



Artigo de revisão

Acidente vascular encefálico hemorrágico em pacientes com infecção por COVID-19: uma revisão sistemática de literatura

Hemorrhagic stroke in patients with COVID-19 infection: a systematic literature review

Matheus Costa Leite¹  e Marcelo José da Silva de Magalhães¹ 

¹Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: analisar, baseado na literatura, os impactos da pandemia e da infecção pela COVID-19 na ocorrência de eventos cerebrovasculares hemorrágicos. **Materiais e Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática da literatura, selecionando artigos em inglês, português e espanhol publicados entre 2020 e 2022, disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, SciELO e PubMed, usando os descritores: “Hemorrhagic Stroke or Intracranial hemorrhage”, “Covid-19 or Sars-CoV-2” AND “Nervous system or Neurologic Manifestations” AND “Cerebrovascular Disorders”. A inclusão das publicações foi baseada na análise dos títulos, resumos e palavras-chave. Foram excluídos resumos, opiniões de especialistas, editoriais e relatos de casos. **Resultados:** foram selecionados 12 artigos de 115 publicações. Os estudos mostraram um aumento na ocorrência de acidente vascular encefálico hemorrágico em paciente infectados pela COVID-19, principalmente naqueles que apresentavam comorbidades. Acometeu predominantemente negros e latinos e pacientes de meia idade. A hemorragia intracraniana foi o subtipo mais comum. A gravidade do quadro, a redução da mobilidade e o medo de contrair a infecção afetaram diretamente a abordagem diagnóstica e terapêutica de tais pacientes. **Conclusão:** pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 apresentaram maior risco de hemorragia cerebral, principalmente aqueles que já apresentavam doença cerebrovascular prévia, além de elevada morbimortalidade.

Palavras-chave: Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico. Covid-19. Manifestações neurológicas. Distúrbios Cerebrovasculares.

Abstract

Objective: to analyze, based on the literature, the impacts of the pandemic and the COVID-19 infection on the occurrence of hemorrhagic cerebrovascular events. **Materials and methods:** this is a systematic review of the literature, selecting articles in English, Portuguese and Spanish published between 2020 and 2022 available in the *Biblioteca Virtual em Saúde*, LILACS, SciELO and PubMed databases using the descriptors: “Hemorrhagic Stroke or Intracranial hemorrhage”, “Covid-19 or Sars-CoV-2” AND “Nervous system or Neurologic Manifestations” AND “Cerebrovascular Disorders”. The inclusion of publications was based on the analysis of titles, abstracts and keywords. Abstracts, expert opinions, editorials and case reports were excluded. **Results:** 12 articles from 115 publications were selected. Studies have shown an increase in the occurrence of hemorrhagic stroke in patients infected with COVID-19, especially in those with comorbidities. It predominantly affected blacks and Latinos and middle-aged patients. Intracranial hemorrhage was the most common subtype. The severity of the condition, reduced mobility and fear of contracting the infection directly affected the diagnostic and therapeutic approach of such patients. **Conclusion:** patients infected with SARS-CoV-2 had a higher risk of cerebral hemorrhage, especially those who already had previous cerebrovascular disease, in addition to high morbidity and mortality.

Keywords: Hemorrhagic Stroke. Covid-19. Neurologic manifestations. Cerebrovascular Disorders.

Autor correspondente: Matheus Costa Leite | leite.matheuscosta@gmail.com

Recebido em: 23/05/2023. **Aprovado em:** 19/09/2023. **Como citar este artigo:** Leite MC, Magalhães MJS. Acidente vascular encefálico hemorrágico em pacientes com infecção por COVID-19: uma revisão sistemática de literatura. *Revista Bionorte*. 2023 jul-dez;12(2):439-52. <https://doi.org/10.47822/bn.v12i2.688>



Introdução

Nos anos de 2002/2003, na Ásia, surgiu uma pandemia causada pelo coronavírus, responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV). Anos depois, em 2019, na China, surgiu um vírus semelhante, denominado então coronavírus 2 ou SARS-CoV 2, responsável por uma epidemia de casos de pneumonia atípica¹.

Devido ser um vírus de alta transmissão, a infecção rapidamente tomou proporções pandêmicas, de modo que, atualmente, a *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) tem sido responsável por um importante impacto na saúde pública, afetando as diversas esferas sociais, atingindo números de casos e óbitos superiores aos índices causados pelo SARS-CoV em 2003²⁻⁴.

A síndrome decorrente deste vírus RNA apresenta predominantemente febre, fadiga, sintomas respiratórios, incluindo tosse não produtiva e falta de ar. Ela pode envolver múltiplos órgãos, incluindo cardíaco, gastrointestinal, sistema reticuloendotelial e neurológico⁵⁻⁷.

Estudo feito por Accorsi *et al.*⁸ observou que muitos dos infectados acabam desenvolvendo alterações neurológicas importantes, isso pode ser explicado pela expressão dos receptores de Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2 (ECA 2), presentes em células gliais e neurônios. A partir disso, é possível justificar o tropismo viral pelo sistema nervoso, associado à capacidade de ruptura da barreira hematoencefálica pela infecção.

As citocinas pró-inflamatórias liberadas a fim de conter a infecção são capazes de destruir as células endoteliais ou provocar estado de hipercoagulabilidade, justificando a presença de distúrbios vasculares encefálicos⁸.

Até o momento, observa-se uma escassez de pesquisas abrangentes acerca das manifestações neurológicas da viremia do coronavírus, mas foram documentados casos retrospectivos sem revisão por pares, como exemplo, em amostras de conveniência de três hospitais em Wuhan, China, até 36% dos pacientes com COVID-19 manifestaram sintomas neurológicos⁹⁻¹⁰.

É descrito, em algumas investigações, que cerca de um terço dos pacientes infectados apresentam manifestações neurológicas, dentre as quais mialgia, alteração do paladar, olfato e visão, cefaleia, tontura, polineuropatia e neuralgia. Ademais, há relatos de síndromes neurológicas graves decorrentes da infecção, como a doença cerebrovascular, seja ela um evento vascular por doença cerebral isquêmica ou hemorrágica, e encefalopatias, como encefalite aguda límbica e do tronco cerebral, Síndrome de Guillain-Barré, meningite, ataxia, epilepsia e rebaixamento de consciência, dentre outras manifestações^{8,11}.

Embora os dados clínicos não sejam suficientes, ainda há muita preocupação de que o COVID-19 possa aumentar o risco ou desencadear o aparecimento de acidente vascular encefálico

(AVE) hemorrágico, especialmente em idosos¹². Tal doença cerebrovascular, entidade notificada como parte destas manifestações, continua a ser um problema de saúde global, constituindo um grande desafio aos profissionais da saúde, uma vez que tem incidência e prevalência significativas, mas sobretudo porque a condição vascular implica em uma alta morbimortalidade em todos os países¹³.

A fim de contribuir com os estudos atuais acerca da pandemia do novo coronavírus, este trabalho objetivou analisar, com base na literatura, a relação de eventos cerebrovasculares hemorrágicos com a infecção por COVID-19, de modo que, ressaltado esse conhecimento da morbimortalidade, os diagnósticos sejam feitos com precocidade, otimizando seu tratamento e melhorando as condições do prognóstico. Partindo desse pressuposto, torna-se importante o registro desta revisão na literatura médica, haja vista que há poucos casos descritos, com escassos dados epidemiológicos e pesquisas sobre sua etiologia e fatores de risco, havendo espaço para grandes avanços no conhecimento deste tema.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática integrativa da literatura, elaborada seguindo as diretrizes da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA Statement)*, com foco na seguinte pergunta norteadora “Quais os impactos da pandemia e da infecção pelo novo Coronavírus em casos de Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico?”.

Na coleta de dados, utilizaram-se as Bases Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e PubMed, com os seguintes descritores indexados na plataforma *DeCS/MeSH* empregados de modo combinado (operadores booleanos *AND/OR*): “*Covid-19 or Sars-CoV-2*”, “*Hemorrhagic Stroke or Intracranial hemorrhage*” and “*Nervous system or Neurologic Manifestations*” and “*Cerebrovascular Disorders*”.

Foram incluídos estudos originais disponíveis na íntegra nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados entre os anos de 2020 e 2022, que abordaram pacientes adultos e crianças com Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico de provável papel do COVID-19, infectados confirmados por exames laboratoriais. Foram excluídos resumos, cartas ao editor, opiniões de especialistas, artigos editoriais, teses e dissertações, além de estudos em duplicidade.

Realizou-se a busca em 16 de outubro de 2022. Foram analisados, primeiramente, os títulos, posteriormente os resumos e palavras-chave dos estudos selecionados. Foram excluídos aqueles que

não atendiam ao objetivo e à pergunta norteadora da pesquisa. Os artigos incluídos a partir do resumo foram lidos na íntegra após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão abordados anteriormente.

As referências dos artigos escolhidos foram rastreadas de forma manual a fim de selecionar trabalhos relevantes. Os estudos foram analisados de forma criteriosa por dois pesquisadores independentes, considerando a aprovação ou não entre eles a partir da leitura dos títulos e resumos e, após considerá-los apropriados, os artigos foram avaliados na íntegra. A Figura 1 mostra o resultado geral da busca realizada e o número de artigos considerados em cada base de dados.

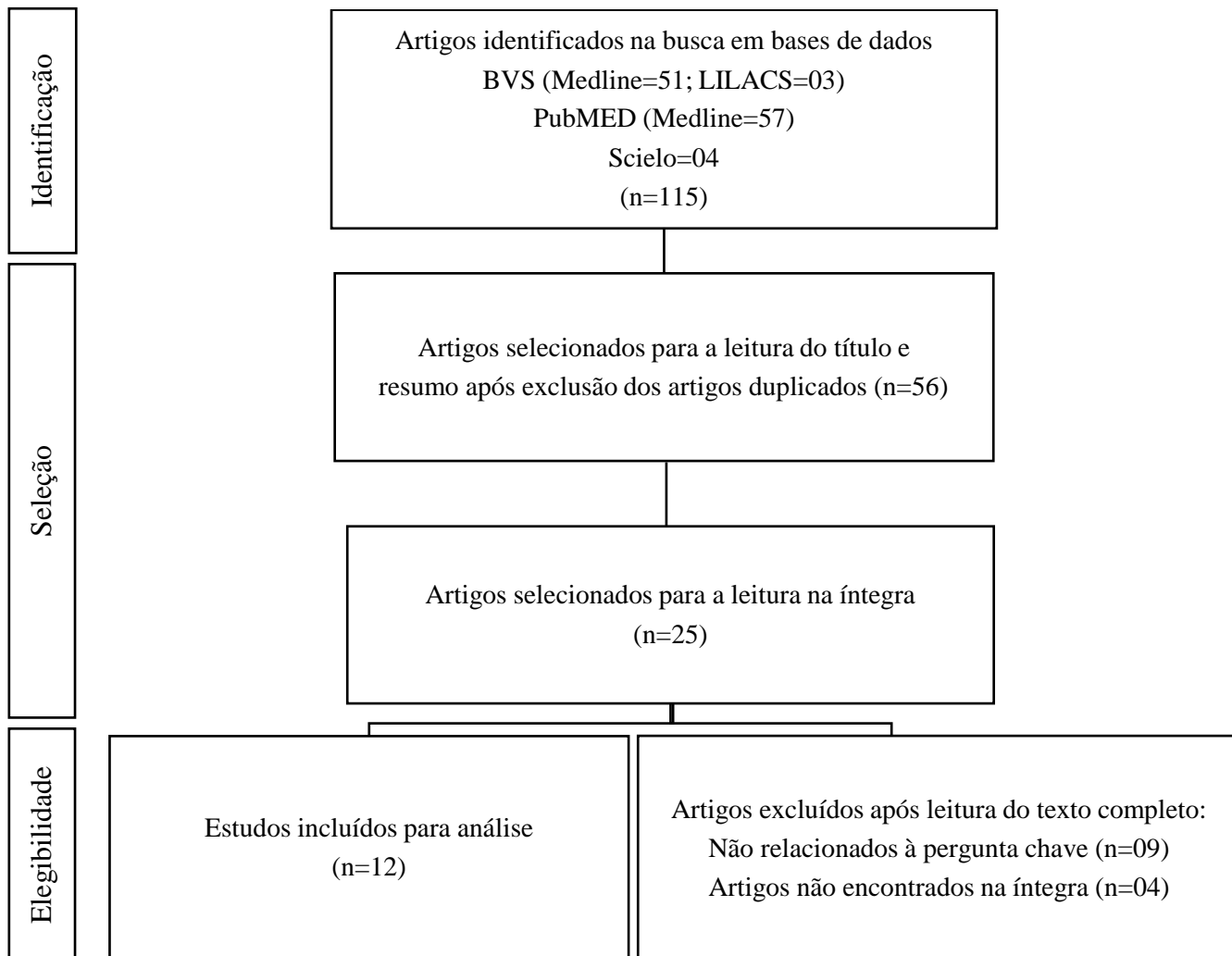
A partir de instrumentos pré-determinados para a coleta, foi possível extrair as variáveis do estudo, que incluem tipo, ano de publicação, local, desenho, resumo metodológico, principais resultados encontrados e níveis de evidência. Isso possibilitou a análise de todas as variáveis obtidas nos dados e avaliação dos resultados. Os estudos foram avaliados quanto ao nível de evidência, utilizando-se, para isso, parâmetros da ferramenta *Oxford Centre Evidence-Based Medicine*¹⁴.

Resultados

Os estudos foram publicados nos anos de 2022 (n=5), 2021 (n=5) e 2020 (n=2). Os autores dos artigos eram de origem estadunidense (n=6), brasileira (n=2), indiana (n=1), chinesa (n=2) e espanhola (n=1). Utilizou-se como ponto de partida o estudo feito com pacientes infectados ou não pelo COVID-19 que apresentaram acidente cerebrovascular do tipo hemorrágico no período da pandemia do novo Coronavírus ou previamente.

Dos doze artigos selecionados, nove tratavam-se de estudos do tipo coorte, dois, de caso e um estudo caso-controle e, dentre tais trabalhos, obteve-se uma população total de 32.458 pacientes avaliados. No quesito nível de evidência, a maioria era nível B (n=10), sendo 2, nível C. O quadro 1 apresenta as principais características dos artigos componentes da amostra final (n=12).

Figura 1. Fluxograma com representação da seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre os impactos da pandemia e da infecção por Covid-19 na ocorrência de Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico, 2023.



Quadro 1. Caracterização dos estudos sobre a associação entre Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico e infecção pelo novo Coronavírus, segundo autor, ano, local, delineamento, amostra e cenários, objetivo, resultados encontrados e nível de evidência. 2023.

| Autor e ano | Delineamento | Amostra e Cenário | Objetivo | Principais resultados | Nível de Evidência |
|---|--------------|--|---|---|--------------------|
| Altschul <i>et al.</i> , 2020 ¹⁹ | Coorte | Coorte retrospectivo de 35 pacientes internados em um dos três principais hospitais de uma rede de saúde, que atenderam pacientes com AVE durante o período de 1º de março a 1º de maio de 2020 | Caracterizar a incidência, risco de mortalidade e identificar fatores de risco para mortalidade em pacientes com hemorragia e COVID-19. | As apresentações hemorrágicas com COVID-19 são uma forma rara, mas grave, de manifestação da doença. O Acidente Vascular Encefálico (AVE) hemorrágico do tipo Hematoma Subdural Agudo demonstrou maior número de casos e a Hemorragia Multicompartimental uma maior taxa de mortalidade (74,1%). | B |
| Wang <i>et al.</i> , 2020 ²⁰ | Coorte | Estudo com 16 pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva com COVID-19 grave, submetidos à ressonância magnética cerebral para avaliação de coma ou déficits neurológicos focais. | Identificar a contribuição potencial da doença de coronavírus 2019 para o Acidente Vascular Cerebral hemorrágico em idosos e propor possíveis mecanismos. | Lesões microvasculares cerebrais são comuns em pacientes com COVID-19 grave. A correlação radiológico-patológica sugere uma combinação de lesões microvasculares hemorrágicas e isquêmicas que podem refletir um mecanismo hipóxico subjacente de lesão. | B |
| Ramos <i>et al.</i> , 2021 ¹⁷ | Coorte | Estudo com 84 pacientes com AVE isquêmico ou hemorrágico agudo testados para COVID-19 e tratados de 13 de março a 19 de maio de 2020; foram analisados retrospectivamente. Pacientes com COVID+ foram comparados a pacientes com COVID- e uma coorte histórica de 2019 de 152 pacientes. | Comparar pacientes com COVID+ a pacientes com COVID- com quadro de AVE agudo radiológico. | O status de COVID, independentemente da gravidade, foi associado à maior mortalidade em pacientes com AVE (54%, $p < 0,0001$) e uma maior tendência à conversão hemorrágica do AVE isquêmico (11%, $p = 0,03$). Tais pacientes eram mais jovens e menos propensos a usar antiplaquetários, com taxas mais altas de trombocitopenia, sugerindo um possível papel do uso de antiplaquetários nessa população. | B |

| | | | | | |
|--|----------------|---|--|---|---|
| Castro <i>et al.</i> , 2021 ²² | Série de Casos | Relatos de casos de complicações isquêmicas, trombóticas e hemorrágicas em seis pacientes diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2. | Relatar casos de complicações isquêmicas, trombóticas e hemorrágicas em seis pacientes diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2. | Lesões hemorrágicas intracranianas também podem ser observadas nesses pacientes. O mecanismo causador da hemorragia pode estar associado à terapia anticoagulante ou a fatores, como coagulopatia e endoteliopatia. | C |
| Mishra <i>et al.</i> , 2021 ²⁴ | Série de Casos | Série de casos com 324 pacientes admitidos com hemorragia intracraniana (HIC) entre março e julho de 2020. | Descrever as características clínicas, laboratoriais, temporais, radiográficas e de desfecho da HIC aguda em pacientes com COVID-19. | A HIC associada ao COVID-19 é frequentemente atrelada a pelo menos um fator de risco conhecido para HIC e pneumonia grave. Houve um aumento relativo sugestivo de HIC entre todos os tipos de AVE no primeiro pico da pandemia. | C |
| Shkoukani <i>et al.</i> , 2021 ²⁵ | Coorte | Um registro de autorrelato de portadores de Malformações Cerebrais infectados por COVID-19 foi lançado em março de 2020, com uma amostragem final de 52 indivíduos. | Analisar a associação entre COVID-19, Doença Neurovascular Hemorrágica e Malformação Cavernosa Cerebral | Pacientes com Malformações Cerebrais que contraíram COVID-19 têm uma doença mais grave, incluindo um risco potencialmente maior de AVE hemorrágico. | B |
| Siegler <i>et al.</i> , 2021 ²⁶ | Coorte | Avaliação de 14.483 pacientes com SARS-CoV-2 admitidos em 31 hospitais em 4 países (fevereiro a junho de 2020), com 172 destes com evento cerebrovascular agudo, sendo 28 com hemorragia intracraniana. | Resumir os achados de uma coorte observacional multinacional de pacientes com SARS-CoV-2 e doença cerebrovascular. | Houve uma taxa de mortalidade significativamente maior entre os pacientes positivos para COVID-19 com AVE mais hemorragia intracraniana (39%) | B |
| Kurtz <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵ | Coorte | Coleta de dados em 165 Unidades de Terapia Intensiva no Brasil entre 2011 e 2020. Das 17.115 admissões por AVE, 3.481 foram hemorrágicas. | Analisar as características clínicas e mortalidade em um período de 10 anos e avaliar o impacto da pandemia nos desfechos de AVE. | No AVE hemorrágico, foi observado o aumento de 26% da mortalidade em pacientes com 50 anos em 2020 em comparação com 2019. | B |

| | | | | | |
|---|---------------|--|--|--|---|
| Ramachandran <i>et al.</i> , 2022 ¹⁶ | Coorte | Estudo Retrospectivo de Centro único em uma unidade de AVE na Índia. Foram incluídos 134 pacientes portadores de AVE agudo confirmado por imagem, apresentando dentro de 24 horas após o início dos sintomas em maio a julho de 2020 e maio a julho de 2019. | Investigar o impacto do COVID-19 no tratamento de pacientes com AVE. | Houve mais casos de hemorragia intracerebral em AVEs COVID+ quando comparados com AVEs não-COVID (9:6). Os AVEs de COVID+ foram mais graves (NIHSS mais alto) quando comparados com AVEs não-COVID durante o mesmo período de pandemia. | B |
| Nia <i>et al.</i> , 2022 ¹⁸ | Coorte | Análise de dados de 45 organizações de saúde e criação de coortes com base no CID-10 para vários subtipos de AVE, indentificando 22.497 pacientes com história prévia de doenças cerebrovasculares em 10 anos e diagnóstico de COVID-19. | Identificar fatores de risco e recorrência de AVE com base em vários subtipos em pacientes com doenças cerebrovasculares prévias e COVID-19. | Pacientes com história de hemorragia (subaracnoide, intracerebral, hemorragia intracraniana) ou histórico de AVE isquêmico (infarto cerebral) apresentaram risco aumentado (p=0,001) de hemorragia intracraniana após o diagnóstico de COVID-19 em comparação com pacientes não-COVID. | B |
| Shoskes <i>et al.</i> , 2022 ²¹ | Caso-controle | 26 pacientes internados com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave por COVID-19 e 66 pacientes com SDRA por outra causa foram submetidos à Ressonância Magnética (RM) cerebral para avaliação de lesão cerebrovascular. | Comparar a frequência e os padrões de lesão cerebrovascular na RM do cérebro entre pacientes com SDRA por COVID-19 e SDRA não-COVID-19. | As frequências de lesões cerebrovasculares hemorrágicas foram maiores entre pacientes com SDRA com COVID-19 do que naqueles não-COVID-19. | B |
| Lazcano <i>et al.</i> , 2022 ²³ | Coorte | Estudo prospectivo incluindo 91.629 casos positivos de COVID-19 entre 1º de fevereiro e 31 de julho de 2020, sendo 5752 casos de AVE prévio. | Determinar a associação entre AVE prévio e mortalidade após doença por COVID-19 de acordo com sexo, faixas etárias e subtipos de AVE. | Pacientes com quadro prévio de AVE tiveram maiores índices de mortalidade (10,38%, p<0,001), principalmente, naqueles abaixo dos 80 anos, incluindo tanto o AVE isquêmico quanto o hemorrágico. | B |

AVE: Acidente Vascular Encefálico; HIC: Hemorragia Intracraniana; RM: Ressonância Magnética; SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Discussão

Os estudos apresentados mostraram um aumento na ocorrência de AVE hemorrágico e a maior gravidade do AVE, com elevada morbimortalidade durante a pandemia, especialmente entre pacientes com AVE positivo para COVID-19¹⁵⁻¹⁹, e redução da taxa de sobrevivência em 10 anos¹⁵. No entanto, percebeu-se queda significativa no atendimento hospitalar de casos de AVE agudo em todo o mundo¹⁶, gerando a impressão de que a incidência de AVE diminuiu, mas, na realidade, isso ocorreu devido aos pacientes não procurarem atendimento pelo medo de adquirir uma infecção no hospital¹⁷ e pela diminuição da mobilidade pública durante a pandemia¹⁸. Isso pode explicar a falta de aumento aparente nas taxas de AVE em comparação com os controles históricos¹⁷.

Dentre os fatores de risco, os relatórios revelam que os pacientes mais afetados têm doenças crônicas subjacentes, como hipertensão arterial, com ênfase na pressão sistólica, e diabetes mellitus, que são dois fatores de risco principais para AVE hemorrágico^{16-17,20-24}; além de obesidade, hiperlipidemia, doença renal crônica^{20-21,23-24}, fibrilação/flutter atrial^{20,21}, cirrose, cardiopatia isquêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), demência, insuficiência cardíaca²³ e consumo de tabaco²³⁻²⁴.

Em relação à faixa etária, no AVE hemorrágico, o aumento da mortalidade em 2020 foi observado em pacientes mais jovens^{15,17,21} com 50 anos ou menos, em comparação com 2019, associado ao aumento das internações em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI)¹⁵. A predileção de ocorrência pelo sexo foi variável entre os estudos. Alguns demonstraram leve inclinação dos índices pelo sexo feminino^{15,17,25}, outros pelo sexo masculino^{16,18,24,26} e alguns sem diferenças estatisticamente importantes²³.

O papel da raça e da etnia na progressão do COVID-19 mostrou evidências emergentes sugerindo que populações minoritárias, incluindo negros/afro-americanos, hispânicos/latinos, são mais afetadas e têm taxas de mortalidade mais altas, mas essa ocorrência relacionada ao fato de que são uma população menos assistida¹⁷⁻¹⁹.

Dentre os impactos da pandemia, foi observado um aumento nos casos de AVE com NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) mais altos¹⁶⁻¹⁷. Os níveis de glicemia na admissão hospitalar e a pressão arterial estavam mais elevados, visto o controle insuficiente devido ao acesso restrito às unidades de saúde durante o bloqueio e ao medo de contrair COVID. Pacientes com AVE positivo para COVID-19 tiveram mais AVEs hemorrágicos¹⁵⁻¹⁷, AVEs mais graves com ASPECTS CT (*Alberta stroke program early CT score*) baixos, alta mortalidade hospitalar consequente à hemorragia intracerebral (HIC) e pior resultado funcional na alta e após três meses¹⁶.

Também foi observado um maior número de casos de transformação hemorrágica em imagens repetidas em 24-36 horas de AVE isquêmico, independentemente da anticoagulação terapêutica¹⁶, o que indicaria coagulopatia e estado pró-trombótico associados à infecção por COVID^{16-17,22,23} já que se percebeu maior incidência de trombocitopenia, leucopenia, D-dímero elevado^{17,24}, Tempo de Tromboplastina Ativa (PTT) prolongado, RNI > 1,2¹⁹ e menor taxa de uso de antiplaquetários^{17,19}.

No que se refere aos subtipos de AVE hemorrágico, a HIC foi mais frequente em pacientes com COVID, obtendo maiores índices de mortalidade^{15,18-19,24}, principalmente nos tipos multicompartimental (HMC) e multifocal (HMF), associadas à falência de múltiplos órgãos, CIVD (coagulação intravascular disseminada)¹⁹ e uso iatrogênico de anticoagulantes^{19,21-22,24}. Por conseguinte, os subtipos com piores desfechos incluíram hemorragia subaracnóidea (HSA), hemorragia intracerebral focal (HICF) e, por fim, hematoma subdural agudo (HSDA). Também foi percebido uma maior letalidade nos AVEs de origem espontânea não traumática¹⁹.

No organismo, a HIC provavelmente decorre por meio da regulação negativa da enzima conversora de angiotensina (ECA) 2, levando ao seu acúmulo no sangue, induzindo o aumento da pressão arterial, maior permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e a redução da proteção vascular^{16,18,20,25}. Além disso, a disfunção imunológica relacionada à idade e/ou à doença e a liberação exacerbada de catecolaminas secundária à ansiedade e ao estresse também podem agravar os sintomas do SNC causados pela infecção pelo coronavírus tipo 2 da SARS-CoV²⁰.

Clinicamente, a maior parte dos casos tinha manifestações respiratórias inicialmente seguidas de sintomas neurológicos e em uma menor parte surgiram os sintomas simultaneamente^{18,24}. Alguns abriram com um quadro de pneumonia leve (sem quadro de pneumonia grave e sem necessidade de oxigenioterapia) e o restante teve forma grave da doença (febre ou suspeita de infecção de foco respiratório, mais uma das demais manifestações: frequência respiratória > 30 incursões/minuto, desconforto respiratório grave, ou dessaturação ≤ 93% em ar ambiente), sendo que muitos necessitaram de ventilador mecânico devido à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)²⁵.

Os pacientes com diagnóstico prévio de doença cerebrovascular (DCV) apresentaram maior risco de hospitalização, intubação, internação em UTI e mortalidade, além de maior chance de novo AVE hemorrágico dentro de 90 dias em pacientes com AVE isquêmico ou hemorrágico (subaracnoide, intracerebral, hemorragia intracraniana) prévio¹⁸. Pacientes com malformações arteriovenosas (MAV) cerebrais também apresentaram maior risco de hemorragia sintomática,

manifestando exacerbação ou quadro clínico pré-existente relacionado à MAV, como convulsões, déficit neurológico, piora da cefaleia e turvação visual²⁵.

A gravidade do quadro sistêmico causado pela COVID-19 afetou diretamente o diagnóstico e a abordagem terapêutica precoce dos pacientes com eventos cerebrovasculares devido à diminuição da utilização de exames de imagem em pacientes gravemente enfermos considerados inseguros para transporte ou naqueles em que a imagem de encéfalo não mudaria significativamente sua trajetória clínica^{17,24}. Muitos AVEs e conversões hemorrágicas de AVE foram encontradas durante a avaliação de pacientes gravemente enfermos ou intubados, incapazes de fornecer um exame neurológico confiável, portanto, não está claro quando ou se esses AVEs se tornaram sintomáticos¹⁷.

Nos estudos de imagem, a HIC e seus subtipos foram predominantes, em geral, mais volumosas¹⁵ e difusas¹⁹. Além disso, o padrão de ressonância magnética de leucoencefalopatia hemorrágica disseminada foi exclusivo dos pacientes com COVID-19²¹. Outra característica comum, se não universal, dessas hemorragias é a localização em áreas profundas, como os gânglios da base ou na circulação posterior. Esses locais podem representar as “áreas vulneráveis” para a seletividade do SARS-CoV-2 para a invasão ou o comprometimento vascular²⁴.

Os desafios sem precedentes durante a pandemia do novo coronavírus e o bloqueio subsequente resultaram em um retardo nas métricas de tratamento para AVE agudo¹⁶. Houve atrasos no tempo porta-tomografia e porta-agulha durante a pandemia, tendo menores índices de trombectomia e trombólise endovenosa^{16,18}, além de redução da abordagem cirúrgica¹⁹. Muitas consultas de AVE recebidas durante a era COVID foram em pacientes internados existentes, especialmente naqueles com COVID+, sugerindo que houve uma diminuição no número de pacientes que se apresentaram ao pronto-socorro devido a sintomas de AVE, prejudicando o tratamento precoce¹⁸.

Os estudos demonstram um atraso nas condutas diagnósticas e terapêuticas frente à assistência ao paciente COVID+ com manifestações cerebrais hemorrágicas em meio à pandemia, mas vale ressaltar que se trata de um contexto novo e desconhecido que exigiu mudanças repentinas nas atividades cotidianas, podendo influenciar diretamente nos resultados do estudo. Além disso, observa-se uma carência de adaptação da literatura ao contexto brasileiro e não foram levadas em consideração as diferenças da assistência na saúde pública e privada. Destaca-se a necessidade de mais pesquisas e reflexões sobre a atuação dos profissionais de saúde na abordagem precoce aos pacientes suspeitos de AVE hemorrágico, de modo a assegurar-lhes maior sobrevida.

Conclusão

Os pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 apresentaram maior risco de acidente cerebral hemorrágico, principalmente aqueles que já apresentavam doença cerebrovascular prévia. A pandemia prejudicou diretamente o diagnóstico e a abordagem precoce do paciente com suspeita de AVE hemorrágico, tanto pela gravidade do quadro infeccioso quanto pela dificuldade de acesso aos hospitais, devido à redução da mobilidade e ao medo de contrair a doença. Ademais, observa-se o elevado índice de morbimortalidade dessa população devido ao maior número de hemorragia intracerebral e às complicações sistêmicas da infecção por COVID-19. A equipe médica deve estar atenta à presença de fatores de risco e manifestações clínicas nesses pacientes, o que pode estar associado a uma maior taxa de complicações e interferir diretamente no tratamento. Os achados cotidianos das pesquisas científicas devem ser considerados e adaptados à realidade sociodemográfica de cada região.

Contribuição dos autores

Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, inclusive garantindo sua exatidão e integridade.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Brito WGF, Silva JPDO. Impactos neuropatológicos do COVID-19. *Braz J Health Review*. 2020;3(3):4227-35. Available from: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-026>
2. Chu H, Chan JF, Yuen TT, Shuai H, Yuan S, Wang Y *et al*. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*, 2020;1(1):e14-e23. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5)
3. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L *et al*. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
4. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, Pedro-Murilo ES, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R *et al*. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):e601-e605. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>



5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
6. Sahu KK, Lal A, Mishra AK. Latest updates on COVID-2019: A changing paradigm shift. *J Med Virol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25760>
7. Mishra AK, Sahu KK, Lal A and Sargent J. Patterns of heart injury in COVID-19 and relation to outcome. *J Med Virol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25847>
8. Accorsi DX, dos Santos IAM, Accorsi JX, Bohac S, Chin CM. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. *Ulakes J Med [Internet]*. 2019 [Acesso: 20 Dez 2022]; 1:81-7. Disponível em: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1488>
9. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C *et al*. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN Journal*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
10. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L *et al*. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*, 2020;5(3):279-84. Available from: <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
11. Rendón AL, Méndez NH. Covid-19: Fisiopatología y Complicaciones Cerebrovasculares. *Ictus*, 2021;2(3):e05092102018-e05092102018. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5454665>
12. Wang H, Tang X, Fan H, Luo Y, Song Y, Xu Y *et al*. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10022. Available from: <https://doi.org/10.18632/aging.103335>
13. Del Busto JEB. Consideraciones a tener en cuenta en la enfermedad cerebrovascular como problema de salud. *Medimay [Internet]*. 2019 [citado: 26 Dic 2022]; 26(3):380-2. Disponible en: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1488>
14. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Center for Evidence Based Medicine [Internet]. Oxford: CEBM; 2013 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
15. Kurtz P, Bastos LSL, Zampieri FG, de Freitas GR, Bozza FA, Soares M *et al*. Trends in Intensive Care Admissions and Outcomes of Stroke Patients Over 10 Years in Brazil: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Chest*. 2022 Nov 5:S0012-3692(22)04049-1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.033>
16. Ramachandran D, George GB, Panicker P, Aravind R, Suresh MK, Iype T. COVID-19 e Stroke Trends in A Tertiary Care Center from South India -Our Monsoon Experience. *Neurol Índia* 2022;70:1942-6. Available from: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.359188>



17. Ramos AD, Koyfman F, Byrns K, Wu A, Yasen J, Elreda L *et al.* Characterization of Hemorrhagic and Ischemic Stroke in a Diverse Cohort of COVID-19 Patients. *Neurohospitalist*. 2021 Oct;11(4):295-302. Available from: <https://doi.org/10.1177/1941874421990545>
18. Nia AM, Srinivasan VM, Lall RR, Kan P. COVID-19 and Stroke Recurrence by Subtypes: A Propensity-Score Matched Analyses of Stroke Subtypes in 44,994 Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(8):106591. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106591>
19. Altschul DJ, Unda SR, de La Garza Ramos R, Zampolin R, Benton J, Holland R *et al.* Hemorrhagic presentations of COVID-19: Risk factors for mortality. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;198:106112. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106112>
20. Wang H, Tang X, Fan H, Luo Y, Song Y, Xu Y *et al.* Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 11;12(11):10022-10034. Available from: <https://doi.org/10.18632/aging.103335>
21. Shoskes A, Huang M, Gedansky A, Hassett C, Buletko AB, Duggal A *et al.* MRI of Cerebrovascular Injury Associated With COVID-19 and Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Matched Case-Control Study. *Crit Care Med*. 2022;50(11):1638-43. Available from: <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005658>
22. Castro PNP, Chagas LA, Wajnberg E, Santos R, Cougo P, Machado DC. Vascular Spectrum of Imaging Findings in COVID-19: Ischemic, Hemorrhagic, and Thromboembolic Complications. *Int J Cardiovasc Sci*, 2021;35(4):546-56. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.220059>
23. Lazcano U, Cuadrado-Godia E, Grau M, Subirana I, Martínez-Carbonell E, Boher-Massaguer M *et al.* Increased COVID-19 mortality in people with previous cerebrovascular disease: a population-based cohort study. *Stroke*, 2022;53(4):1276-84. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036257>
24. Mishra S, Choueka M, Wang Q, Hu C, Visone S, Silver M *et al.* Intracranial Hemorrhage in COVID-19 Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Apr;30(4):105603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105603>
25. Shkoukani A, Srinath A, Stadnik A, Girard R, Shenkar R, Sheline A *et al.* COVID-19 in a Hemorrhagic Neurovascular Disease, Cerebral Cavernous Malformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(11):106101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106101>
26. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarría-Miranda A *et al.* Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. *Int J Stroke*. 2021;16(4):437-47. Available from: <https://doi.org/10.1177/1747493020959216>