição do histórico vacinal e confirmação em base de dados supracitada, os pacientes com sorologias positivas puderam ser categorizados em grupos de indivíduos vacinados previamente e indivíduos sem histórico de vacinação.

**NÃO EXPOSTOS:** PCR nasal negativo; IgA e IgG para SARS-CoV-2 negativos.

### **3.4 - Análise estatística**

Foram usados média e desvio padrão (ou mediana e interquartil) para variáveis numéricas, e porcentagem e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para as variáveis categóricas. A significância estatística foi considerada presente quando  $p < 0,05$ . Para avaliação da normalidade de variáveis contínuas, foi utilizado o Teste Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos de variáveis categóricas foram realizadas usando o teste quiquadrado. Diferenças entre grupos quanto a variáveis contínuas foram verificadas pelo teste t de student e ANOVA para 3 ou mais grupos de comparações.

### **3.5 - Princípios éticos e bioéticos**

Os princípios serão observados por meio das normas que regulamentam as pesquisas em seres humanos, estipulado pelo Conselho Nacional de Saúde - Diretriz e Normas Regulamentadoras Envolvendo Seres Humanos - Resolução Nº 466/2012.

O estudo foi aprovado em seu centro coordenador (CAAE: 36538320.9.0000.5190), nos centros de Recife (CEP do HR: CAAE 36538320.9.3004.5198) e de Brasília (CEP do HB: CAAE 36538320.9.3013.8153). Todos os participantes passaram pelo processo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos/excluídos.

#### **3.5.1 - Avaliação dos possíveis riscos da pesquisa**

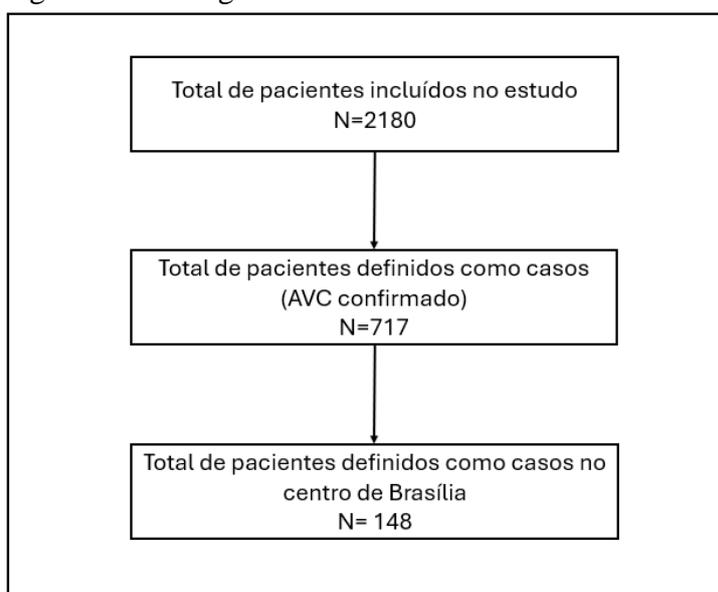
Segundo a Resolução CNS/MS 466/12 toda pesquisa envolve riscos aos sujeitos da pesquisa, desta forma buscamos descrever as formas de evitar possíveis riscos ao paciente com a realização desta pesquisa. O pesquisador assegurou o sigilo e a confidencialidade dos sujeitos e dos dados coletados.

## 4 – RESULTADOS

### 4.1 – Características da População do Estudo

Durante a realização do estudo, foram incluídos ao total 2180 pacientes (casos e controles de AVC). Após criteriosa avaliação pelos neurologistas do estudo, foram selecionados 717 pacientes que se enquadravam em critérios de AVC confirmado. Destes, 148 foram arrolados no centro de Brasília (Figura 1 – Fluxograma do Estudo NeuroCOVID).

Figura 1 – Fluxograma do Estudo NeuroCOVID



Entre os participantes houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (51.4%, n=76), etnia branca (29.1%, n=43) e que constituem população economicamente ativa (43.9%, n=65). A maior parte dos pacientes admitidos apresentavam exposição aguda/subaguda ao SARS-CoV-2 (72.3%, n=107), sendo a maior parte destes previamente vacinados (80.4%, n=86). O AVCI constituiu a maior parte dos casos de AVC deste estudo (77%, n=114). A média de idade foi de 55.3 anos, com mediana de 55.5. A média de dias de internação foi de 12 dias, com mediana de 10 dias (Tabela 2).

**TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA (N=148)**

Variáveis	Média ( $\pm$ DP)/ Mediana (IQ1-IQ4)	N (%)
<b>Sexo</b>		
<b>Feminino</b>		76 (51.4%)
<b>Masculino</b>		72 (48.3%)
<b>Idade</b>	55.3 ( $\pm$ 14.1)	

55.5 (31.9-79.6)	
<b>Etnia</b>	
<b>Branco</b>	43 (29.1%)
<b>Preto</b>	18 (12.2%)
<b>Pardo</b>	42 (28.4%)
<b>Não declarado</b>	45 (30.2%)
<b>Estado Laboral</b>	
<b>Não trabalha</b>	33 (22.3%)
<b>Trabalha</b>	65 (43.9%)
<b>Aposentado</b>	10 (6.8%)
<b>Exposição Aguda/Subaguda</b>	
<b>Vacinados</b>	107 (72.3%)
<b>Não vacinados</b>	86 (80.4%)
<b>Não vacinados</b>	21 (19.6%)
<b>Exposição Prévia</b>	
<b>Vacinados</b>	9 (6.1%)
<b>Não vacinados</b>	7 (77.8%)
<b>Não vacinados</b>	2 (22.2%)
<b>Não expostos</b>	
<b>Vacinados</b>	32 (21.6%)
<b>Não vacinados</b>	14 (43.8%)
<b>Não vacinados</b>	18 (56.2%)
<b>Classificação AVC</b>	
<b>AVCI</b>	114 (77%)
<b>AVCI de grandes vasos</b>	79 (53.4%)
<b>AVCI de pequenos vasos</b>	35 (23.6%)
<b>AVCH</b>	15 (10.1%)
<b>AVCH</b>	14 (9.5%)
<b>HSA não traumática</b>	1 (0.7%)
<b>TVC</b>	19 (12.8%)
<b>TVC sem infarto venoso</b>	5 (3.4%)
<b>TVC com infarto venoso</b>	14 (9.5%)
<b>TOAST</b>	
<b>Aterosclerose de grandes vasos</b>	43 (29.1%)
<b>Cardioembolia</b>	20 (13.5%)
<b>Oclusão de pequenas artérias</b>	18 (12.2%)
<b>Outras etiologias</b>	25 (16.9%)
<b>Criptogênico</b>	8 (5.4%)
<b>Tratamento Trombolítico</b>	64 (43.2%)
<b>Dias de internação</b>	12 ( $\pm$ 10)
	10 (1-32)

A Tabela 3 apresenta as características da amostra conforme divisão por exposição. Ressalta-se elevada prevalência de hipertensão arterial na amostra, com diferença estatisticamente significativa em sua distribuição entre os grupos avaliados. A maior parte

dos indivíduos em todos os grupos apresentou enquadrando-se em estado de saúde regular, conforme mensurado por escala de fragilidade ( $p=0,009$ ).

**TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE AVCS AGRUPADAS CONFORME EXPOSIÇÃO**

Variáveis	Classificação da Exposição % (n/N)			p-value
	Exposição Aguda/Subaguda (N=107)	Exposição Prévia (N=9)	Não Expostos (N=32)	
<b>Sexo</b>				0,54
Feminino	48.6% (52/107)	55.6% (5/9)	59.4% (19/32)	
Masculino	51.4% (55/107)	44.4% (4/9)	40.6% (13/32)	
<b>Etnia</b>				0,59
Branco	42.5% (31/73)	57.1% (4/7)	34.8% (8/23)	
Preto	19.2% (14/73)	-	17.4% (4/23)	
Pardo	38.4% (28/73)	42.9% (3/7)	47.8% (11/23)	
<b>Atividade laboral</b>				0,66
Não Trabalha	17.9% (19/106)	33.3% (3/9)	34.4% (11/32)	
Trabalha	46.2% (49/106)	44.4% (4/9)	37.5% (12/32)	
Aposentado	8.5% (9/106)	-	3.1% (1/33)	
Do lar	0.9% (1/106)	-	-	
<b>HAS</b>	54.9% (56/102)	44.4% (4/9)	80.6% (25/31)	0,02
<b>ICC</b>	8.7% (9/104)	25% (2/8)	30% (9/30)	0,008
<b>Arritmia</b>	5.8% (6/103)	-	12.5% (4/32)	0,31
<b>IAM prévio</b>	7.7% (8/104)	-	9.7% (3/31)	0,62
<b>Dislipidemia</b>	7.8% (8/102)	22.2% (2/9)	17.2% (5/29)	0,18
<b>DM</b>				0,01
Tipo 1	1% (1/104)	-	-	
Tipo 2	20.2% (21/104)	11.1% (1/9)	29% (9/31)	
Não esp	-	11.1% (1/9)	-	
<b>AVC prévio</b>	5.8% (6/104)	-	9.7% (3/31)	0,53
<b>COVID 19 prévio</b>	19.6% (10/51)	16.7% (1/6)	-	0,14
<b>Escala de Fragilidade</b>				0,009
1	4.7% (5/107)	22.2% (2/9)	9.7% (3/31)	
2	16.8% (18/107)	11.1% (1/9)	32.3% (10/31)	
3	45.8% (49/107)	33.3% (3/9)	35.5% (11/31)	
4	26.2% (28/107)	11.1% (1/9)	19.4% (6/31)	
5	4.7% (5/107)	11.1% (1/9)	3.2% (1/31)	
6	1.9% (2/107)	-	-	
7	-	11.1% (1/9)	-	
<b>Tabagismo</b>				0,64

<b>Atual</b>	23.2% (22/95)	33.3% (3/9)	17.2% (6/29)	
<b>Prévio</b>	10.5% (10/95)	-	17.2% (5/29)	
<b>Medicações</b>				
<b>Insulina</b>	6.1% (6/99)	-	10.7 (3/28)	0,48
<b>IECA</b>	7.2% (7/97)	22.2% (2/9)	17.9% (5/28)	0,13
<b>BRA</b>	27.8% (27/97)	11.1% (1/9)	39.3% (11/28)	0,23
<b>ADO</b>	12.2% (12/98)	-	18.5% (5/27)	0,34
<b>Estatinas</b>	15.3% (15/98)	-	17.9% (5/28)	0,40
<b>Antiplaquetário</b>	11.2% (11/98)	-	25% (7/28)	0,08
<b>Anticoagulante</b>	1% (1/98)	-	7.4% (2/27)	0,12
<b>ACO</b>	9.2% (9/98)	11.1% (1/9)	10.7% (3/28)	0,95
<b>Classificação AVC</b>				0,61
<b>AVCI de grandes vasos</b>	50.5% (54/107)	66.7% (6/9)	59.4% (19/32)	
<b>AVCI de pequenos vasos</b>	27.1% (29/107)	11.1% (1/9)	15.6% (5/32)	
<b>AVCH</b>	8.4% (9/107)	11.1% (1/9)	12.5% (4/32)	
<b>HSA não traumática</b>	0.9% (1/107)	-	-	
<b>TVC sem infarto venoso</b>	1.9% (2/107)	11.1% (1/9)	6.2% (2/32)	
<b>TVC com infarto venoso</b>	11.2% (12/107)	-	6.2% (2/32)	
<b>Classificação TOAST</b>				0,50
<b>Aterosclerose grandes vasos</b>	37.3% (31/83)	28.6% (2/7)	41.7% (10/24)	
<b>Cardioembolia</b>	14.5% (12/83)	42.9% (3/7)	20.8% (5/24)	
<b>Oclusão de pequenas artérias</b>	19.3% (16/83)	-	8.3% (2/24)	
<b>Outras etiologias</b>	20.5% (17/83)	28.6% (2/7)	25% (6/24)	
<b>Criptogênico</b>	8.4% (7/83)	-	4.2% (1/24)	
<b>Tratamento trombolítico</b>	54.9% (45/82)	71.4% (5/7)	58.3% (14/24)	0,68

Quando divididas conforme exposição, variáveis como idade, IMC, NIHSS de admissão, pontuação da escala de coma de Glasgow da admissão, dias de internação não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. O único padrão clínico com diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi a frequência cardíaca ( $p=0,03$ ) (Tabela 4).

**TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICAS E LABORATORIAIS AGRUPADAS CONFORME EXPOSIÇÃO**

Variáveis	Classificação da Exposição Média ( $\pm$ DP)			p-value
	Exposição Aguda/Subaguda (N=107)	Exposição Prévia (N=9)	Não Expostos (N=32)	
<b>Idade</b>	55.1 ( $\pm$ 14.1)	56.7 ( $\pm$ 15.5)	55.3 ( $\pm$ 14.0)	0,95

<b>IMC</b>	26.6 (±4.1)	25.9 (±5.4)	26.1 (±5.1)	0,90
<b>ECG</b>	12.7 (±2.9)	12.7 (±2.6)	12.5 (±2.)	0,96
<b>NIHSS</b>	11.7 (±9.2)	13.1 (±7.2)	12.1 (±8.5)	0,89
<b>Dias de internação</b>	11.1 (±9.6)	14.0 (±7.4)	13.2 (±9.9)	0,42
<b>PAS</b>	153.1 (±33.0)	136.2 (±11.2)	153.7 (±31.8)	0,30
<b>PAD</b>	89.9 (±20.3)	84.3 (±12.3)	89.28 (±19.8)	0,72
<b>FC</b>	82.4 (±16,2)	78.7 (±8.2)	73.7 (±15.8)	0,03
<b>SatO2</b>	95.6 (±3.0)	96.3 (±0.7)	96.54 (±1.8)	0,29
<b>Hb</b>	14.2 (±2.1)	14.5 (±1.5)	14.1 (±1.8)	0,84
<b>Leucocitos</b>	9893.3 (±4072.5)	10720 (±2901.5)	10317.1 (±3105.4)	0,76
<b>Plaquetas</b>	242957.1 (±78525.0)	207107.1 (±82473.3)	222919.3 (±86320)	0,29
<b>TGO</b>	42.7 (±48.2)	31.1 (±9.2)	27.5 (±12.5)	0,19
<b>TGP</b>	45.6 (±54.3)	29.6 (±10.6)	30.2 (±25.5)	0,23

Não se observou diferença quanto aos desfechos intra-hospitalares (dellirium, infecção, sepse, necessidade de UTI, ventilação mecânica e morte) e quanto ao mRankin de alta hospitalar (Tabela 5).

**TABELA 5 –DESFECHOS AGRUPADOS CONFORME EXPOSIÇÃO**

Variáveis	Classificação da Exposição % (n/N)			p-value
	Exposição Aguda/Subaguda (N=107)	Exposição Prévia (N=9)	Não Expostos (N=32)	
<b>Dellirium</b>	-	-	3.1% (1/32)	0,17
<b>Infecção</b>	12.1% (13/107)	-	6.2% (2/32)	0,57
<b>Sepse</b>	7.5% (8/106)	-	6.7% (2/30)	0,71
<b>UTI</b>	9.3% (10/107)	-	6.2% (2/32)	0,55
<b>Uso de oxigênio</b>				0,31
<b>CN</b>	2.8% (3/107)	-	9.4% (3/32)	
<b>VM</b>	11.2% (12/107)	-	6.2% (2/32)	
<b>Morte</b>	10.3% (11/107)	22.2% (2/9)	3.1% (1/32)	0,19
<b>Rankin de alta hospitalar</b>				0,69
<b>0</b>	7.5% (8/107)	11.1% (1/9)	9.4% (3/32)	
<b>1</b>	13.1% (14/107)	-	9.4% (3/32)	
<b>2</b>	10.3% (11/107)	11.1% (1/9)	12.5% (4/32)	
<b>3</b>	27.1% (29/107)	11.1% (1/9)	18.8% (6/32)	
<b>4</b>	14% (15/107)	22.2% (2/9)	28.1% (9/32)	

<b>5</b>	17.8% (19/107)	22.2% (2/9)	18.8% (6/32)
<b>6</b>	10.3% (11/107)	22.2% (2/9)	3.1% (1/32)

A Tabela 6 mostra características e desfechos, divididos por tipo de AVC e status vacinal naqueles indivíduos classificados como exposição aguda/subaguda ao SARS-CoV-2. No grupo AVCI, observou-se tendência a internação hospitalar mais prolongada e maior pontuação do NIHSS no grupo de não vacinados, apesar de esta distribuição não apresentar significância estatística.

**TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS AGRUPADOS CONFORME STATUS VACINAL NOS GRUPOS DE AVC DURANTE FASES AGUDA/SUBAGUDA DA EXPOSIÇÃO**

Variáveis	Status vacinal		p-value
	Vacinados (N=86)	Não vacinados (N=21)	
<b>AVCI</b>			
<b>UTI</b>	10.3% (7/68)	-	0,19
<b>Oxigênio</b>			0,17
<b>Não</b>	85.3% (58/68)	93.3% (14/15)	
<b>CN</b>	1.5% (1/68)	6.7% (1/15)	
<b>VM</b>	13.2% (9/68)	-	
<b>Morte</b>	11.8% (8/68)	-	0,16
<b>Sepse</b>	9% (6/67)	-	0,22
<b>Presença de Anticorpos Pró-Trombóticos</b>	13.2% (9/68)	6.7% (1/15)	0,47
<b>Idade</b>	59.9 (12.1)	48.4 (12.7)	0,005
<b>Dias de internação</b>	9.7 (±9.7)	16.9 (±15.8)	0,11
<b>NIHSS</b>	12.5 (±8.7)	13.6 (±5.6)	0,66
<b>ECG</b>	12.7 (±2.85)	12.5 (±1.8)	0,81
<b>AVCH</b>			
<b>UTI</b>	40% (2/5)	20% (1/5)	0,49
<b>Oxigênio</b>			0,56
<b>Não</b>	60% (3/5)	80% (4/5)	
<b>CN</b>	20% (1/5)	-	
<b>VM</b>	20% (1/5)	20% (1/5)	
<b>Morte</b>	20 % (1/5)	40% (2/5)	
<b>Sepse</b>	20% (1/5)	-	0,29
<b>Presença de Anticorpos Pró-Trombóticos</b>	20% (1/5)	-	0,29
<b>Idade</b>	51.4 (±8.1)	51.8 (±10.5)	0,95

<b>Dias de internação</b>	16.6 (±11.1)	10.6 (±1.9)	0,27
<b>NIHSS</b>	12.2 (±15.4)	11 (±7.1)	0,87
<b>ECG</b>	11.4 (±5.1)	12.8 (±3.0)	0,61
<b>TVC</b>			
<b>UTI</b>	-	-	-
<b>Oxigênio</b>			0,77
<b>Não</b>	92.3% (12/13)	100% (1/1)	
<b>CN</b>	-	-	
<b>VM</b>	7.7% (1/13)	-	
<b>Morte</b>	-	-	-
<b>Sepse</b>	7.7% (1/13)	-	0,77
<b>Presença de Anticorpos Pró-Trombóticos</b>	-	-	-
<b>Idade</b>	41.6 (±17.2)	44.9 (-)	0,85
<b>Dias de internação</b>	9.4 (±6.8)	12 (-)	0,72
<b>NIHSS</b>	6 (±11.6)	0 (-)	0,62
<b>ECG</b>	13.0 (±3.9)	15 (-)	0,64

Do total de 148 pacientes, 15 (10,1%) apresentaram expressão de algum anticorpo pró-trombótico (IgM-B2 glicoproteína, IgA-B2 glicoproteína, IgM-Anticardiolipina, IgA-Anticardiolipina ou Anti-PF4). Percebe-se que a maioria dos pacientes que apresentaram positividade de algum anticorpo encontravam-se em fase aguda/subaguda de classificação de exposição (Tabela 7).

**TABELA 7 – EXAMES DE ANTICORPOS PRÓ-TROMBÓTICOS CLASSIFICADOS CONFORME EXPOSIÇÃO**

Variáveis	Classificação da Exposição % (n/N)			p-value
	Exposição Aguda/Subaguda (N=107)	Exposição Prévia (N=9)	Não Expostos (N=32)	
<b>IgM-B2</b>	6.5% (7/107)	22.2% (2/9)	6.2% (2/32)	0,21
<b>IgA-B2</b>	3.7% (4/107)	-	0	0,45
<b>IgM-Anticardio</b>	0.9% (1/107)	-	-	0,82
<b>IgA-Anticardio</b>	0.9% (1/107)	-	-	0,82
<b>Anti-PF4</b>	3.7% (4/107)	-	-	0,45

As tabelas 8, 9 e 10 descrevem as séries de casos com as características clínicas dos pacientes que apresentaram positividade para algum dos anticorpos pesquisados. Observa-se antecedente de vacinação contra COVID-19 em todos aqueles que receberam

vacina AstraZeneca. Apesar de nenhum ter apresentado clínica de trombocitopenia induzida pela vacina, observa-se plaquetopenia à admissão em 2 pacientes e positividade dos anticorpos mesmo após 4 semanas da última dose. Todos os indivíduos apresentaram quadro de AVCI ou AVCH e a amostra que apresentou positividade para outros anticorpos recebeu outros tipos de vacina. Um paciente que expressou anti-PF4 positivo estava em fase aguda (Swab nasal positivo) enquanto cinco pacientes que expressaram anti-B2-glicoproteínas positivo estavam em fase aguda.

**TABELA 8 – SÉRIE DE CASOS ANTI-PF4 POSITIVOS**

<b>ID</b>	<b>Idade</b>	<b>TOAST</b>	<b>NIHSS adm</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Plaquetas admissão</b>	<b>Clínica VITT</b>	<b>COVID-19 (PCR/IgA/IgG)</b>	<b>Vacina prévia</b>	<b>Doses</b>	<b>Dias desde última dose</b>	<b>Rankin Alta</b>
<b>1</b>	44,5	Cardioembolia	12	tPA	252500	Não	N/P/P	Astrazeneca	1	35	4
<b>2</b>	66,6	Aterosclerose	5	tPA	135800	Não	N/P/P	Astrazeneca	1	96	2
<b>3</b>	59,7	Cardioembolia	6	tPA	137100	Não	N/P/P	Astrazeneca	1	89	2
<b>4</b>	62,9	Lacunar	2	Conservador	189000	Não	P/N/N	Astrazeneca	2	192	1

**TABELA 9 – SÉRIE DE CASOS ANTI- BETA-2-GLICOPROTEINA POSITIVOS**

<b>ID</b>	<b>Idade</b>	<b>IgM /IgA</b>	<b>Doença reumatológica/trombofilia prévia</b>	<b>TOAST</b>	<b>NIHSS adm</b>	<b>Tratamento</b>	<b>COVID-19 (PCR/IgA/IgG)</b>	<b>Vacinas prévias</b>	<b>Doses</b>	<b>Dias desde última dose</b>	<b>Rankin Alta</b>
<b>5</b>	73,2	IgM	Não	Cardioembolia	23	tPA	N/N/N	Corona vac	1	6	4
<b>6</b>	54,6	IgM	Não	Aterosclerose	7	Conservador	N/N/N	Não	-	-	4
<b>7</b>	39,0	IgM	Não	outras etiologias	11	tPA	P/P/P	Não	-	-	3
<b>8</b>	79,6	IgM	Não	Aterosclerose	21	tPA	P/P/P	Corona vac	2	75	6
<b>9</b>	65,0	IgM	Não	Cardioembolia	21	tPA	N/N/P	Astrazeneca	1	79	5
<b>10</b>	76,2	IgM	Não	Lacunar	14	tPA	P/N/N	Corona vac	2	136	2
<b>11</b>	43,1	IgM e IgA	Não	Aterosclerose	3	Conservador	N/P/P	Pfizer	1	69	3
<b>12</b>	54,6	IgM	Não	Aterosclerose	15	Conservador	N/N/P	Astrazeneca	2	26	5
<b>13</b>	75,4	IgM	Não	Lacunar	15	tPA	N/P/P	Astrazeneca/ Pfizer	3	24	2
<b>14</b>	50,8	IgM	Não	AVCH	9	Conservador	N/P/P	Astrazeneca	2	46	3

<b>15</b>	65,0	IgM	Não	Outras etiologias	0	tPA	N/P/P	Astrazeneca/ Pfizer	3	92	5
<b>16</b>	62,9	IgA	Não	Lacunar	6	tPA	N/P/P	Astrazeneca	2	102	3
<b>17</b>	69,3	IgA	Não	Cardioembolia	23	Conservador	P/P/P	Corona vac	2	271	6
<b>4</b>	62,9	IgA	Não	Lacunar	2	Conservador	P/N/N	Astrazeneca	2	192	1

**TABELA 10 – SÉRIE DE CASOS ANTI-CARDIOLIPINA POSITIVOS**

<b>ID</b>	<b>Idade</b>	<b>IgM /IgA</b>	<b>Doença reumatológica/trombofilia prévia</b>	<b>TOAST</b>	<b>NIHSS adm</b>	<b>Tratamento</b>	<b>COVID-19 (PCR/IgA/IgG)</b>	<b>Vacina prévia</b>	<b>Doses</b>	<b>Dias desde última dose</b>	<b>Rankin Alta</b>
<b>11</b>	43,1	IgA	Não	Aterosclerose	3	Conservador	N/P/P	Pfizer	1	69	3
<b>18</b>	65,0	IgM	Não	Outras etiologias	0	tPA	N/P/P	Astrazeneca/Pfizer	3	92	5

## 5 - DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia, a interação entre o SARS-CoV-2 e o sistema nervoso central tem atraído interesse. Em primeiro momento, viu-se que o novo vírus apresentava potencial de causar diversas complicações neurológicas. O AVC é uma complicação frequente e potencialmente fatal em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, afetando até 3%-6% dos pacientes internados em enfermaria e unidades de terapia intensiva.<sup>38</sup>

A infecção por SARS-CoV-2 está associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral isquêmico, hemorrágico e trombozes venosas centrais, com relação causal ainda indeterminada. Em relação ao AVC isquêmico, postula-se que a interação entre o SARS-CoV-2 e a enzima enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma carboxipeptidase importante na vasorregulação, cause disfunção das células endoteliais e desbalanço de suas funções reguladoras de homeostase entre vasodilatadores (óxido nítrico e prostaciclina) e vasoconstritores (endotelina-1, ANG2 e espécies reativas de oxigênio).<sup>39</sup> Mecanismos adicionais propostos de forma sinérgica são hipercoagulabilidade, ativação diminuída da via alternativa do sistema renina-angiotensina (SRA), embolismo cardíaco e disfunção das células endoteliais.<sup>39</sup> Há ainda relatos sobre o possível papel dos anticorpos antifosfolípidos no AVCI associado à infecção por SARS-CoV-2.<sup>40</sup>

Em relação às TVCs, há a mesma dúvida se a infecção por SARS-CoV-2 desencadeia a cascata de coagulação em pacientes com outras doenças subjacentes ou se causa diretamente a TVC<sup>41</sup>. Há poucos estudos sobre esta doença cerebrovascular e sua frequência é estimada em 0,08% entre pacientes hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2.<sup>42</sup>

A relação entre infecção por SARS-CoV-2 e ocorrência de AVCs hemorrágicos é mais incerta. No acidente vascular cerebral induzido por SARS-CoV-2, há uma menor incidência de AVCh do que AVCi, sendo responsável por apenas aproximadamente 21,7% a 25,7% dos casos e com variadas formas de apresentação (hemorragias intraparenquimatosas, lobares, hemorragia subaracnóidea).<sup>39</sup> Um mecanismo fisiopatogênico potencial é a regulação negativa da expressão da ECA2 durante a infecção por SARS-CoV-2, que aumenta vasoconstritores no soro e prejudica a função endotelial, contribuindo para a desregulação da pressão arterial e risco de AVCH. Contudo, é impreciso determinar se o AVCh está diretamente relacionado à infecção por SARS-CoV-2.<sup>43</sup>

Neste estudo, a maior parte dos indivíduos diagnosticados com AVC em fases aguda/subaguda eram do sexo masculino com idade média de 55.1 anos (DP  $\pm$  14.1), sendo o AVCi o mais frequente e comorbidades tais como HAS, DM e insuficiência cardíaca prevalentes. Tal dado está em consonância com estudos conduzidos em centros dos Estados Unidos, Itália, Egito, Emirados Árabes e Irã, apesar de a idade média dos indivíduos avaliados no presente trabalho ser ligeiramente menor em comparação aos demais citados.<sup>44,45,46,47,48</sup>

O mecanismo de AVCI mais prevalente neste estudo foi a aterosclerose de grandes vasos, enquanto em outros estudos conduzidos o mecanismo cardioembólico foi mais evidente.<sup>44,45</sup> A taxa de pacientes em fase aguda/subaguda arrolados para esta pesquisa que receberam trombólise foi superior à encontrada em outras séries,<sup>44</sup> enquanto a pontuação no NIHSS de admissão foi ligeiramente menor. Os pacientes do atual estudo apresentaram mortalidade ligeiramente menor com graus de incapacidade semelhantes aos reportados por outras séries da literatura.<sup>44,46</sup>

Neste estudo, foi realizada dosagem de anticorpos pró-trombóticos antifosfolípidos em todos os pacientes avaliados, sendo encontrada positividade em 15 pacientes (10.1%) da amostra. A presença de anticorpos pró-trombóticos associados à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide na COVID-19 foi relatada pela primeira vez em 2020 por investigadores chineses que descreveram três pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, infartos cerebrais múltiplos, isquemia de membros e positividade para anticorpos B2-glicoproteína e anticardiolipina.<sup>49</sup>

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) é uma doença tromboinflamatória autoimune caracterizada por trombose e/ou perda de gravidez na presença de um ou mais anticorpos antifosfolípidos. Geralmente ocorre como distúrbio primário ou concomitantemente com outra doença autoimune subjacente.<sup>50</sup> Estes anticorpos ligam-se às células endoteliais e monócitos, induzindo expressão de moléculas de adesão celular e fator tecidual, a ativação das células endoteliais e da cascata de coagulação. Também causam produção de citocinas inflamatórias e redução dos níveis de óxido nítrico, aumentando lesão oxidativa e geração de trombos pelo endotélio.<sup>50</sup> Sabe-se que os anticorpos pró-trombóticos se desenvolvem transitoriamente no contexto de vários tipos de infecções: sífilis, HIV, hepatite B, infecções pelo vírus Epstein-Barr, hanseníase, estafilococcias, tuberculose, Doença de Lyme, leptospirose, endocardite bacteriana, malária etc. Diversos estudos descreveram altas taxas destes anticorpos em pacientes

hospitalizados com COVID-19. Um estudo conduzido em um centro chinês com amostras de soro de 172 pacientes hospitalizados com COVID-19 evidenciou que oitenta e nove pacientes testaram positivo para pelo menos um tipo de anticorpo antifosfolípide com base no ponto de corte do fabricante, representando 52% de toda a coorte.<sup>51</sup> Outro estudo conduzido em coorte de 42 pacientes (22 COVID-19 positivos e 20 COVID-19 negativos) evidenciou que quarenta e oito por cento apresentou anticorpos anticardiolipina positivos e, embora os títulos de tenham sido ligeiramente mais altos entre os COVID-19 positivos, a diferença não foi estatisticamente significativa.<sup>52</sup> Por fim, um estudo realizado na Coreia do Sul com 248 pacientes evidenciou positividade para anticorpos B2-glicoproteína e anticardiolipina em 41 pacientes.<sup>53</sup> Contudo, pairam dúvidas sobre a patogenicidade destes anticorpos neste contexto: seriam eles causa direta do AVC ou expressos como epifenômeno transitório causado pela infecção? Trabalhos prévios<sup>54</sup> postulavam a hipótese de “*two hits*”, que visa explicar a presença de anticorpos antifosfolídeos presentes, mas com frequência ocasional de eventos trombóticos: 1º *hit*: presença de anticorpo pró-trombótico aumenta o risco trombofílico, com os processos infecciosos precedendo o quadro completo da síndrome; 2º *hit*: envolvimento de estruturas da imunidade inata, tais como Toll-like receptors, juntamente com a presença dos anticorpos desencadeiam o evento de coagulação.

No presente trabalho, 4 pacientes apresentaram positividade para anticorpo anti-PF4. Existem 4 distúrbios relacionados a este anticorpo, sendo a mais recente descrita a trombocitopenia trombótica induzida por vacina (TTIV). Esta é uma entidade clínico-patológica em que o paciente deve ter um ou mais eventos clinicamente evidentes, principalmente trombocitopenia com ou sem trombose, presença de anticorpos detectáveis que reconheçam a proteína catiônica PF4 e que causam ativação plaquetária disfuncional. Geralmente há um intervalo de tempo de 5 dias desde a exposição inicial e níveis suficientes de anticorpos capazes de causar a doença.<sup>55,56</sup>

A TTIV manifesta-se predominantemente após a administração primária de certas vacinas contra a COVID-19 baseadas em vetores adenovirais com deficiência de replicação, nomeadamente as vacinas ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca) e Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson/Janssen).<sup>55</sup> Desconhece-se o mecanismo de formação de trombos na TTIV, mas evidências recentes sugerem que neutrófilos ativados liberam DNA descondensado revestido com histonas e várias proteínas bactericidas, formando estruturas conhecidas como armadilhas extracelulares de neutrófilos.<sup>55</sup> Relatos de trombose em locais incomuns, especialmente trombose do seio venoso cerebral (CVST), causada pelas

vacinas contra COVID-19 baseadas em adenovírus ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222; Oxford–AstraZeneca) e Ad26.COV2.S (Janssen–Johnson & Johnson) causaram preocupação pública em 2021, sendo o tipo de AVC mais comumente associado à TTIV.

<sup>56</sup> Na presente pesquisa, todos os indivíduos que apresentaram positividade para o anti-PF4 foram previamente vacinados com a vacina ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca) e diagnosticados com AVCI, com 2 deles apresentando plaquetopenia à admissão. Os estudos relatam que o AVCI associado ao anti-PF4, especialmente as TVCs apresentam pior prognóstico associado.<sup>58</sup>

## 6 – CONCLUSÃO

Este estudo é um dos pioneiros em demonstrar características clínicoepidemiológicas e laboratoriais de pacientes diagnosticados com AVC. A amostra estudada apresenta características semelhantes às descritas em outros estudos clínicos. Através da divisão em expostos agudos/subagudos, expostos prévios e não expostos foi possível traçar um panorama da gravidade e desfechos. Através deste estudo, conclui-se que a população do sexo masculino e com faixa etária média de 55 anos fora mais suscetível a AVC em fases aguda/subaguda da infecção pelo SARS-CoV-2, com o AVCI sendo o subtipo mais frequente. Não houve diferença estatisticamente significativa para a maioria das características clínicas e desfechos estudados. Dois pacientes apresentaram positividade para anti-PF4 associado à plaquetopenia e AVCI, podendo representar espectro de patologia associada ao anti-PF4.

As limitações deste estudo podem consistir em viés de seleção, pelo fato de os pacientes serem provenientes de um único centro. A representatividade da população fica prejudicada uma vez que o arrolamento dos participantes selecionados pode não refletir a população como um todo. A existência de fatores de confusão deve ser considerada em desenho de estudo observacional e estudos prospectivos são fundamentais para um desenho de ensaio clínico adequado.

## 7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ.* 2019 Feb;20(1):107-134.
- 2 - GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795-820.
- 3 - Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology.* 2021 Nov 16;97(20 Suppl 2):S6-S16.
- 4 - Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the young: a global update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(11):91.
- 5 - de Santana NM, dos Santos Figueiredo FW, de Melo Lucena DM, Soares FM, Adami F, de Carvalho Pádua Cardoso L et al. The burden of stroke in Brazil in 2016: an analysis of the Global Burden of Disease study findings. *BMC Res Notes.* 2018 Oct 16;11(1):735.
- 6 - Silva GS, Rocha ECA., Pontes-Neto OM, Martins, SO. Stroke Care Services in Brazil. *Journal of Stroke Medicine.* 2018; 1(1), 51–54.
- 7 - Reis MF, Chaoubah A. The Burden of Stroke in the Southeast Region of Brazil in 2019: an Estimate Based on Secondary Data from the Brazilian United Health System. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2023;36:e20220116.
- 8 - Centro de Registro Civil (CRC) do Brasil. [homepage na internet]. Especial COVID-19. Óbitos por doenças cardiovasculares.[acesso em 26 de junho de 2024]. Disponível em: <https://transparencia.registrocivil.org.br/painel-registral/especial-covid>
- 9 - Dos Santos E, Wollmann GM, Nagel V, Ponte HMS, Furtado LETA, Martins-Filho RKV et al. Incidence, lethality, and post-stroke functional status in different Brazilian macro-regions: The SAMBA study (analysis of stroke in multiple Brazilian areas). *Front Neurol.* 2022 Sep 15; 13:966785.

- 10 - Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733.
- 11 - Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020 Mar 19;91(1):157-160.
- 12 - Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Nov;19(11):685-700.
- 13 - V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170.
- 14 - Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016 Jun;24(6):490-502.
- 15 - Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 25;10:587269.
- 16 - Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Arch Med Res*. 2020 Aug;51(6):482-491.
- 17 - Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a Stroke Risk Factor and Determinant of Outcome After Stroke. *Stroke*. 2020;51(10):3156-3168.
- 18 - Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783.
- 19 - Ousseiran ZH, Fares Y, Chamoun WT. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and detailed comprehension. *Int J Neurosci*. 2023 Jul;133(7):754-769. doi: 10.1080/00207454.2021.1973000.
- 20 - Puccioni-Sohler M, Poton AR, Franklin M, Silva SJD, Brindeiro R, Tanuri A. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis associated

with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022 Feb 25;55:e0534. doi: 10.1590/0037-8682-0534-2021.

21 - Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP 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.atsu

22 - Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021 Jan 26;96(4):e575-e586.

23 - Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke.* 2021 Mar;52(3):905-912.

24 - Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):699-702.

25 - Bonaventura A, Vechi  A, Dagna, L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 319–329 (2021).

26 - Cimolai N. Untangling the Intricacies of Infection, Thrombosis, Vaccination, and Antiphospholipid Antibodies for COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2021 Jun 22:1-16.

27 - 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; 428:117607.

28 - McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun.* 2021;121:102662.

29 – Rahman MM, Masum MHU, Wajed S, Talukder A. A comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. *Virusdisease.* 2022 Mar;33(1):1-22. doi: 10.1007/s13337-022-00755-1.

- 30 – Sabitha S, Shobana N, Prakash P, Padmanaban S, Sathiyashree M, Saigeetha S et al. A Review of Different Vaccines and Strategies to Combat COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 9;10(5):737. doi: 10.3390/vaccines10050737.
- 31 - Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2202-2211.
- 32 - Pai M, Stall NM, Schull M et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) following adenovirus vector COVID-19 vaccination: interim guidance for healthcare professionals in emergency department and inpatient settings. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2021;2(21).
- 33 - 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; 428:117607.
- 34 – McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun*. 2021;121:102662. doi:10.1016/j.jaut.2021.102662.
- 35 - Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood*. 2021;138(4):293-298. doi:10.1182/blood.2021012152.
- 36 - Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature*. 2021 Aug;596(7873):565-569.
- 37 - Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Antibodies against Platelet Factor 4 and Their Associated Pathologies: From HIT/HITT to Spontaneous HIT-Like Syndrome, to COVID-19, to VITT/TTS. *Antibodies (Basel)*. 2022 Jan 21;11(1):7. doi: 10.3390/antib11010007.

- 38 – Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*. 2020 Oct 1;183(1):16-27.e1.
- 39 – Small C, Mehkri Y, Panther E, Felisma P, Lucke-Wold B. Coronavirus Disease-2019 and Stroke: Pathophysiology and Management. *Can J Neurol Sci*. 2023 Jul;50(4):495-502.
- 40 – Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke*. 2020 Sep;51(9):e219-e222.
- 41 – Ostovan VR, Foroughi R, Rostami M, Almasi-Dooghaee M, Esmaili M, Bidaki AA et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review. *J Neurol*. 2021 Oct;268(10):3549-3560.
- 42 – Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3478-3490.
- 43 – Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W et al. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front Neurol*. 2020 Oct 27;11:571996.
- 44 - Dharamoon MS, Thaler A, Gururangan K, Kohli A, Sisniega D, Wheelwright D, et al. Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):48-56.
- 45 – Beretta S, Iannuzzi F, Diamanti S, Bianchi E, D'Urbano L, Elisa C et al. Neurovascular and infectious disease phenotype of acute stroke patients with and without COVID-19. *Neurol Sci*. 2022 Aug;43(8):4619-4625.
- 46 – John S, Hussain SI, Piechowski-Jozwiak B, Dibu J, Kesav P, Bayrlee A et al. Clinical characteristics and admission patterns of stroke patients during the COVID 19 pandemic: A single center retrospective, observational study from the Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Dec;199:106227.

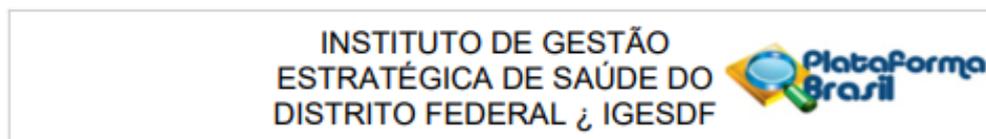
- 47 – Elsheshiny AH, El Gharieb HA, Sabrh MA. Outcome and characteristics of COVID-19 patients associated with stroke: a multicenter hospital-based study in Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2022;58(1):81.
- 48 – Amiri HA, Razavi AS, Tabrizi N, Cheraghmakani H, Baghbanian SM, Sedaghat-Chaijan M et al. The Effects of COVID-19 on Patients with Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jul;31(7):106512.
- 49 – Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38.
- 50 – Butt A, Erkan D, Lee AI. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022 Sep;35(3):101402.
- 51 – Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020 Nov 18;12(570):eabd3876.
- 52 – Trahtemberg U, Rottapel R, Dos Santos CC, Slutsky AS, Baker A, Fritzler MJ. Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 positive and negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2021 Sep;80(9):1236-1240.
- 53 – Lee SJ, Yoon T, Ha JW, Kim J, Lee KH, Lee JA et al. Prevalence, clinical significance, and persistence of autoantibodies in COVID-19. *Virol J.* 2023 Oct 16;20(1):236.
- 54 – Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jan;65(1):2-6.
- 55 – Zhang Y, Bissola AL, Treverton J, Hack M, Lychacz M, Kwok S et al. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Clinicopathologic Features and New Perspectives on Anti-PF4 Antibody-Mediated Disorders. *J Clin Med.* 2024 Feb 9;13(4):1012.
- 56 – Warkentin TE. Platelet-activating anti-PF4 disorders: An overview. *Semin Hematol.* 2022 Apr;59(2):59-71.

57 – van de Munckhof A, Borhani-Haghighi A, Aaron S, Krzywicka K, van Kammen MS, Cordonnier C et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Study Group. Cerebral venous sinus thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia in middle-income countries. *Int J Stroke*. 2023 Oct;18(9):1112-1120.

58 – Kakovan M, Ghorbani Shirkouhi S, Zarei M, Andalib S. Stroke Associated with COVID-19 Vaccines. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 Jun;31(6):106440. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440.

## 8 – ANEXOS

### 8.1 – Comprovante de submissão ao comitê de ética em pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COVID-19 e doenças cerebrovasculares no Brasil

**Pesquisador:** CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 1

**CAAE:** 36538320.9.3013.8153

**Instituição Proponente:** INSTITUTO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL -IHBDF

**Patrocinador Principal:** Fundação Oswaldo Cruz

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.484.140

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se um estudo multicêntrico no Brasil, dividindo-se em uma parte principal de como Estudo de caso-controle prospectivo de base hospitalar, englobando 11 serviços de neurologia em 4 regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste e outra parte com uma série de casos retrospectivos, baseada apenas em dados dos registros de internamento hospitalar, sem contato pessoal com os pacientes que estiveram internados com COVID-19 nos meses anteriores.

Doenças vasculares cerebrais (DVC) são a segunda causa de morte no mundo,<sup>1</sup> e a terceira no Brasil (100 mil mortes em 2018),<sup>2</sup> perdendo apenas para as doenças cardíacas isquêmicas (DCI) e neoplasias malignas (115 mil e 224 mil mortes em 2018, respectivamente). DVC e DCI compartilham os mesmos fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade e dislipidemia.<sup>3</sup> Porém, algumas infecções virais têm sido implicadas em vasculopatias cerebrais não ateroscleróticas, tais como citomegalovírus, varicela-zoster, HIV, e mais recentemente, os vírus dengue (DENV), Zika e chikungunya.<sup>4,5,6</sup> Quanto ao novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), além da associação epidemiológica com comorbidades cerebrovasculares, há evidências biológicas em favor de seu potencial patogênico em vasos e tecido cerebral.<sup>7</sup> Assim, questionamos, se parte dos novos eventos cerebrovasculares

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.484.140

no Brasil serão provocados ou agravados pelo SARS-CoV-2 daqui em diante, e se a dinâmica viral e imune é distinta em pessoas com DVC. Evidências sinalizam particularidades na contagiosidade, patogênese e quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2. A COVID-19 tem alta taxa de ataque (5.5)<sup>8</sup> e de transmissores assintomáticos (30%)<sup>9,10</sup> o que facilita sua disseminação, e dificulta estimativas precisas e estratégias de controle eficientes. Desde o início da epidemia de COVID-19 na China, estudos têm relatado altas frequências de HAS, DM, DCI e DVC em casos sintomáticos.<sup>11-14</sup> Além disso, elevação de marcadores sanguíneos de dano vascular e trombose (troponina, creatinina fosfoquinase, D-dímero, produtos de degradação da fibrina e coagulopatia), apesar de incomuns em outras infecções virais, têm sido observados na COVID-19 e relacionados a pior prognóstico.<sup>15</sup> Notavelmente, assim como o SARS-CoV-1, o SARS-CoV-2, invade as células utilizando os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2).<sup>7</sup> Esses receptores são expressos intensamente no endotélio vascular, inclusive cerebral, mas também em neurônios e células da glia, o que explica o isolamento do SARS-CoV-1 em neurônios cerebrais de pacientes de epidemias prévias,<sup>16</sup> assim como a presença do SARS-CoV-2 no líquido de um caso recente.<sup>17</sup> Aventa-se que nessas infecções haja uma ruptura da barreira hematoencefálica por via hematogênica, através do endotélio vascular, ou localmente, via placa cribiforme do osso etmoide na cavidade nasal, que, por sua vez, levaria ao acometimento precoce dos bulbos olfativos e do centro respiratório.<sup>7</sup> Isso justificaria uma série de sintomas neurológicos que vêm sendo relatados em pacientes com COVID-19, tais como anosmia, ageusia, cefaleia, ataxia, convulsões, AVC e redução do reflexo respiratório.<sup>18,19</sup> Mao et al<sup>18</sup> investigaram sintomas neurológicos em 214 casos e verificaram que são mais comuns em pacientes com status respiratório grave (45%), dos quais 15% apresentaram alteração da consciência e 5,7%, DVC. Por sua vez, uma metanálise (6 estudos=1.527 casos de COVID-19) estimou proporções de HAS (17%) e DM (10%) compatíveis com as prevalências da população chinesa, enquanto as doenças cardio-cerebrovasculares apresentaram frequência além do esperado, particularmente nos casos graves: 17% versus 6% em não graves; RR=3,3.<sup>20</sup> Não obstante, a The American Heart Association propôs o Protect Code Stroke Protocol (PCS) para o atendimento hospitalar dos casos de AVC agudo de forma protegida durante a pandemia.<sup>21</sup> Sendo assim, a rápida disseminação do SARS-CoV-2 pelo mundo tem nos revelado, que além da gravidade respiratória, a COVID-19 pode estar associada a manifestações neurológicas. A doença vascular cerebral destaca-se como preditora de mal prognóstico, mas também como potencial manifestação da doença no sistema nervoso central (SNC). Hoje, pode-se dizer que vasculopatas são mais propensos à COVID-19 e apresentam piores desfechos, no entanto, ainda não há estudos que tenham investigado o impacto clínico-epidemiológico da

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.484.140

pandemia na ocorrência da DVC. Portanto, dada a grande carga nacional e global das DVC, pretendemos compreender se o SARS-CoV-2 aumenta a chance de acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou apenas associa-se como comorbidade de pior prognóstico em pacientes com AVC ou outras manifestações neurológicas. A confirmação de qualquer das duas hipóteses será de grande impacto no manejo baseado em evidências de pessoas com fatores de risco cardiovascular ou neurológico, não só na atual realidade de pandemia, mas também a posteriori. Além disso, a patogenia da COVID-19 é pouco conhecida, particularmente em seus efeitos fora do sistema respiratório, e por isso realizaremos experimentos *in vitro* e *ex vivo* para investigar o cross-talking inflamação-trombogênese e o papel da barreira hematoencefálica na infecção por SARS-CoV-2.

**Hipótese:**

Infeção pelo SARS-CoV-2 estará associada à ocorrência e ou prognóstico dos novos casos de eventos vasculares cerebrais no Brasil, cujos mecanismos estarão ligados a particularidades clínicas, fenotípicas, genotípicas e virais.

**Metodologia Proposta:**

Estudo de caso-controle prospectivo multicêntrico de base hospitalar, englobando 11 serviços de neurologia em 4 regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste). A população de estudo será composta de casos de eventos vasculares cerebrais e outras manifestações neurológicas, e de controles sem manifestações neurológicas com e sem COVID-19. Aninharemos um estudo retrospectivo de casos de COVID-19 sintomáticos que estiveram internados nos serviços de neurologia participantes ou em serviços de referência para COVID-19, cujos dados clínicos serão extraídos dos documentos hospitalares de registros médicos, farmacêuticos, laboratoriais e nutricionais.

E ao final do estudo, todos os participantes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 formarão uma coorte histórica, cujos registros servirão para investigarmos a posteriori a mortalidade geral e por doença cerebrovascular após 5 anos, através de linkage com o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do SUS, usando o método Reclink.<sup>22</sup> A coleta de dados demográficos e clínicos será realizada à admissão hospitalar, através de entrevista com o participante (ou acompanhante, nos casos de alteração da consciência) e/ou dos registros hospitalares, utilizando-se instrumentos

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

**INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL e IGESDF**



Continuação do Parecer: 4.484.140

e processos padronizados. Os dados laboratoriais (hematologia, bioquímica, sorologias) e de imagem serão obtidos dos registros de atendimento inicial e de seguimento dos casos até o momento da alta, do óbito ou da transferência. A exposição de interesse [infecção por SARS-CoV-2= detecção viral (RT-qPCR em swab naso-orofaríngeo) ou IgG/IgA/IgM anti-CoV2 (Elisa no sangue)] será investigada em todos os participantes do caso-controle, independente de fatores de risco ou de sintomas sugestivos de COVID, e será repetida no líquor dos casos que tiverem a punção lombar realizada por decisão médica. Na sub-amostra do centro Hospital da Restauração-Pernambuco, serão realizados também RT-qPCR e detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 sequenciais em saliva, urina e sangue durante o internamento, assim como em líquor nos casos que tiverem a punção lombar realizada por indicação clínica. Além disso, dosaremos títulos de anticorpos (PRNT) e níveis de quimiocinas e citocinas por citometria de fluxo nas aliquotas de soro e líquor. Adicionalmente, avaliaremos o perfil fenotípico de linfócitos em células mononucleares de sangue periférico extraídas de casos e controles, e investigaremos variantes genéticas de resistência ou susceptibilidade à forma da COVID-19 (isoladas ou em combinações complexas) em participantes de Pernambuco, e eventualmente de outros centros colaboradores, que terão o material genético extraído, genotipado e analisado com métodos de inteligência artificial (no IAM). Por fim, triaremos infecções por outros vírus neuroinvasivos (febre do Oeste do Nilo, Saint Louis, e outros arbovírus), assim como fatores genotípicos de neurovirulência do SARS-CoV-2 e de susceptibilidade humana que possam estar envolvidos no dano neuro-vascular da COVID-19 nas diferentes regiões do país, e para tal, utilizaremos métodos de sequenciamentos de última geração de genoma viral e humano em subamostras de casos e controles de cada centro participante, métodos de metagenômica e análises de bioinformática avançada (no IEC).

Amostra no Brasil – 2800

**Critério de Inclusão:**

Os casos serão adultos admitidos com ACV: grupo I- AVC confirmado com sinais focais (ataque isquêmico transitório, acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos); grupo II- ACV confirmado sem sinais focais (sangramentos e trombozes intracranianas não traumáticas); grupo III- ACV suspeito (crise convulsiva ou alteração aguda da consciência). Os controles serão adultos atendidos por motivos diversos (grupo 1) ou admitidos por COVID-19 (grupo 2).

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF e TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.484.140

**Critério de Exclusão:**

Casos com confirmação de outra etiologia para a manifestação neurológica, tais como meningite bacteriana, neoplasias primárias e secundárias de encéfalo, intoxicações exógenas, trauma. Controles cuja queixa principal seja evento cardiovascular agudo.

**Metodologia de Análise de Dados:**

O plano de análise dos dados inclui: a) estatísticas descritivas (médias e proporções) das variáveis de interesse e co-variáveis e os respectivos testes de hipótese (t-Student e X<sup>2</sup>) para diferenças entre casos e controles; b) Modelos de regressão multivariada (saturados com fatores de confusão) para estimar Odds Ratios (OR) ajustadas para infecção por SARS-CoV-2 entre casos vs controles: AVC vs controles (grupo 1) / doença de SNC vs controles (grupo 1) / AVC grave vs não-grave / AVC isquêmico vs hemorrágico; c) Modelos de regressão multivariada (saturados com fatores de confusão) para estimar Odds Ratios (OR) ajustadas para fatores de prognóstico em infectados por SARS-CoV-2: AVC vs controles (grupo 2) / doença de SNC vs controles (grupo 2) / AVC grave vs não-grave; d) Análises de sobrevivência utilizando modelos multivariados de Cox (convencionais) e de Fine&Grey (riscos competitivos).

**Desfecho Primário:**

Evento vascular cerebral e outras manifestações neurológicas agudas ou subagudas. Desfecho Secundário: Perfil neuroclínico da infecção por SARS-CoV-2 e letalidade tardia.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Investigar a associação da infecção pelo SARS-CoV-2 com a ocorrência e a gravidade de acidentes vasculares cerebrais, e identificar características clínicas e mecanismos imunopatogênicos envolvidos.

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.484.140

**Objetivo Secundário:**

Descrever outras manifestações neuroclínicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-Identificar fatores fenotípicos e genotípicos associados a sua ocorrência e prognóstico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Quanto aos riscos, os participantes do caso-controle serão devidamente esclarecidos, durante o processo de consentimento livre e esclarecido, que para participar da pesquisa estarão concordando em ceder suas informações e amostras biológicas. A coleta de sangue venoso periférico tem risco mínimo, porém é dolorosa e pode resultar em equimose e flebite. A coleta do material nasofaríngeo para detectar vírus respiratórios não oferece riscos de complicações, no entanto é desconfortável, podendo gerar dor, espirros, tosse e ânsia de vômitos no momento da introdução do swab. A coleta de urina e de saliva não oferece riscos.

**Benefícios:**

Como benefícios diretos ao participar da pesquisa, o indivíduo poderá conhecer o seu status de infectado ou convalescente pelo novo coronavírus. Além disso, os casos terão o benefício de serem atendidos com um protocolo de atendimento protegido ao AVC que será traduzido pela equipe da pesquisa para uso no SUS. Como benefícios indiretos, os resultados podem diminuir incertezas sobre as consequências da COVID-19 para a população brasileira, ajudando a encontrar estratégias mais eficientes e direcionadas a grupos específicos de usuários do SUS.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo tem relevância acadêmica e para a assistência

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Encontram-se todos assinados, datados e carimbados.

**Recomendações:**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESDF) ressalta a necessidade do desenvolvimento da pesquisa, de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, atenção às diretrizes éticas nacionais quanto aos incisos XI.1 e XI.2 da Resolução nº 466/12 CNS/MS concernente às responsabilidades do pesquisador no

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.484.140

desenvolvimento do projeto.

XI.1 – A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 – Cabe ao pesquisador:

[...]

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentalmente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

PROJETO DE PESQUISA APROVADO.

PENDÊNCIA ATENDIDA:

1-

QUANTO AO CRONOGRAMA

Favor atualizar o cronograma da pesquisa, a etapa Submissão e aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa, no documento nomeado CRONOGRAMA\_NEUROCOVID.pdf, está datado no primeiro semestre de 2019, solicitamos que revisem as demais etapas, para não haver discrepâncias nas datas, conforme a etapa proposta.

-Pendência atendida conforme documento cronograma, nomeado Cronograma\_NeuroCovid.pdf, postado na Plataforma Brasil em 18/12/2020.

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

**INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF**



Continuação do Parecer: 4.484.140

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESDF), de acordo com as atribuições definidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) na resolução do 466/2012 e na norma operacional 001/2013, deliberou pela "APROVAÇÃO" do presente protocolo de pesquisa. O pesquisador deve seguir o disposto no item recomendações e demais aspectos éticos vigentes, emitindo relatórios parciais semestrais e final sucinto quando da conclusão do projeto, por meio de notificação, via Plataforma Brasil. Além disso, deve seguir o protocolo como apresentado e aprovado. Qualquer alteração que seja feita, inclusive se houver necessidade de interrupção da pesquisa, também deve ser imediatamente comunicada ao CEP/IGESDF, via Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Cronograma	Cronograma_NeuroCovid.pdf	18/12/2020 17:15:02	Cristiany de Jesus da Silva de Lima	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoNeuroCOVID_CEP_V4.pdf	19/11/2020 23:36:38	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoNeuroCOVID_CEP_V4_corrigido.docx	19/11/2020 23:35:06	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	BiorrepositorioV3.pdf	19/11/2020 23:31:50	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_CentroPernambucoV3corrigido.pdf	19/11/2020 23:26:18	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_CentrosCoparticipantesV2HSJ.pdf	19/11/2020 22:27:50	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaUniville.pdf	19/11/2020 22:27:13	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHSJ.pdf	19/11/2020 22:26:44	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

**INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF**



Continuação do Parecer: 4.484.140

Outros	RespostaExigenciasCEP2.pdf	04/10/2020 22:42:24	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	RespostaExigenciasCEP2.docx	04/10/2020 22:42:05	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	DispensaTCLEV2.pdf	04/10/2020 22:41:20	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	DispensaTCLEV2Corrigida.docx	04/10/2020 22:40:36	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_Retrospectivo.pdf	04/10/2020 22:37:32	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_Retrospectivo.docx	04/10/2020 22:37:15	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_CentrosCoparticipantesV2.pdf	04/10/2020 22:37:00	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_CentrosCoparticipantesV2corrigido.docx	04/10/2020 22:36:39	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_CentroPernambucoV2.pdf	04/10/2020 22:36:26	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NeuroCOVID_CentroPernambucoV2corrigido.docx	04/10/2020 22:36:03	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoNeuroCOVID_CEP_V3.pdf	04/10/2020 22:35:20	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoNeuroCOVID_CEP_V3Corrigido.docx	04/10/2020 22:34:56	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	RespostaExigenciasCEP.pdf	23/09/2020 16:22:14	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	RespostaExigenciasCEP.docx	23/09/2020 16:21:52	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL e IGESDF



Continuação do Parecer: 4.484.140

Outros	AnuenciaCooperacaoLACENSP.pdf	23/09/2020 16:19:40	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaLACENPE.pdf	23/09/2020 16:18:07	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaLACENDF.pdf	23/09/2020 10:37:14	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHB.pdf	23/09/2020 10:36:26	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	CartaApresentacaoNeuroCOVIDV2.pdf	11/09/2020 15:11:11	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHETPB.pdf	11/09/2020 14:53:25	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaUnesp.pdf	11/09/2020 14:49:12	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHUB.pdf	11/09/2020 14:48:41	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHSM_SP.pdf	11/09/2020 14:47:37	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaUFG.pdf	11/09/2020 14:46:46	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHGV.pdf	11/09/2020 14:44:47	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaUFPB.pdf	11/09/2020 12:55:08	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaLacenSE.pdf	11/09/2020 12:54:39	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHCirurgia.pdf	11/09/2020 12:50:28	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHPrimavera.pdf	11/09/2020 12:49:42	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHOphirLoyola.pdf	11/09/2020 12:48:59	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF e TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

INSTITUTO DE GESTÃO  
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO  
DISTRITO FEDERAL & IGESDF



Continuação do Parecer: 4.484.140

Outros	AnuenciaHR.pdf	11/09/2020 12:48:31	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuencialEC.pdf	11/09/2020 12:47:07	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHAM.pdf	11/09/2020 12:37:56	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito
Outros	AnuenciaHPD.pdf	11/09/2020 12:32:05	CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 23 de Dezembro de 2020

Assinado por:

**Katryne Holanda Silva**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CENTRO DE PESQUISA EM SAÚDE DO IGESDF & TÉRREO SITUADO NO SETOR MÉDICO HOSPITALAR SUL  
**Bairro:** ASA SUL **CEP:** 70.297-400  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3550-9167 **E-mail:** cep@igesdf.org.br

## 8.2 – Comprovante de Submissão do Artigo



# Stroke

Manuscript Submission and Peer Review System

**Disclaimer: The manuscript and its contents are confidential, intended for journal review purposes only, and not to be further disclosed.**

**URL:** <https://stroke-submit.aha-journals.org/>

**Manuscript Number:** STROKE/2024/047955

**Title:** STROKE ASSOCIATED TO SARS-COV2 IN BRAZIL: PREDICTORS OF OUTCOMES IN A COHORT OF THE NEUROCOVID PROSPECTIVE STUDY

**Authors:**

Marta Rodrigues de Carvalho (University of Brasília)  
Lucas Vieira (Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal)  
Marcia Santos Neiva (University of Brasília)  
Maria Lucia Ferreira (Restauração Hospital)  
Marcelo de Lima (Restoration Hospital)  
Eduardo R. Aquino (Restoration Hospital)  
Carla Heloísa Moro  
Paulo de França (University of Joinville Region)  
Maria Sheilla Rocha (Santa Marcelina Hospital)  
Juliana Leite (Senator Umberto Lucena Emergency and Trauma Hospital)  
Bianca Etelvina Oliveira (Senator Umberto Lucena Emergency and Trauma Hospital)  
Lis Ferreira (Surgery Hospital)  
Larissy Santos (Sergipe Urgency Hospital)  
Rodrigo Bazan (Unesp)  
Fernanda Winckler (Univesity of Botucatu)  
Luana Miranda (Botucatu Medical School (UNESP))  
Clarice Neuenschwander Moraes (Fiocruz/IAM/LAVITE)  
Jurandy de Magalhães (Secretariat of Health of Pernambuco)  
Maria de Fátima de Albuquerque (FIOCRUZ)  
Felipe von Glehn (Univeristy of Brasília)  
Cristiane Bresani Salvi (Oswaldo Cruz Foundation)