



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA E CIRURGIA**

**WILLIAM DE SOUSA LIMA
MARCELO HENRIQUE PEREIRA SOARES**

**INFECÇÃO POR SARS-COV 2 E HEMORRAGIAS INTRACRANIAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM SÉRIE DE CASOS**

Belém
2022

WILLIAM DE SOUSA LIMA
MARCELO HENRIQUE PEREIRA SOARES

**INFECÇÃO POR SARS-COV 2 E HEMORRAGIAS INTRACRANIAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof.Dr. Fernando Mendes Paschoal Junior

Belém
2022

WILLIAM DE SOUSA LIMA
MARCELO HENRIQUE PEREIRA SOARES

**INFECÇÃO POR SARS-COV 2 E HEMORRAGIAS INTRACRANIAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Orientador

Nome/instituição

Nome/instituição

Aprovado em: ___/___/___

Conceito: _____

RESUMO

Introdução: A COVID-19 emergiu como uma emergência de saúde pública em todo o mundo, proporcionando lesão principalmente do trato respiratório. No entanto, várias evidências apontam para acometimento de sítios extrapulmonares, incluindo relatos de hemorragias intracranianas.

Objetivo: Descrever 6 casos originais e revisar a literatura sobre hemorragias intracranianas em pacientes com diagnóstico de COVID-19 por métodos moleculares.

Métodos: A revisão sistemática da literatura foi feita de 19 de dezembro de 2021 a 7 de maio de 2022 nas bases de dados eletrônicas da MEDLINE, PubMed e NCBI para identificar os estudos elegíveis. Do total de 1624 artigos recuperados, apenas 53 artigos preencheram os critérios de inclusão.

Resultados: A incidência geral de hemorragia intracraniana nos pacientes internados por COVID-19 foi de 0,26%. A média de idade foi de 60 anos sendo a maioria do sexo masculino (68%) com sintomas respiratórios iniciais (73%) e alguma comorbidade. Antes do diagnóstico de hemorragia, 43% estavam em uso de anticoagulantes, 47,3% destes em doses terapêuticas. O compartimento mais acometido foi o intraparenquimatoso (50%), seguido do subaracnóideo (34%), intraventricular (11%) e subdural (7%). Houve predomínio de topografias lobares sobre as não-lobares. Hemorragias multifocais ou multicompartimentais foram descritas em 25% dos casos. A mortalidade geral nos estudos de coorte foi de 44%, enquanto que houve alta hospitalar em cerca de 55% dos pacientes.

Conclusão: Apesar da associação incomum, a combinação dessas doenças está relacionada com altas taxas de mortalidade e morbidade, bem como apresentações clínicas-radiológicas mais severas. Mais estudos são necessários para oferecer evidências robustas sobre a fisiopatologia exata por trás da ocorrência de hemorragias intracranianas após infecção por COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Infecção por SARS-CoV-2, Hemorragia intracraniana, Hemorragia intracerebral, Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico.

RESUMO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

Introduction: COVID-19 emerged as a public health emergency around the world, causing mainly injuries to the respiratory tract. However, several evidences point to the involvement of extrapulmonary sites, including reports of intracranial hemorrhages.

Objective: To describe 6 original cases and review the literature on intracranial hemorrhages in patients diagnosed with COVID-19 by molecular methods.

Methods: The systematic review of the literature was made from December 19, 2021 to May 7, 2022 in the electronic databases of MEDLINE, PubMed and NCBI to identify eligible studies. Of the total of 1624 articles retrieved, only 53 articles met the inclusion criteria.

Results: The overall incidence of intracranial hemorrhage in patients hospitalized for COVID-19 was 0.26%. The mean age was 60 years, with the majority being male (68%) with initial respiratory symptoms (73%) and some comorbidity. Before the diagnosis of hemorrhage, 43% were using anticoagulants, 47.3% of them in therapeutic doses. The most affected compartment was the intraparenchymal (50%), followed by the subarachnoid (34%), intraventricular (11%) and subdural (7%). There was a predominance of lobar over non-lobar topographies. Multifocal or multicompartimental hemorrhages were described in 25% of cases. Overall mortality in the cohort studies was 44%, while about 55% of patients were discharged from hospital.

Conclusion: Despite the unusual association, the combination of these two diseases is associated with high rates of mortality and morbidity, as well as more severe clinical-radiological presentations. More studies are needed to offer robust evidence on the exact pathophysiology behind the occurrence of intracranial hemorrhages after a COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 infection, Intracranial hemorrhage, Intracerebral hemorrhage, Hemorrhagic Stroke.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	OBJETIVO GERAL	9
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3	REFERENCIAL TEÓRICO	10
4	MATERIAL E MÉTODOS	14
4.1	TIPO DE ESTUDO	14
4.2	LOCAL	14
4.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO	14
4.3.1	Critérios de inclusão	14
4.3.2	Critérios de exclusão	15
4.4	COLETA DOS DADOS	15
3.4.1	Seleção de estudos e controle de qualidade	15
3.4.2	Extração de dados	16
4.5	ANÁLISE DOS DADOS	16
5	RESULTADOS	17
6	DISCUSSÃO	23
6	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29
	ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

Com alguns meses do início surto da doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19), a Organização Mundial da Saúde (OMS) declara o status de pandemia em março de 2020. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022) A COVID-19 surgiu como uma imponente emergência de saúde pública em todo o mundo e já acumulou mais de 455 milhões de casos no mundo, e com cerca de 6 milhões de mortes, após dois anos de pandemia. (UNIVERSIDADE DE JOHNS HOPKINS, 2022) O beta-coronavírus, denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), causa infecção predominantemente do trato respiratório inferior e superior, porém há evidências de envolvimento em sítios extrapulmonares: cardiovascular, sistema nervoso central, gastrointestinal, renal, hepática, hematológica e cutânea. (SUN et al., 2021; THAKUR et al., 2021)

As manifestações neurológicas da COVID-19 incluem cefaleia, tontura, alteração do nível de consciência, hiposmia, hipogusia, doenças cerebrovasculares (DCV), polineuropatias, ataxia e crises epiléticas. Assim como a síndrome de Guillain Barré, a esclerose múltipla e as crises epiléticas, os eventos hemorrágicos cerebrovasculares estão entre as manifestações menos comuns, mas estão entre as mais graves e fatais. (MONTALVAN et al., 2020; SOLTANI ZANGBAR; GORJI; GHADIRI, 2021)

Os achados de imagem nos pacientes com sintomas neurológicos incluem inúmeros distúrbios e o acidente vascular cerebral (AVC) surge como o mais prevalente e perigoso. O AVC hemorrágico apresenta uma mortalidade e gravidade dos sintomas ainda maiores em comparação com o AVC isquêmico. (CHOWDHARY et al., 2020; MAHAMMEDI et al., 2021; MOGENSEN et al., 2021) As hemorragias intracranianas (AVCH) podem ser classificadas em cinco grandes categorias: Hemorragia intraparenquimatosa (HIP); Hemorragia intraventricular ; Hematoma epidural ; Hematoma subdural (HSD); Hemorragia subaracnóidea (HSA). (KUO et al., 2019; NAIDECH, 2011)

Os mecanismos por trás do vasto envolvimento neurológico, embora ainda não totalmente esclarecidos, apontam para danos diretos e indiretos causados pelo vírus na invasão do SNC, que envolve tanto vias neuronais hematogênicas quanto retrógradas na invasão de neurônios olfatórios. (BAIG et al., 2020; KUMAR et al., 2021) O receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) tem papel fundamental no mecanismo de invasão celular e na quebra da barreira hematoencefálica. Células epiteliais respiratórias, neurônios e células gliais expressam receptores ECA2 em abundância. (KLINGENSTEIN et al., 2020) Apesar

disso, há o envolvimento de mecanismos de lesão indireta mediados por uma síndrome inflamatória sistêmica proporcionada pela tempestade de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que também estariam relacionadas à quebra da BHE. (PEDERSEN; HO, 2020)

Em geral, há um estado pró-trombótico sistêmico resultante da disfunção endotelial relacionada a altos níveis de citocinas pró-inflamatórias e até angiotensina 2. (WANG et al., 2020c) Os achados de alterações nos testes de coagulação e níveis séricos elevados de D-dímero, ferritina e LDH corroboram com essa hipótese. (TERPOS et al., 2020) Assim, há uma tendência maior a eventos isquêmicos do que a eventos hemorrágicos, e a possível explicação para a ocorrência um tanto paradoxal dessas hemorragias intracranianas está relacionada à desregulação da pressão arterial e à ruptura da BHE. (WANG et al., 2020c)

Assim, o objetivo desta revisão sistemática é relatar 6 casos originais de hemorragias cerebrais relacionadas à COVID19 em pacientes que se apresentaram em nossa unidade de saúde em Belém, Brasil. Além disso, buscou-se avaliar as evidências atuais na literatura sobre a Covid-19 confirmada pelo método RT-PCR e sua associação com hemorragia intracraniana, bem como descrever as características demográficas, clínicas e radiológicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar na literatura o desenvolvimento de eventos cerebrovasculares hemorrágicos agudos em pacientes com infecção por SARS-Cov 2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a prevalência dos diferentes tipos de hemorragias intracranianas em pacientes infectados.

Avaliar o perfil epidemiológico e os fatores de risco associados ao desenvolvimento das complicações hemorrágicas.

Caracterizar as apresentações hemorrágicas em exames de imagem.

Descrever os aspectos clínicos e radiológicos dos casos originais acompanhados no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Identificar os prováveis mecanismos fisiopatológicos relacionados a esses eventos durante a infecção.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O coronavírus, assim como outros vírus respiratórios, possui neurotropismo e capacidade de invadir o SNC de duas formas: via hematogênica e via neuronal retrógrada. Essa capacidade de infectar neurônios do bulbo olfatório pode até explicar queixas de hiposmia e anosmia. A via hematogênica é identificada como a principal forma de infecção do SNC, uma vez que o vírus pode infectar células capilares endoteliais no cérebro ou infectar leucócitos. Além disso, semelhante ao SARS-CoV, o SARS-CoV-2 explora o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) para entrada nas células. (PANIZ-MONDOLFI et al., 2020; WANG et al., 2020c)

A ECA2 é uma enzima crítica no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que regula a pressão sanguínea, o equilíbrio hidroeletrólítico e a resistência vascular. Esta enzima é extensivamente expressa em células epiteliais alveolares (pneumócitos tipo 2), mucosa oral e esofágica, bem como em células endoteliais vasculares, músculo liso, células gliais e em alguns neurônios, incluindo aqueles no centro cardiorrespiratório do tronco encefálico. (BAIG et al., 2020; WANG et al., 2020a, 2020c)

A infecção por SARS-CoV-2 em humanos é mediada pela ligação da glicoproteína S (spike), pelo domínio de ligação ao receptor (RBD), aos receptores ECA2 nas células hospedeiras, o que leva à regulação negativa da expressão de ECA2. Essa regulação negativa durante a infecção por SARS-CoV-2 pode aumentar os níveis séricos de Angiotensina II, causando comprometimento da função endotelial e desregulação da pressão arterial. Por conta disso, é possível que tais flutuações na pressão arterial provoquem um risco aumentado para eventos cerebrovasculares hemorrágicos. (BAIG et al., 2020; WANG et al., 2020c)

A afinidade da proteína spike aos receptores de ECA2 no endotélio capilar cerebral também pode causar lesão vascular direta. A explicação para isso estaria relacionada ao processo de ligação das partículas virais às células endoteliais e, posteriormente, danos ao revestimento endotelial que podem gerar rupturas e sangramentos. Esse mesmo processo pode ocorrer dentro dos neurônios a partir da invasão viral do SNC. (BAIG et al., 2020; WANG et al., 2020a)

Além disso, os portadores do genótipo APOE4 apresentaram maior prevalência de hemorragias petequiais microvasculares em múltiplas áreas cerebrais com evidências de dano perivascular. (KURKI et al., 2021) Esses achados estão relacionados a uma maior predisposição de infecção pela proteína Spike do SARS-CoV-2 em comparação com portadores de APOE3. (ZHANG et al., 2022)

A quebra da BHE é um possível mecanismo adicional para vários eventos cerebrovasculares associados a essa infecção, como transformação hemorrágica em acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragias intracerebrais e casos de síndrome de encefalopatia reversível posterior hemorrágica (PRES) que foram relatados em alguns pacientes com COVID-19. (DAKAY et al., 2020; DIAS et al., 2020; FRANCESCHI et al., 2020; GONÇALVES; RIGHY; KURTZ, 2020; PRINCIOTTA CARIDDI et al., 2020)

Há uma liberação de citocinas e proteases que acompanham a resposta imune à infecção por SARS-CoV-2, envolvendo um aumento maciço dos níveis de interleucina 6 (IL-6), IL-7, IL-10, IL-1beta, Interferon-gama (IFN) γ e fator de necrose tumoral α (TNF α), enquanto há redução de células T CD4+ e CD8+, indicando que a tempestade de citocinas atenua a imunidade adaptativa contra a infecção por SARS-CoV 2. (HUANG et al., 2020; PEDERSEN; HO, 2020; PERRIN et al., 2021) Em pacientes críticos com COVID-19, encontrou-se níveis séricos mais elevados de marcadores inflamatórios, tais como Proteína C reativa (PCR) e D-Dímero, bem como um aumento na razão neutrófilo-linfócito, a qual está também relacionada com processo inflamatório de hemorragias intracranianas. (KVERNLAND et al., 2021; LATTANZI et al., 2020; ZHANG et al., 2019)

A tempestade de citocinas geralmente começa na segunda semana de infecção, com a ativação de macrófagos, células dendríticas, outras células imunes e a subsequente liberação maciça de citocinas pró-inflamatórias. (PERRIN et al., 2021) Consequentemente, por um mecanismo ainda pouco claro, alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) podem ser prejudicadas, facilitando o influxo de moléculas inflamatórias para ativar os macrófagos C e a micróglia. Em última análise, essas células tornam-se hiperativadas e passam a produzir seu próprio conjunto de moléculas inflamatórias, o que pode levar a edema cerebral e até eventos hemorrágicos. (MEHTA et al., 2020; MISHRA et al., 2021; PERRIN et al., 2021)

A ligação da proteína spike a receptores poderia provocar uma regulação negativa da expressão da ECA 2 no cérebro e, portanto, desencadear um aumento nos níveis locais de Angio 2 e uma redução no heptapeptídeo vasodilatador, chamado angiotensina 1-7 (Angio 1-7). A Angio 1-7 atua como fator neuroprotetor, estimulando a liberação de prostaglandinas e óxido nítrico, além de inibir o crescimento de células musculares lisas e a ação das catecolaminas. (SWEID et al., 2020; WANG et al., 2020a). Dessa forma, o aumento da Angio 2 atua no receptor AT1 para aumentar a pressão arterial e facilitar a hipertrofia vascular e fibrose, enquanto que a Ang 1-7 atua no receptor MAS em oposição ao efeito do AT1 para gerar

vasodilatação, inibição de fatores de crescimento e efeito antifibrótico. (DESHOTELS et al., 2014; WANG et al., 2020a)

Pacientes com hipertensão normalmente já apresentam baixa expressão de ECA2, o que acaba sendo reforçado ainda mais com a infecção por SARS-CoV-2, aumentando o risco de AVCh. (WANG et al., 2020b) Vale ressaltar a relação intrínseca entre a variabilidade da PA sistólica e o mau prognóstico da hemorragia cerebral, pois uma alta variação da PA nas primeiras 24 horas de internação esteve relacionada a um prognóstico hospitalar desfavorável em pacientes com hemorragia intracerebral. Uma explicação para a falta de controle da PA seria a disfunção autonômica, com predominância simpática, associada à produção de citocinas pró-inflamatórias, hiperglicemia e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, presentes na infecção por SARS Cov2. (DIVANI et al., 2019; WANG et al., 2020b)

Por outro lado, pacientes diabéticos com COVID-19 correm um risco maior de complicações graves. Os possíveis mecanismos que levam ao aumento do risco de AVC nesses pacientes são as respostas pró-inflamatórias exacerbadas e a redução da expressão de ECA2 por glicosilação avançada, levando a aumentos de Angiotensina I e II. (PAL; BHANSALI, 2020)

Distúrbios de coagulação podem ser uma hipótese adicional que explica como a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir hemorragia cerebral, pois pacientes com COVID-19 tendem a apresentar manifestações pró-coagulantes. No entanto, também é possível a ocorrência de coagulopatia de consumo com tempo de protrombina prolongado e fibrinogênio reduzido, que explicaria uma hemorragia cerebral secundária. (WANG et al., 2020b) Principalmente, nos estágios mais avançados, foram encontrados baixos níveis de fibrinogênio e antitrombina, altos níveis de D-dímero e produtos de degradação da fibrina. A infecção por SARS-CoV-2 geralmente causa coagulopatia de consumo devido à acidose metabólica ou à coagulação intravascular disseminada. (TANG et al., 2020; VALDERRAMA et al., 2020)

Os idosos apresentam diversos fatores agravantes para o desenvolvimento de hemorragias intravasculares, como microembolia cerebral, lesões da substância branca, espessamento da membrana basal vascular e aumento da permeabilidade da BHE. Esses fatores determinam danos endoteliais, alterações na elasticidade e consequentes flutuações no fluxo sanguíneo e na pressão, os quais causam perda da autorregulação e aumentam o risco de eventos hemorrágicos. (CAMACHO et al., 2015)

Vários estudos epidemiológicos relataram uma redução significativa nas internações hospitalares de casos de AVC de todos os tipos durante o período da primeira onda. A diminuição de internações nesses estudos variou de 14% a 45,6%. (BALUCANI et al., 2021;

DOUIRI et al., 2021; ERDUR et al., 2021; GHOREISHI et al., 2020; LIBRUDER et al., 2021; SACCO et al., 2020; SEDOVA et al., 2022; WU et al., 2020)

Houve redução mais significativa para internações por Ataque isquêmico transitório (AIT) e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), embora não significativa para casos de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh), o que pode ser explicado pela baixa incidência desse tipo de evento. (BALESTRINO et al., 2021; BALUCANI et al., 2021; DIEGOLI et al., 2020; DOUIRI et al., 2021; LIBRUDER et al., 2021) Outros artigos tiveram resultados semelhantes, mas relataram uma diminuição significativa no AVCh. (ABDULAZIM et al., 2020; LIBRUDER et al., 2021; SACCO et al., 2020; WU et al., 2020)

Com esse impacto em mente, um grande estudo observacional envolvendo 187 grandes centros de AVC em 40 países foi desenhado para avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 nas internações hospitalares por AVC isquêmico e hemorrágico, bem como no volume de trombóticas mecânicas. Um declínio global significativo foi relatado em todos os indicadores de atendimento ao AVC durante o início da pandemia de COVID-19, incluindo uma queda nos procedimentos de tromboectomia mecânica (12,7%), nas admissões gerais por AVC (19,2%), nas admissões por AVCi/ AIT (15,1%) e nos volumes de internação por hemorragia intracraniana (AVCH) (11,5%). (NOGUEIRA et al., 2021)

Outras possíveis explicações para esse fenômeno seriam o cancelamento de cirurgias eletivas com a pandemia, levando a uma diminuição do AVC perioperatório; a situação de lockdown como fator de melhora da adesão à medicação, podendo levar à diminuição de doenças cerebrovasculares; a redução na exposição a outros vírus comuns que podem desempenhar um papel no desencadeamento de eventos vasculares. (NOGUEIRA et al., 2021)

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

O trabalho será desenvolvido sob a forma de um estudo descritivo, transversal de 6 casos de hemorragias intracranianas durante infecção pelo novo coronavírus. Será feita uma revisão sistemática da literatura em sites de pesquisa validados no período até Maio/2022.

4.2 LOCAL

A pesquisa será realizada no setor de neurologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no município de Belém, estado do Pará.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

A pesquisa terá como amostra os dados dos artigos selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão, bem como os dos 6 casos originais incluídos.

4.3.1 Critérios de inclusão

Para eleição de trabalhos adequados foram determinados como critérios de inclusão artigos na língua inglesa, publicados nos últimos 10 anos; Artigos registrados em uma das bases de dados MEDLINE e PubMed; Estar de acordo com o objetivo proposto pela revisão, conter as palavras-chave pré-determinadas na busca e utilizar método de RT-PCR como confirmação de COVID-19.

4.3.2 Critérios de exclusão

Serão excluídos dessa revisão estudos que não possuem relação direta com o assunto proposto do trabalho; artigos que foram publicados há mais de 10 anos e artigos que não estão registrados nas bases de dados determinadas para a pesquisa; artigos que apresentavam apenas Abstract disponível, publicações repetidas, artigos não escritos em inglês, artigos de pacientes pediátricos (menores de 18 anos) e artigos de pacientes com hemorragias não espontâneas.

4.4 COLETA DOS DADOS

Uma pesquisa abrangente e sistemática da literatura de 19 de dezembro de 2021 a 7 de maio de 2022 foi realizada nessas bases de dados eletrônicas (MEDLINE, PubMed, NCBI e Springer), usando os seguintes termos de pesquisa: ("**hemorrhagic encephalopathy**" OR ("**intracranial bleeding**") OR ("**subarachnoid hemorrhage**") OR ("**subdural hemorrhage**") OR ("**intracranial hemorrhage**") OR ("**hemorrhagic stroke**") OR ("**cerebral hemorrhagic complication**") OR ("**cerebral hemorrhage**")) AND (("**SARS-CoV-2 Virus**") OR ("**SARS CoV 2 Virus**") OR ("**2019-nCoV**") OR ("**COVID-19**") OR ("**2019 Novel Coronavirus**").

A busca foi limitada a artigos escritos em inglês. Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por dois autores (WL e MP).

3.4.1 Seleção de estudos e controle de qualidade

O software de revisão sistemática *Covidence*[®] (*Veritas Health Innovation, Melbourne, Austrália*) foi usado para importar todos os títulos e resumos dos artigos identificados e remover registros duplicados. Os artigos potencialmente elegíveis foram identificados por meio da triagem dos títulos e resumos. Os textos completos dos estudos resultantes foram então cuidadosamente revisados para controle de qualidade por dois autores (WL e MP) com o uso da Escala de Newcastle–Ottawa para estudos de coorte e a elegibilidade de cada estudo foi

decidida. Quaisquer discordâncias entre os investigadores foram resolvidas por consulta com o autor correspondente (FP).

3.4.2 Extração de dados

As informações coletadas de cada estudo incluído foram: o sobrenome do primeiro autor e o ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, características demográficas, comorbidades, número de pacientes com eventos hemorrágicos nas internações hospitalares por COVID-19, intervalo de tempo entre admissão/início sintomas ao diagnóstico radiológico, achados laboratoriais iniciais, terapia antitrombótica prévia ao início do evento hemorrágico, escalas clínico-radiológicas na admissão e/ou alta e tipo de hemorragia intracraniana. Os achados de neuroimagem foram divididos em 6 subtipos; hemorragia intraparenquimatosa (HIP), hematoma subdural (HSD), hemorragia subaracnóidea (HSA), hemorragia intracerebral focal, hemorragia intracerebral multifocal e hemorragia multicompartimental.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

As informações da caracterização amostral foram apuradas em banco de dados elaborado nos softwares *Microsoft® Office Excel® 2016* e *Covidence®*.

Na aplicação da Estatística Descritiva, foram construídos tabelas e gráficos para apresentação dos resultados e calculadas as medidas de posição, como média aritmética e desvio padrão.

Primeiramente, os achados relevantes em estudos de coorte e séries de casos elegíveis relatando hemorragia intracraniana em hospitalizações por COVID-19 foram apresentados na forma de uma tabela de resumo acompanhada de uma descrição narrativa. Posteriormente, os relatos de casos restantes identificados no resultado da pesquisa foram comparados com nossos relatos de casos originais e separados em tabelas adicionais por eventos hemorrágicos semelhantes.

5 RESULTADOS

Identificação e Elegibilidade de Estudos

De um total de 1624 artigos recuperados na pesquisa bibliográfica até Maio de 2022, 6 estudos duplicados foram removidos. 1618 artigos avançaram para a seleção de títulos e resumos, sendo que 197 estudos permaneceram após a exclusão de 1421 estudos impertinentes.

Além disso, 144 estudos foram excluídos porque o texto completo não estava disponível, por apresentarem dados insuficientes sobre eventos hemorrágicos, por descreverem eventos hemorrágicos não espontâneos, por não relatarem a confirmação do diagnóstico pelo método RT-PCR, por não apresentarem texto completo em inglês, ou porque tinham população pediátrica (menores de 18 anos). Esse processo resultou em um total de 53 artigos incluídos nesta revisão.

Características dos estudos incluídos

De acordo com dados de 22 artigos de coorte, foi calculada a prevalência de eventos cerebrovasculares hemorrágicos entre pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, bem como a descrição de dados epidemiológicos, quanto ao sexo, idade e comorbidades, aspectos da apresentação clínica e de imagem, intervenções e resultados. (Tabela 1)

Um total de 31 relatos de casos e artigos de séries de casos, juntamente com nossos 6 casos de hemorragias intracranianas, serão utilizados nesta revisão da literatura. As características relatadas desses casos são: sexo, idade, comorbidades, sintomas iniciais, métodos diagnósticos, achados radiológicos, tratamento e desfecho.

Síntese de dados

Incidência de hemorragia intracraniana em pacientes com COVID-19 com RT-PCR

Entre os estudos de coorte, a incidência geral de hemorragia intracraniana foi de aproximadamente 0,26% em 168.703 pacientes dos 22 estudos avaliados. O estudo com menor incidência obteve 0,06% em 1661 casos totais, enquanto que o de maior incidência teve 23,7% em 80 pacientes estudados.

Aspectos demográficos de pacientes com COVID-19 e Hemorragias Intracranianas

Idade e Gênero

Com dados de 41 artigos, e um total de 414 casos, foi encontrada uma média de idade de 60 anos, com variação entre 18 e 89 anos. A maioria era do sexo masculino (67%). Entre os estudos de coorte, 73% eram do sexo masculino e a média foi de 62 anos, variando de 31 a 82 anos, com apenas quatro artigos com média <60 anos. Por outro lado, nos relatos e casuísticas, obteve-se uma média de idade de 54 anos, sendo 60% do sexo masculino.

Comorbidades

Apenas metade dos estudos de coorte incluídos relatou comorbidades. Hipertensão e DM2 foram citados em todos os artigos, enquanto a prevalência de hipertensão variou de 37% a 100%, DM2 de 11% a 49,4% e dislipidemia, mencionada por 9 dos 11 artigos, de 8,3% a 67%. A fibrilação atrial foi citada em 4 artigos, variando de 31,8% a 5,2%. O uso do tabaco foi mencionado em 5 artigos, com percentual variando de 66,6% a 8,3%. A Doença coronariana e Insuficiência cardíaca foram mencionada em 2 artigos cada, com variações de 12-38% e 17-24% 38%, respectivamente.

Eventos hemorrágicos prévios foram mencionados em 4 estudos, cujo percentual variou de 22,2% a 13%. Em apenas dois artigos foi citado algum tipo de cancer, acometendo 33 a 14% dos pacientes.

Anticoagulação

Vinte e cinco artigos, incluindo coortes, séries de casos e relatos de casos, relataram alguma forma de anticoagulação em 43,3% de 385 pacientes antes do diagnóstico de hemorragia cerebral, e desses 167 pacientes, 47,3% utilizaram doses terapêuticas. O uso de antiplaquetários foi realizado em 4% do total de 385 casos.

Apresentações clínicas iniciais

De um total de 125 casos de COVID-19, 73% apresentavam inicialmente sintomas respiratórios antes do evento cerebrovascular, enquanto o restante apresentava sintomas neurológicos precoces. Os sintomas relatados incluem dor de cabeça súbita e intensa, afasia, hemiparesia, convulsões, agitação, rebaixamento do nível de consciência e coma.

O tempo entre os sintomas iniciais e o diagnóstico do evento foi descrito por 12 autores, com um total de 131 casos, resultando em média de 10 dias e variação de 0 a 35 dias. No entanto, 4 autores, com um total de 61 casos, descreveram o tempo entre a admissão do paciente e o diagnóstico do evento, encontrando assim uma média igual a 13 dias e uma variação de 6 a

29 dias. A escala NIHSS foi utilizada em 74 casos desta revisão, com valor médio de 19,7, variando de 5 a 32 pontos, enquanto a escala de Glasgow (GCS) foi utilizada em 90 pacientes, nos quais tiveram média de 7,7 pontos com uma variação entre 2 a 15 pontos.

Eventos intra-hospitalares durante a hospitalização

Houve relatos de outros eventos durante o tempo de internação de 211 pacientes, que se referem a 6 artigos (3 coortes e 3 séries de casos). As complicações apresentadas foram: lesão renal aguda (44%), sepse (30%), lesão miocárdica (14%), infecção do trato urinário (12%), trombose venosa profunda (7%), insuficiência hepática (5%) e tromboembolismo (3%).

Achados laboratoriais

Em coorte e série de casos, os exames laboratoriais mais evidentes e proeminentes foram os indicadores de coagulação e inflamação. O valor do dímero D variou de 231 ng/ml a 117.608 ng/mL. O intervalo da média valores em estudos de coorte e séries de casos foi de 2.800-3.895 ng/mL e 1.220-26.256 ng/mL, respectivamente. A média geral desses estudos é de 4,598 ng/ml.

Além disso, o TTPa apresentou valores médios entre 22,6 e 73,2. O INR apresentou valores entre 1 e 9,0, enquanto a variação da média foi de 1,06-2,25. Os valores de plaquetas apresentaram entre 21 a 480 (K/ UL) com uma faixa de valores médios de 204- 344(K/UL). O fibrinogênio teve valores médios de 342,8 a 838 mg/dl.

Dos marcadores de inflamação relatados nos estudos em questão, destacam-se a PCR e a ferritina. Os valores de PCR variaram de 1,5 a 377,4 mg/ L, com variação média de 5,3-132 mg/L. Os valores de ferritina variaram de 151 a 2138, com variação média de 462,1-1554,3 ng/ml.

Características das hemorragias intracranianas

Dentre todos os estudos incluídos foi encontrada qualquer descrição de características neuro radiológicas de AVCh em 342 (61%) de um total de 561 casos. As apresentações mais frequentes são HIP (50%) e HSA (34%), seguidas de hemorragias focais (17%), hemorragias multifocais (15%), micro hemorragias (12%), hemorragia intraventricular (11%), hemorragias multicompartimentais (10%), Conversão hemorrágica (9%) e HSD (7%). A distribuição das hemorragias apenas das coortes apresenta algumas diferenças: HIP (45%), HSA (27%), Microhemorragias (15%), hemorragias multifocais (14%), Conversão hemorrágica (10%), hemorragias focais (9%), HSD (9%), hemorragias multicompartimentais (8%) e hemorragia intraventricular (7%).

Hemorragia intraparenquimatosa

A HIP foi relatada em 36 artigos, representando 170 pacientes, sendo 66% em localização supratentorial, enquanto 14% em localização infratentorial e o restante em localização não especificada. Além disso, as localizações lobares estavam presentes em 32% em comparação com não lobares em 24 %. Hemorragias supratentoriais foram descritas em 99 casos com locais mais frequentes: Lobar (51%), Cortical (28%), Gânglios da Base (12%) e Talâmica (5%).

O volume de HIP foi medido em 54 pacientes com valor médio de 37,1 cm³ e variação de 0,4 a 125 cm³. Além disso, o valor médio do escore ICH, correspondente a 106 pacientes, é de 2,46 (0-5).

Hemorragias multicompartimentais

Foram identificados 16 estudos que incluíram um total de 35 pacientes, apresentando as combinações sucessivas de localizações de hemorragias : HIP/HSA/Intraventricular(n=11), HIP/HSA (n=10), HIP/HSA/HSD (n = 2), HSD/HSA (n=2) HIP/HSD (n=1). Algumas coortes especificaram características do Hemorragias multicompartimentais, a maioria do sexo masculino (54%) com sintomas respiratórios iniciais (81%) e idade média de 64 anos. Mais da metade (53%) estava em anticoagulação. Incluindo serie e relatos de casos, a média de idade foi de 63 anos (18-89 anos) e 64% eram do sexo masculino com 76% dos pacientes com sintomas respiratórios iniciais. Além disso, 48% faziam uso de anticoagulantes, em doses terapêuticas ou profiláticas.

Hemorragias subaracnóideas e subdurais

De um total de 118 casos de HSA, respectivamente para 34 artigos, a HSA secundária ou indeterminada é a mais prevalente com cerca de 75%, enquanto aneurisma e dissecação arterial representam 18% e 7%, respectivamente. Em seis coortes obteve-se que 86% estavam em anticoagulação, enquanto a maioria apresentava sintomas respiratórios iniciais (62%) e idade média de 62 anos. Após incluir séries de casos e relatos, a média de idade encontrada foi de 54 anos, com 81% de início respiratório e 68% de uso de anticoagulantes.

Apenas 25 pacientes, de 8 artigos, relataram HSD, que foi isolada (n=20) ou associada à hemorragia multicompartimental (n=5). Até 70% eram do sexo masculino e a média de idade foi de 74 anos, enquanto 30% faziam uso de anticoagulantes (n=20)

As principais artérias aneurismáticas são: Artéria cerebelar inferior posterior (10%), Artéria posterior (10%), Artéria coroídea anterior (10%), Artéria comunicante anterior (10%), Artéria cerebral média (5%) e Artéria oftálmica (5 %)). Além disso, as artérias dissecantes são: artéria vertebral (33%), artéria cerebelar inferior posterior (22%), artéria comunicante anterior

(11%), artéria cerebral média (11%), artéria cerebral posterior (11%) e artéria carótida interna (11%).

Conversão hemorrágica

Trinta e dois pacientes foram identificados em dez artigos separados que sofreram uma conversão hemorrágica de qualquer tipo durante uma infecção por COVID-19. O AVC isquêmico foi o principal sítio de hemorragia (n=29), seguido de Trombose Venosa Cerebral(n=3). Além disso, entre os relatos de casos, seis dos oito pacientes apresentaram sintomas respiratórios com início ao diagnóstico entre 0 a 21 dias, enquanto os outros dois tiveram uma apresentação típica de AVC agudo. Apenas um paciente recebeu tratamento cirúrgico e três pacientes tiveram prognóstico ruim com mortalidade ou falência múltipla de órgãos, nenhum deles apresentou TVC.

Intervenções realizadas para Hemorragias Intracranianas

Algum tipo de intervenção direcionada para hemorragia intracraniana foi relatado em um total de 10 coortes com um total de 269 casos. O manejo cirúrgico foi realizado em 29 pacientes (10,7%), sendo 10 com derivação ventricular externa (DVE), 6 com ventriculostomia, 5 com drenagem de hematoma com craniectomia descompressiva, 2 com embolização de aneurisma por enrolamento ou desvio de fluxo, em 2 tiveram monitorização da pressão intracraniana (PIC) e os demais não estavam claros sobre o tipo de abordagem cirúrgica. O manejo exclusivo por medidas de terapia intensiva foi realizado em 45 pacientes (16,7%), porém não foi especificado o uso de medidas específicas para controle da PIC ou hemorragia.

Mortalidade em pacientes com COVID-19 com AVCH

Entre os estudos de coorte, 11 artigos descreveram a taxa de mortalidade, que variou de 0 a 84,6%. A taxa de mortalidade geral nesses estudos foi de 44%, sendo relacionada a um total de 313 pacientes, dentre um total de 114.706 internações por covid- 19. A taxa de mortalidade por eventos hemorrágicos cerebrovasculares em pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 pelo método RT-PCR foi de 0,12%.

Ao incluir estudos de séries de casos e relatos de casos, obteve-se um total de 427 pacientes com uma taxa de mortalidade global igual a 46,3%.

Desfechos após hospitalização

Outros desfechos foram relatados em 10 estudos de coorte, houve descrição de alta hospitalar (não rotineira, para casa ou para reabilitação) em 55,2% de um total de 283 pacientes. Além

disso, os escores de mRS na alta foram relatados de forma variável e incompletos para a maioria dos estudos incluídos. Apenas quatro artigos (4,5,7,8) mencionaram mau prognóstico na alta (mRS >3), em 69,5% de um total de 23 pacientes que foram avaliados na alta com esta escala. Ao incluir estudos de série de casos e relatos de casos, um total de 27 estudos, a alta hospitalar foi relatada em 54,4% de um total de 391 pacientes, enquanto houve um prognóstico ruim (mRS > 3) em 73% de um total de 110 pacientes.

6 DISCUSSÃO

Em geral, os sintomas neurológicos mais comuns descritos em pacientes com COVID-19 são cefaleia, alteração do nível de consciência (ANC), tontura, ageusia e anosmia, enquanto outros sintomas relatados incomuns incluem deficiência visual, DCV, convulsões, neuralgia occipital, ataxia, tremores e tiques. (CHUANG et al., 2021; KEYHANIAN et al., 2021; KVERNLAND et al., 2021; MAO et al., 2020; TAWAKUL et al., 2021) Infecções graves foram mais propensas a apresentar DCV, ANC (KVERNLAND et al., 2021) e estar relacionadas a pacientes hipertensos, mais velhos e com menos sintomas típicos, além de terem maior probabilidade de desenvolver manifestações neurológicas, principalmente DCV aguda. (KEYHANIAN et al., 2021; MAO et al., 2020)

Quando um acidente vascular cerebral apresenta uma infecção por SARS-Cov2 existem alguns aspectos clínicos particulares em comparação com pacientes não infectados. Esta infecção foi responsável por um aumento da taxa de pacientes mais jovens, conversão hemorrágica de AVCi (RAMOS et al., 2021b), escores NIHSS graves, níveis elevados de dímero D (DHAMOON et al., 2021; HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020; RAMOS et al., 2021b), trombocitopenia (DHAMOON et al., 2021; KATZ et al., 2020; RAMOS et al., 2021b), TTPa elevado (DHAMOON et al., 2021), INR elevado e AVC intra-hospitalar. (KATZ et al., 2020)

Considerando apenas o AVCh, os pacientes com COVID-19 são mais jovens, com taxas mais altas de malignidades (QURESHI et al., 2022), níveis elevados de INR, TTPa e fibrinogênio, enquanto há diminuição da frequência de hipertensão (KVERNLAND et al., 2021). Não foram relatadas alterações significativas para outros fatores de risco, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabagismo, cardiopatia isquêmica e fibrilação atrial. (HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020; JOHN et al., 2020; KVERNLAND et al., 2021; QURESHI et al., 2022) Esses pacientes também apresentavam escores NIHSS e AVCh mais graves na admissão. (HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020; KVERNLAND et al., 2021) Embora esses casos apresentem razões NLR medianas mais altas, não houve diferença significativa nas razões NLR quando comparados a nenhum dos grupos controle. (KVERNLAND et al., 2021)

A comparação entre os casos de COVID-19 com e sem AVCh apresentou resultados mais discrepantes. Aqueles com eventos hemorrágicos apresentaram idades mais avançadas e maiores taxas de acidente vascular cerebral prévio, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2,

dislipidemia, insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia isquêmica e tabagismo (QURESHI et al., 2022; SHAHJOUEI et al., 2020), enquanto que menor taxa de fibrilação atrial (MELMED et al., 2021) e trombocitopenia. (SHAHJOUEI et al., 2020) Ao considerar apenas micros sangramentos, o único aumento significativo foi na taxa de ANC antes da RM, na gravidade da TC pulmonar, nos dias de intubação e no tempo de permanência no hospital ou na UTI. (LERSY et al., 2021)

As principais indicações para imagens cerebrais no contexto da infecção por COVID-19 são: ALC/delírio, sinais neurológicos focais e trauma. Os menos comuns incluem cefaleia, convulsões, ataxia, suspeita de neuroinfecção e síncope. (BÜTTNER et al., 2021; JAIN et al., 2020; LANG et al., 2021; MELMED et al., 2021; SAWLANI et al., 2021) Além disso, os pacientes com achados de neuroimagem agudos apresentaram gravidade significativamente maior nos escores de radiografia de tórax e TC e também foram mais propensos a apresentar acidente vascular cerebral isquêmico em comparação com os grupos controle. (LANG et al., 2021; MAHAMMEDI et al., 2021)

Vários artigos incluídos nesta revisão mencionaram o tempo entre a admissão à neuroimagem, cujo valor médio variou de 11 a 29 dias. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi semelhante e com valor médio de 10 dias variação de 0 a 35 dias, sendo que em apenas 11 a 44% das admissões tiveram sinais de AVC como manifestação inicial. Portanto, a maioria dos pacientes apresenta sintomas respiratórios iniciais, o que representa 60-100% das internações, enquanto o restante apresentou sintomas neurológicos como cefaleia, tontura, afasia, hemiparesia, convulsões e diminuição do nível de consciência.

Embora incomum, existe uma grande variedade de achados radiológicos em ressonância magnética cerebral de pacientes com COVID-19. As micro hemorragias, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorragias intracerebrais são as apresentações mais prevalentes. Outros achados ainda menos comuns são: lesão cerebral anóxica hipóxica, encefalite, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), leucoencefalopatia, hemossiderose superficial, síndrome da inflamação perivascular transitória da artéria carótida (TIPIC), síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES), desmielinização tumefativa aguda, hidrocefalia comunicante e pseudotumor cerebral. (BÜTTNER et al., 2021; CHOI; LEE, 2020; CHOWDHARY et al., 2020; JAIN et al., 2020; LANG et al., 2021; MAHAMMEDI et al., 2021; MOGENSEN et al., 2021; SAWLANI et al., 2021)

Em estudos de coorte, o grupo de AVCh teve a maior taxa de mortalidade (JAIN et al., 2020; MOGENSEN et al., 2021), seguido por pacientes com leucoencefalopatia e acidente

vascular cerebral isquêmico. Por outro lado, pacientes com apenas micro- hemorragias ou encefalite como achados de neuroimagem apresentaram menores taxas de mortalidade. (MOGENSEN et al., 2021) Pacientes em UTI tiveram incidências significativamente maiores de micro-hemorragias cerebrais e encefalite/encefalopatia. (CHOI; LEE, 2020)

Os pacientes com COVID-19 também correm maior risco de conversão hemorrágica de seu acidente vascular cerebral, o que aumenta a taxa de mortalidade. (RAMOS et al., 2021b; SIEGLER et al., 2021) No entanto, as hemorragias multicompartimentais representam o subtipo de AVCh com maior taxa de mortalidade, seguido pelas apresentações de hemorragia multifocal, enquanto o hematoma subdural apresentou a menor taxa de mortalidade. (ALTSCHUL et al., 2020)

Considerando pacientes sem COVID-19, as hemorragias lobares são frequentemente associadas a alterações estruturais como angiopatia amilóide cerebral, malformações arteriovenosas ou tumores cerebrais. (DE OLIVEIRA MANOEL et al., 2016) Os fatores de risco independentes associados foram anticoagulação, história prévia de acidente vascular cerebral isquêmico e genótipo APOE e2 ou e4, que teve associação específica com AVCh lobar. (MARTINI et al., 2012)

A hipertensão é o principal risco atribuível de AVCh não lobar, seguido por história prévia de acidente vascular cerebral isquêmico e anticoagulação. Curiosamente, a hipercolesterolemia foi menos frequente nos casos de AVCh não lobar. (MARTINI et al., 2012) As localizações mais comuns da AVCh hipertensiva são os gânglios da base (núcleo caudado e putâmen), tálamo, cerebelo, mesencéfalo e ponte. (DE OLIVEIRA MANOEL et al., 2016; MARTINI et al., 2012)

Nossa revisão encontrou predominância de hipertensão sobre diabetes, dislipidemia e outras comorbidades. Apesar disso, encontramos uma proporção distinta de HIP, sendo que a maioria dos pacientes apresentou localização Lobar (32%) em comparação com não-lobar (24% casos). Uma possível explicação pode estar relacionada às descobertas recentes de que o alelo APOE e4e4 aumenta os riscos de infecção grave por COVID-19, independentemente de demência, hipertensão e diabetes tipo 2 preexistentes. (KUO et al., 2020; KURKI et al., 2021) Portadores de APOE e4 também apresentam maior suscetibilidade ao SARS-CoV -2 infecção com indicadores séricos mais elevados de inflamação. (ZHANG et al., 2022)

Em relação às taxas de mortalidade, relatou-se um aumento expressivo mortalidade hospitalar por AVC em alguns estudos (DOUIRI et al., 2021; JAIN et al., 2020; KATZ et al., 2020; LIBRUDER et al., 2021; TONG et al., 2021), enquanto que outros estudos também encontraram um aumento mais expressivo para AVCh (ALTSCHUL et al., 2020;

KVERNLAND et al., 2021; MELMED et al., 2021; RAMOS et al., 2021a; SIEGLER et al., 2021). Associado a isso, houve resultados contraditórios sobre o impacto da pandemia por COVID-19 na proporção de AVC moderado a grave (escala NIHSS > 5), alguns estudos relataram um aumento (ERDUR et al., 2021; TONG et al., 2021; WU et al., 2020), enquanto outros não encontraram uma mudança significativa. (DIEGOLI et al., 2020; LIBRUDER et al., 2021; SEDOVA et al., 2022)

Algumas grandes meta-análises com mais de 60.000 pacientes relataram uma incidência de DCV entre o grupo de admissões positivas para SARS Cov2, variando de 1,2 a 1,4% para DCV geral (KATSANOS et al., 2021; NANNONI et al., 2021; SYAHRUL et al., 2021) e 0,2-0,3% para AVCh (KATSANOS et al., 2021; SYAHRUL et al., 2021). Além disso, a DCV nesses pacientes foi associada a doenças infecciosas mais graves e a um aumento de aproximadamente 5 vezes na mortalidade (KATSANOS et al., 2021; NANNONI et al., 2021), enquanto uma infecção grave aumentou o risco de DCV e AVCh em aproximadamente 3 e 7 vezes, respectivamente. As taxas de mortalidade relatadas para AVCh e AVCi foram 44,7% e 36,2%-38%, respectivamente. (SYAHRUL et al., 2021; TAN et al., 2020)

Apesar dessas metanálises não incluírem apenas casos confirmados por RT-PCR, os resultados de duas outras metanálises, que selecionaram apenas pacientes confirmados por esse método, mostraram taxas de incidência ligeiramente diferentes para DCV (1,5%) e AVCh (0,15-0,7%). (CAGNAZZO et al., 2021; CHERUIYOT et al., 2021) Em relação às taxas de mortalidades, foram mais elevadas em pacientes com AVCh (48,6%) (CHERUIYOT et al., 2021), porém teve uma taxa menor para AVCi (22,8%). (CAGNAZZO et al., 2021)

Nesta revisão, utilizando dados de 22 coortes com um total de 168.703 casos, encontramos uma incidência de AVCH de 0,26%, compatível com os estudos citados. A taxa de mortalidade foi de 44% e a mortalidade calculada com dados de 11 coortes e 114.706 casos.

No entanto, em um estudo observacional de pacientes com mais de 80 anos, observou-se que o início do AVC não aumentou o risco de morte, e aqueles que sobreviveram à COVID-19 e a um AVC agudo tiveram resultados semelhantes aos sem essa complicação. Tabagismo ativo, história prévia de AVC e IMC baixo foram identificados como fatores de risco significativos para complicações cerebrovasculares nessa faixa etária. (MENDES et al., 2021) Entre os nossos casos originais relatados, ambos os pacientes com idade superior a 70 anos tiveram bom prognóstico, incluindo recuperação funcional completa após o evento.

Estudos de coorte mostraram dados conflitantes sobre o risco de AVCh durante o uso de anticoagulação terapêutica entre pacientes com e sem COVID-19. Alguns estudos não

mostram aumento do risco de sangramento ou mortalidade (HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020; QURESHI et al., 2022; RAMOS et al., 2021b) ,enquanto outros estudos mostram um aumento de 2 a 7 vezes no risco de eventos (KVERNLAND et al., 2021; MELMED et al., 2021) e mortalidade em 13 vezes. (KVERNLAND et al., 2021)

Nesta revisão, o uso de anticoagulação foi relatado em 43,3% dos 385 pacientes antes do diagnóstico de AVCH, destes 161 pacientes, 47,3% utilizaram doses terapêuticas. Outros estudos de coorte relataram o uso de anticoagulantes em 16-100% desses pacientes. A principal indicação foi para a hipercoagulabilidade de pacientes com COVID-19, expressa por altos níveis de D-dímero. De todos os artigos de coortes e séries de casos incluídos, alterações no dímero D foram observadas em 13 estudos, que variaram de 231 ng/ml a 117.608 ng/ ml . O valor médio de 10 estudos foi de aproximadamente 2.912 ng/ml.

6 CONCLUSÃO

Apesar da associação incomum, a combinação dessas doenças está relacionada com altas taxas de mortalidade e morbidade, bem como apresentações clínicas-radiológicas mais severas. Mais estudos são necessários para oferecer evidências robustas sobre a fisiopatologia exata por trás da ocorrência de hemorragias intracranianas após infecção por COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ABDULAZIM, A. et al. Negative Impact of the COVID-19 Pandemic on Admissions for Intracranial Hemorrhage. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 18 set. 2020.
- ALTSCHUL, D. J. et al. Hemorrhagic presentations of COVID-19: Risk factors for mortality. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 198, 1 nov. 2020.
- BAIG, A. M. et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 995–998, 2020.
- BALESTRINO, M. et al. Request of hospital care dropped for TIA but remained stable for stroke during COVID-19 pandemic at a large Italian university hospital. **Internal and Emergency Medicine**, v. 16, n. 3, p. 735–739, 1 abr. 2021.
- BALUCANI, C. et al. Exploring the Collateral Damage of the COVID-19 Pandemic on Stroke Care: A Statewide Analysis. **Stroke**, p. 1822–1825, 2021.
- BÜTTNER, L. et al. Neuroimaging Findings in Conjunction with Severe COVID-19. **RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren**, v. 193, n. 7, p. 822–829, 1 jul. 2021.
- CAGNAZZO, F. et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 8, p. 2656–2665, 2021.
- CAMACHO, E. et al. The role of age in intracerebral hemorrhages. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 12, p. 1867–1870, 2015.
- CHERUIYOT, I. et al. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 1, p. 25–33, 2021.
- CHOI, Y.; LEE, M. K. Neuroimaging findings of brain MRI and CT in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Radiology**, v. 133, 1 dez. 2020.
- CHOWDHARY, A. et al. **Relevance and clinical significance of magnetic resonance imaging of neurological manifestations in covid-19: A systematic review of case reports and case series.** **Brain Sciences** MDPI AG, , 1 dez. 2020.
- CHUANG, D. T. et al. Neurological manifestations as primary presentation of COVID-19 in hospitalized patients. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 143, n. 5, p. 569–574, 1 maio 2021.
- DAKAY, K. et al. Cerebral Herniation Secondary to Stroke-Associated Hemorrhagic Transformation, Fulminant Cerebral Edema in Setting of COVID-19 Associated ARDS and

- Active Malignancy. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 12, p. 105397, 2020.
- DE OLIVEIRA MANOEL, A. L. et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: A contemporary review. **Critical Care**, v. 20, n. 1, 18 set. 2016.
- DESHOTELS, M. R. et al. Angiotensin II Mediates Angiotensin Converting Enzyme Type 2 Internalization and Degradation Through an Angiotensin II Type I Receptor-Dependent Mechanism. **Hypertension**, v. 64, n. 6, p. 1368–1375, 2014.
- DHAMOON, M. S. et al. Acute Cerebrovascular Events with COVID-19 Infection. **Stroke**, p. 48–56, 2021.
- DIAS, D. A. et al. Hemorrhagic PRES: an unusual neurologic manifestation in two COVID-19 patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, n. 11, p. 739–740, 2020.
- DIEGOLI, H. et al. Decrease in Hospital Admissions for Transient Ischemic Attack, Mild, and Moderate Stroke During the COVID-19 Era. **Stroke**, v. 51, n. 8, p. 2315–2321, 2020.
- DIVANI, A. A. et al. Blood Pressure Variability Predicts Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **Stroke**, v. 50, n. 8, p. 2023–2029, 2019.
- DOUIRI, A. et al. Stroke Care in the United Kingdom during the COVID-19 Pandemic. **Stroke**, p. 2125–2133, 2021.
- ERDUR, H. et al. Stroke Admissions, Stroke Severity, and Treatment Rates in Urban and Rural Areas During the COVID-19 Pandemic. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 2021.
- FRANCESCHI, A. M. et al. Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection. **American Journal of Neuroradiology**, v. 41, n. 7, p. 1173–1176, 2020.
- GHOREISHI, A. et al. Stroke Care Trends During COVID-19 Pandemic in Zanjan Province, Iran. From the CASCADE Initiative: Statistical Analysis Plan and Preliminary Results. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 12, 1 dez. 2020.
- GONÇALVES, B.; RIGHY, C.; KURTZ, P. Thrombotic and Hemorrhagic Neurological Complications in Critically Ill COVID-19 Patients. **Neurocritical Care**, v. 33, n. 2, p. 587–590, 2020.
- HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, F. et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. **Brain : a journal of neurology**, v. 143, n. 10, p. 3089–3103, 2020.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020.

- JAIN, R. et al. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 414, 15 jul. 2020.
- JOHN, S. 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. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 199, 1 dez. 2020.
- KATSANOS, A. H. et al. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. **Annals of Neurology**, v. 89, n. 2, p. 380–388, 1 fev. 2021.
- KATZ, J. M. et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19. **Stroke**, v. 51, n. 9, p. e227–e231, 2020.
- KEYHANIAN, K. et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 350, p. 577436, 2021.
- KLINGENSTEIN, M. et al. Evidence of SARS-CoV2 Entry Protein ACE2 in the Human Nose and Olfactory Bulb. **Cells Tissues Organs**, v. 209, n. 4–6, p. 155–164, 2020.
- KUMAR, D. et al. Neurological Manifestation of SARS-CoV-2 Induced Inflammation and Possible Therapeutic Strategies Against COVID-19. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 7, p. 3417–3434, 2021.
- KUO, C. L. et al. **APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK biobank community cohort.** **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**Oxford University Press, , 1 nov. 2020.
- KUO, W. et al. Expert-level detection of acute intracranial hemorrhage on head computed tomography using deep learning. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 45, p. 22737–22745, 5 nov. 2019.
- KURKI, S. N. et al. APOE ε4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: a Finnish biobank, autopsy and clinical study. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2021.
- KVERNLAND, A. et al. Anticoagulation use and Hemorrhagic Stroke in SARS-CoV-2 Patients Treated at a New York Healthcare System. **Neurocritical Care**, v. 34, n. 3, p. 748–759, 1 jun. 2021.
- LANG, M. et al. Severity of chest imaging is correlated with risk of acute neuroimaging findings among patients with COVID-19. **American Journal of Neuroradiology**, v. 42, n. 5, p. 831–837, 1 maio 2021.
- LATTANZI, S. et al. **Matrix Metalloproteinases in Acute Intracerebral Hemorrhage.** **Neurotherapeutics**Springer, , 1 abr. 2020.

- LERSY, F. et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 8, p. 2676–2684, 1 ago. 2021.
- LIBRUDER, C. et al. Reduction in Acute Stroke Admissions during the COVID-19 Pandemic: Data from a National Stroke Registry. **Neuroepidemiology**, v. 55, n. 5, p. 354–360, 1 set. 2021.
- MAHAMMEDI, A. et al. Brain and lung imaging correlation in patients with COVID-19: Could the severity of lung disease reflect the prevalence of acute abnormalities on neuroimaging? A global multicenter observational study. **American Journal of Neuroradiology**, v. 42, n. 6, p. 1008–1016, 1 jun. 2021.
- MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683, 2020.
- MARTINI, S. R. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. **Neurology**, v. 79, n. 23, p. 2275–2282, 4 dez. 2012.
- MEHTA, P. et al. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet**Lancet Publishing Group, , 28 mar. 2020.
- MELMED, K. R. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 51, n. 4, p. 953–960, 1 maio 2021.
- MENDES, A. et al. Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19. **BMC Geriatrics**, v. 21, n. 1, p. 52, 2021.
- MISHRA, S. et al. Intracranial Hemorrhage in COVID-19 Patients. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 4, 1 abr. 2021.
- MOGENSEN, M. A. et al. **Special report of the RSNA COVID-19 task force: systematic review of outcomes associated with COVID-19 neuroimaging findings in hospitalized patients****Br J Radiol**. [s.l: s.n.].
- MONTALVAN, V. et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 194, p. 105921, 2020.
- NAIDECH, A. M. **Intracranial hemorrhage. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 1 nov. 2011.
- NANNONI, S. et al. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Stroke**, v. 16, n. 2, p. 137–149, 2021.
- NOGUEIRA, R. G. et al. Global impact of COVID-19 on stroke care. **International Journal of Stroke**, v. 16, n. 5, p. 573–584, 2021.

- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- PAL, R.; BHANSALI, A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 162, p. 108132, 2020.
- PANIZ-MONDOLFI, A. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 699–702, 2020.
- PEDERSEN, S. F.; HO, Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 5, p. 2202–2205, 2020.
- PERRIN, P. et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 1, p. 248–258, 2021.
- PRINCIOTTA CARIDDI, L. et al. **Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient**. **Journal of Neurology** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 nov. 2020.
- QURESHI, A. I. et al. Intracerebral Hemorrhage and Coronavirus Disease 2019 in a Cohort of 282,718 Hospitalized Patients. **Neurocritical Care**, v. 36, n. 1, p. 259–265, 1 fev. 2022.
- RAMOS, A. D. et al. Characterization of Hemorrhagic and Ischemic Stroke in a Diverse Cohort of COVID-19 Patients. **The Neurohospitalist**, v. 11, n. 4, p. 295–302, out. 2021a.
- RAMOS, A. D. et al. Characterization of Hemorrhagic and Ischemic Stroke in a Diverse Cohort of COVID-19 Patients. **Neurohospitalist**, v. 11, n. 4, p. 295–302, 1 out. 2021b.
- SACCO, S. et al. Reduced Admissions for Cerebrovascular Events during COVID-19 Outbreak in Italy. **Stroke**, p. 3746–3750, 2020.
- SAWLANI, V. et al. COVID-19-related intracranial imaging findings: a large single-centre experience. **Clinical Radiology**, v. 76, n. 2, p. 108–116, fev. 2021.
- SEDOVA, P. et al. Treat covid-19, but not only covid-19: Stroke matters as well. **Cerebrovascular Diseases**, v. 51, n. 1, p. 52–59, 1 fev. 2022.
- SHAHJOUEI, S. et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. **EBioMedicine**, v. 59, 1 set. 2020.
- SIEGLER, J. E. et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. **International Journal of Stroke**, v. 16, n. 4, p. 437–447, 1 jun. 2021.

- SOLTANI ZANGBAR, H.; GORJI, A.; GHADIRI, T. A Review on the Neurological Manifestations of COVID-19 Infection: a Mechanistic View. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 2, p. 536–549, 2021.
- SUN, B.-W. et al. A Clinical Analysis of Extrapulmonary Complications in Novel Coronavirus Pneumonia Patients. **International Journal of General Medicine**, v. Volume 14, p. 381–385, 2021.
- SWEID, A. et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. **International Journal of Stroke**, v. 15, n. 7, p. 733–742, 2020.
- SYAHRUL, S. et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. **F1000Research**, v. 10, p. 34, 2021.
- TAN, Y. K. et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, n. 3, p. 587–595, 1 out. 2020.
- TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844–847, 2020.
- TAWAKUL, A. A. et al. Neurological Symptoms and Complications of COVID-19 Among Patients in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia. **Cureus**, 2 nov. 2021.
- TERPOS, E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 7, p. 834–847, 2020.
- THAKUR, V. et al. Multi-Organ Involvement in COVID-19: Beyond Pulmonary Manifestations. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 3, p. 446, 2021.
- TONG, X. et al. COVID-19 Pandemic and Quality of Care and Outcomes of Acute Stroke Hospitalizations: the Paul Coverdell National Acute Stroke Program. **Preventing Chronic Disease**, v. 18, p. 1–11, 2021.
- UNIVERSIDADE DE JOHNS HOPKINS. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE)**. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 20 mar. 2022.
- VALDERRAMA, E. V. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 51, n. 7, 2020.
- WANG, H. et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. **Aging**, v. 12, n. 11, p. 10022–10034, 2020a.
- WANG, H.-Y. et al. Potential neurological symptoms of COVID-19. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 13, p. 175628642091783–175628642091783, 2020b.

WANG, Z. et al. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 2020c.

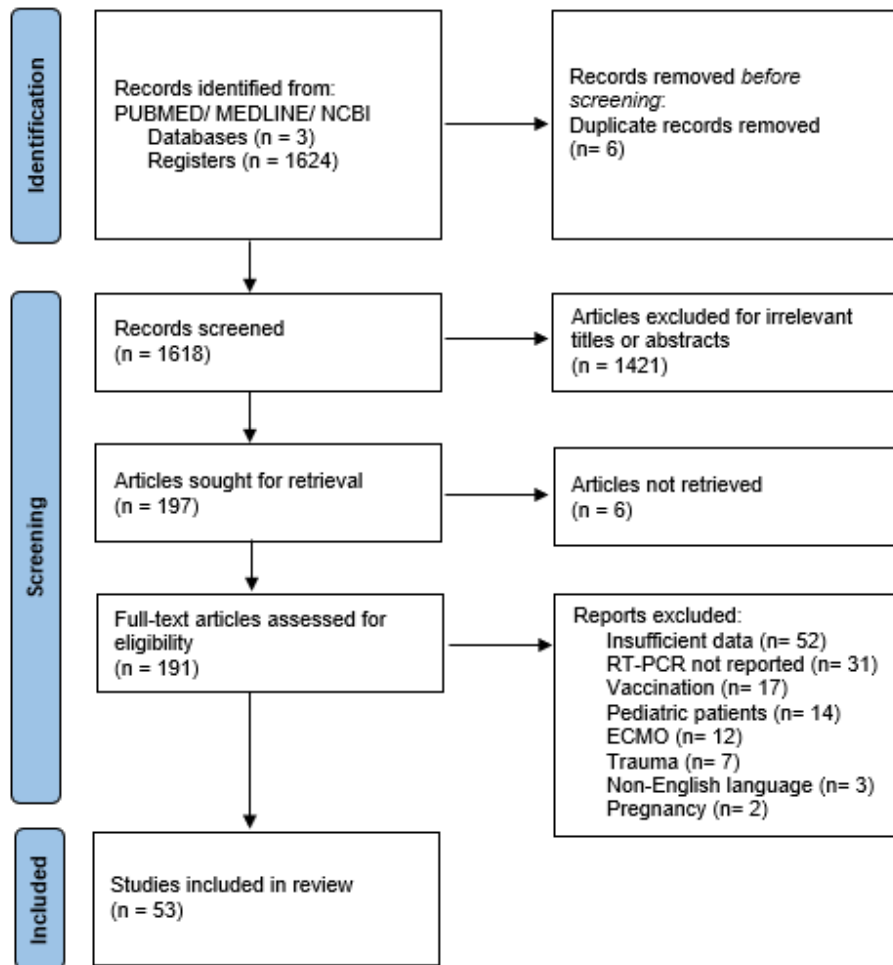
WU, Y. et al. Reductions in Hospital Admissions and Delays in Acute Stroke Care During the Pandemic of COVID-19. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 5 nov. 2020.

ZHANG, F. et al. Predictive ability of admission neutrophil to lymphocyte ratio on short-term outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. **Medicine (United States)**, v. 98, n. 25, 1 jun. 2019.

ZHANG, H. et al. APOE interacts with ACE2 inhibiting SARS-CoV-2 cellular entry and inflammation in COVID-19 patients. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 261, 1 dez. 2022.

ANEXOS

Supplementary Figure 01: PRISMA flow diagram demonstrating flow of studies through the review



Supplementary Table 01: Quality assessment of included studies with the Newcastle–Ottawa Scale.

	Selection	Comparability	Outcome	Overall score
Siegler 2021	***	**	***	8/9
Shahjouei 2020	****	*	***	8/9
Rothstein 2020	***		***	6/9
Migdady 2021	***		***	6/9
Pavlov 2020	***		***	6/9

Qureshi 2022	****	**	***	9/9
John 2020	****	**	***	9/9
Hernández- Fernández 2020	****	**	***	9/9
Lersy 2021	****	*	***	9/9
Kvernland 2021	****	**	***	9/9
Altschul 2020	***	**	***	8/9
Katz 2020	****	**	***	9/9
Melmed 2021	***	**	***	8/9
Ramos 2021	****	**	***	9/9
Requena 2020	***	*	***	7/9
Tawakul 2021	***	*	***	7/9
Sawlani 2021	***	*	***	7/9
Salahuddin 2020	***	*	***	7/9
Dhamoon 2021	****	**	***	9/9
Jain 2020	****	*	***	8/9
Chuang 2021	***	*	***	7/9
Al-Mufti 2021	***		***	6/9
Overall Score	76/ 88	28/44	66/66	171/ 198
