

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NA PANDEMIA POR COVID-19

Mariana de Souza Godoy *
Fernanda de Oliveira Yamane **

RESUMO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2), pertencente à família Coronaviridae e com semelhança genética ao SARS-CoV-1, é caracterizado como um grave problema de saúde pública, atualmente oferecendo riscos para todas as idades pois, além de afetar o sistema respiratório, também é capaz de acometer outros órgãos e sistemas podendo acarretar na ocorrência de outras patologias, como o Acidente Vascular Cerebral (AVC). Desta forma, o presente estudo teve como objetivo analisar a relação entre o COVID-19 e o AVC. Para isto, foi realizada uma pesquisa no banco de dados eletrônicos MedLine no período de agosto a novembro de 2020. Durante estes quatro meses de pesquisas, foi determinado que ainda são necessários mais estudos para efetivamente confirmar que o AVC é de fato uma complicação decorrente do COVID-19. Diante deste quadro, estes resultados poderão incentivar mais pesquisadores a realizarem mais estudos à respeito da correlação entre estas duas patologias, pois, apesar de constarem muitos estudos, ainda restam lacunas a serem preenchidas, dentre elas o tratamento, letalidade, e incapacidades dos infectados.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. COVID-19.

INTRODUÇÃO

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica referente à associação entre o Acidente Vascular Cerebral e o COVID-19, atualmente, essa associação é um problema de saúde pública que deve ser investigada. Embora as manifestações neurológicas do COVID-19 ainda não estejam totalmente definidas, é altamente provável

* Aluna de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG. E-mail: marianaagodoy6@gmail.com

** Professora orientadora do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG. E-mail: fernanda.yamane@unis.edu.br

que alguns desses indivíduos apresentem sequelas pós-COVID, impactando ainda mais o sistema de saúde pública fragilizado em decorrência da pandemia, bem como ainda não se sabe como será a abordagem dessa população após a pandemia e o impacto para a saúde pública, tornando as pesquisas sobre esse tema muito importantes para o desenvolvimento de estratégias que podem auxiliar no manejo dessa população pós-COVID.

1 SARS-COV-2: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MORFOLOGIA

No dia 31 de dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, localizada na China, apresentou um surto de pneumonia, que inicialmente estava correlacionado a um mercado de frutos do mar e animais vivos (BOGOCH et al., 2020). Em seguida, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada com a hipótese desse surto ter sido ocasionado por uma nova cepa do coronavírus (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

Após uma semana, as autoridades chinesas afirmaram se tratar de um novo tipo do vírus, recebendo o nome de SARS-CoV-2. Assim, em 30 de janeiro, a OMS emitiu um alerta de emergência de saúde pública de importância internacional por causa da velocidade com a qual se disseminava entre os continentes, e, em 11 de março, a situação é classificada oficialmente como uma pandemia, embora já se apresentasse em quase todos os continentes em fevereiro (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Estimativas realizadas determinaram que a cada 2,4 dias o número de infectados é dobrado desde o início da infecção e que uma única pessoa infectada tem a capacidade de atingir cerca de quatro a seis pessoas (KORALNIK; TYLER, 2020).

Durante os seis primeiros meses em âmbito mundial, a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) contaminou seis milhões de pessoas e 350 mil vieram a óbito (KORALNIK; TYLER, 2020). Os Estados Unidos (EUA) apresentavam o maior número de casos (1.443.397), em seguida Rússia (262.843), Reino Unido (236.711) e Brasil (233.142). Contudo, pode-se observar que os casos da doença no Brasil vêm aumentando consideravelmente em comparação com os demais países (CAVALCANTE et al., 2020).

No Brasil, o primeiro indivíduo a testar positivo para COVID-19 foi no dia 26 de fevereiro de 2020. Cinco dias após o primeiro caso, o segundo brasileiro com teste positivo foi confirmado, e após 11 dias já haviam 25 novos casos (MACEDO; ORNELLAS; BOMFIM, 2020).

O primeiro óbito por esta patologia no Brasil ocorreu no dia 17 de março (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), e desde então, a doença se alastrou rapidamente, em menos de dois meses após o primeiro óbito, mais de nove mil mortes foram registradas. Os óbitos em questão são referentes a pacientes que tiveram o diagnóstico confirmado por resultado do teste de PCR (*polymerase chain reaction*), que tem como função detectar o material genético do COVID-19. Diante deste quadro, fica evidente que este número é apenas uma pequena parte da realidade, pois o PCR está sendo solicitado somente para pacientes internados com suspeita da doença, e, em alguns estados, como exame *post-mortem* (FRANÇA et al., 2020).

O coronavírus é classificado como um vírus zoonótico pertencente à família Coronaviridae (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), tendo como material genético primário o RNA (SHEREEN et al., 2020), proteína *spike* (S), membrana (M), envelope (E) e proteínas do nucleocapsídeo (N), que são todas codificadas na extremidade 3' do vírus (FEEHR; PERLMAN, 2015). Trata-se de uma família de vírus que cursam com infecções respiratórias, os quais foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos em 1965, por exibirem projeções de peptômero de pico medindo 20nm de comprimento que são responsáveis pelo tropismo do vírus e a aparência “em forma de coroa” (LU et al., 2020).

O agente causador da doença foi nomeado como SARS-CoV-2 devido às suas semelhanças genéticas com o vírus SARS-CoV-1, responsável por uma epidemia de síndrome respiratória aguda grave 20 anos atrás (BERGER et al., 2020).

Os tipos de coronavírus conhecidos até o momento são: alfa coronavírus HCoV-NL63, alfa coronavírus HCoV-229E, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS), MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS) e SARS-CoV-2, que provoca a doença conhecida como COVID-19 (LU et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em relação a outros vírus de RNA positivo, o coronavírus tem um genoma excepcionalmente grande e emprega uma estratégia de expressão genômica complexa (WILDE et al., 2018).

1.1 Mecanismo de ação

O ciclo de vida da interação vírus-hospedeiro consiste em cinco etapas: fixação, penetração, biossíntese, maturação e liberação. Quando o vírus se liga aos receptores presentes no hospedeiro, ele entra na célula do hospedeiro através de endocitose ou fusão de membrana, liberando conteúdo viral para dentro das células hospedeiras. Em seguida, o RNA viral entra no núcleo, começando assim o processo de replicação. Após isso, começa o processo de biossíntese, que é quando o RNA viral é utilizado para sintetizar proteínas virais. E, por fim, novas partículas virais são formadas e liberadas (YUKI et al., 2020).

O SARS-CoV-2 entra nas células do epitélio respiratório através de uma ligação à enzima conversora de angiotensina (ACE2) (DHOCHAK et al., 2020) com a proteína *spike*, que se trata de uma proteína de fusão trimérica (FEEHR; PERLMAN, 2015). A entrada celular é facilitada pela clivagem proteolítica da ACE2 pela serina protease-2 transmembrana (HOFFMAN et al., 2020).

A afinidade do SARS-CoV-2 pela ACE2 é aproximadamente de 10 a 20 vezes maior do que o SARS-CoV-1, o que talvez poderia justificar o maior grau de virulência do SARS-CoV-2 (WRAPP et al., 2020).

A enzima conversora de angiotensina foi identificada como um receptor funcional para o SARS-CoV (LI et al., 2003). Contudo, se o SARS-CoV-2 se liga ou não a um alvo adicional, são necessárias investigações mais profundas a respeito (YUKI et al., 2020).

1.2 Transmissão

A infecção pelo novo coronavírus apresenta um espectro clínico muito amplo, podendo variar de um simples resfriado até uma pneumonia grave. Sinais extrapulmonares também podem caracterizar o COVID-19 (MAO et al., 2020). Os principais sintomas são: febre, tosse, fadiga, cefaleia, hemoptise e dispneia. Nos casos mais críticos os pacientes podem apresentar pneumonia, síndrome de desconforto respiratório agudo, problemas cardíacos agudos e falência múltipla dos órgãos (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020).

Os pacientes sintomáticos apresentam opacidades bilaterais em exame tomográfico computadorizado do tórax. Raramente os infectados manifestam sintomas proeminentes do trato respiratório superior, indicando que as vias respiratórias inferiores

são os principais alvos da infecção (LI; HASHIKAWA, 2020). Contudo, hoje compreende-se que o coronavírus não está inteiramente restrito ao sistema respiratório, podendo afetar vários órgãos e sistemas (KORALNIK; TYLER, 2020), como por exemplo a sua capacidade neuroinvasiva e neutrotópica de se espalhar para todo o sistema nervoso central (SNC) (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020).

De acordo com a Comissão Nacional de Saúde da China, o COVID-19 é transmitido através de gotículas respiratórias, contato e fômites, transmissão zoonótica, nosocomial, fecal-oral e até mesmo a transmissão por aerossóis é altamente possível (WANG et al., 2020).

Estudos recentes identificaram a presença de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 em material fecal de pacientes contaminados, e a análise celular revelou o sistema gastrointestinal como uma rota potencial para a infecção do vírus. Portanto, centros de endoscopia podem se tornar locais de alto risco, como eventual disseminador da infecção (JIN et al., 2020).

Após o contato inicial com a partícula viral, o agente patogênico passa por um período médio de incubação de cerca de seis a sete dias, até o surgimento dos primeiros sintomas (WANG et al., 2020). Neste espaço de tempo, a transmissão do vírus pode ocorrer sem nenhuma percepção. De 80% a 85% dos casos são leves, na maioria das vezes ocorrendo em crianças e jovens, tendo como medida profilática apenas a permanência em isolamento domiciliar (SOUSA et al., 2020). Contudo, 15% necessitam de internação, sendo a maioria idosos e indivíduos que possuem doença crônica (WANG et al., 2020).

1.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico da doença, uma coleta de materiais respiratórios (aspiração de vias aéreas ou indução de escarro) é realizada. A identificação do vírus é feita através das técnicas de reação da cadeia em polimerase (PCR) em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Recomenda-se a coleta de aspirado de nasofaringe ou *swab* combinado, ou também amostra de secreção respiratória inferior (escarro ou lavado traqueal ou lavado broncoalveolar). Para confirmar a doença é preciso realizar exames de biologia molecular que detecte o RNA viral (ZHAI et al., 2020).

1.4 Tratamento

Atualmente, não existe vacina ou regime específico de medicamentos antivirais utilizados para tratar pacientes em estado crítico em decorrência do COVID-19. O manuseio dos pacientes concentra-se principalmente na oxigenação, ventilação e manejo de fluidos. O tratamento combinado de corticosteroides sistêmicos de baixa dosagem e a inalação por atomização de interferon têm sido estimulados como parte do manejo crítico do COVID-19 (LIU et al., 2020).

A imunização passiva tem sido usada com sucesso para tratar doenças infecciosas. Uma meta-análise demonstrou redução significativa na mortalidade e carga viral em estudos usando plasma convalescente para o tratamento de infecções respiratórias agudas graves, incluindo as que são causadas por coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV) (MAIR-JENKINS et al., 2015). Assim, 80 pacientes com SARS foram tratados com plasma convalescente durante o último grande surto, um resultado consideravelmente bom foi obtido com a transfusão, e nenhum efeito adverso foi observado (CUNNINGHAM et al., 2020).

De acordo com o China National Biotech Group Co, dez pacientes que estavam gravemente doentes demonstraram melhora na oxigenação e redução da inflamação e da carga viral após receber terapia com imunoglobulina. Diante deste quadro, os anticorpos específicos de alto título podem ser capazes de se ligar ao SARS-CoV-2 e neutralizar as partículas virais, bloquear o acesso às células não infectadas e ativar mecanismos efetores potentes (como por exemplo a ativação do sistema complemento e a fagocitose) (CUNNINGHAM et al., 2020).

1.5 SARS-CoV-2 e o Acidente Vascular Cerebral

O curso clínico do COVID-19 é mais grave em indivíduos idosos com comorbidades como: hipertensão, diabetes, doenças cardíacas e obesidade. Tais doenças são fatores de risco do Acidente Vascular Cerebral (AVC), potencializando assim o risco desta doença na infecção pelo novo coronavírus (MAO et al., 2020). Contudo, a relação entre o COVID-19 e a incidência de AVC ainda está mal definida. Sabe-se que vários mecanismos associados ao COVID-19 podem favorecer os episódios de Acidente Vascular Cerebral, mas ainda não foi comprovado que aumentam o risco (HESS et al., 2020).

O Acidente Vascular Cerebral do tipo isquêmico ocorre pela falta de circulação sanguínea no cérebro, que conseqüentemente resulta em sinais clínicos de disfunção neurológica focal que ocasionam em déficits motores e não motores que prejudicam a qualidade de vida (QV) do indivíduo (MAZZOLA et al., 2007). O AVC trata-se de um importante problema de saúde pois é a terceira causa de morte mundial (POLESE et al., 2008) sendo a principal causa de morte no Brasil e incapacidades permanentes no adulto com repercussão nas atividades laborais, sociais e familiares (LESSA, 1999).

Um dos primeiros estudos publicados foi sobre 99 pacientes admitidos nos primeiros 20 dias do mês de janeiro de 2020 na cidade de Wuhan e, foi concluído que 40% dos pacientes com COVID-19 já tinham doença cardiovascular ou cerebrovascular (CHEN et al., 2020).

Desde quando o surto da doença começou na China, uma série de casos de COVID-19 até o momento está limitada à estudos da população chinesa (MAO et al., 2020). Dentre eles, apenas os quatro primeiros analisaram as complicações ou as causas de morte e, entre esses quatro, apenas um analisou as manifestações neurológicas. O estudo em questão analisa 214 pacientes infectados no período de janeiro a fevereiro de 2020, onde 36,4% dos indivíduos tiveram uma das seguintes manifestações neurológicas: tontura, dor de cabeça, diminuição do nível de vigiância, AVC, ataxia, crises epiléticas, anosmia, deficiência visual, dor neuropática e dano muscular (TREJO-GABRIEL-GALÁN, 2020).

Universalmente, houve 2,8% de casos de AVC, contudo, entre os pacientes com infecção respiratória grave, 5,7% sofreram um Acidente Vascular Cerebral. Embora a mediana desde o início dos sintomas respiratórios até a ocorrência desta enfermidade tenha sido de 10 dias, a maioria dos AVC manifestaram-se entre o primeiro e o segundo dia após a ocorrência da doença (TREJO-GABRIEL-GALÁN, 2020). Pacientes com grave prejuízo neurológico frequentemente mostram níveis elevados de dímero-D, redução severa de plaquetas (WANG et al., 2020) e maior imunossupressão pelo vírus refletida por linfopenia (TREJO-GABRIEL-GALÁN, 2020).

A hipercoagulabilidade associada ao COVID-19, tratando-se possivelmente de uma coagulopatia induzida por sepse, pode predispor o Acidente Vascular Cerebral. O SARS-CoV-2 liga-se a uma enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que está presente nas células endoteliais e musculares lisas do cérebro. A ACE2 é uma parte fundamental do sistema renina angiotensina (SRA) e um contrapeso para a enzima conversora de angiotensina 1 e angiotensina 2, esta última trata-se de uma enzima pró-

inflamatória, vasoconstritora e promove dano aos órgãos. A redução da ACE2 pelo SARS-CoV-2 pode inclinar a balança a favor da relação ACE1-ACE2, sendo prejudicial e promovendo lesão do tecido, podendo assim citar o AVC (HESS et al., 2020).

Existem vários processos fisiopatológicos que podem ser responsáveis por um risco aumentado de Acidente Vascular Cerebral associado ao COVID-19. A doença possui maior prevalência em indivíduos idosos, que usualmente possuem comorbidades que aumentam o risco de AVC. Do mesmo modo como acontece com a SARS (TSAI et al., 2005), uma síndrome hipercoagulável pode complicar o COVID-19. Os marcadores de coagulação podem estar aumentados durante a infecção (ZHOU et al., 2020), e a coagulação intravascular disseminada foi observada (TANG et al., 2020). A miocardite viral (MADJID et al., 2020) pode aumentar o risco de um Acidente Vascular Cerebral. Por fim, o receptor de ACE2 expresso no endotélio cerebral, que existe potencial para vasculite induzida por vírus. O risco pode ser aumentado para doença cerebrovascular arterial e venosa (MAO et al., 2020).

2. RESULTADOS

Foram encontrados 20 estudos relevantes à revisão. Estes estão presentes na tabela 1 em ordem cronológica.

Tabela 1 – Resumo dos estudos

Autor/Ano	Objetivo	Resultados
TREJO-GABRIEL-GALÁN, 2020	Revisar uma série de casos de COVID-19 que tiveram um AVC* como complicação e o prognóstico de pacientes com história de AVC com COVID-19.	O coronavírus altera a fisiologia da cascata de coagulação, além de invadir o tecido cerebral, endotélio e coração.
HESS; ELDAHSHAN; RUTKOWSKI, 2020	Associar o COVID-19 com complicações e sintomas neurológicos, incluindo o Acidente Vascular Cerebral.	O AVC está sendo relatado como uma complicação decorrente do COVID-19. A causa não é clara, porém o SIC está associado e pode contribuir para o AVC. A ligação e a depleção de ACE2* pode auxiliar no AVC.
AVULA; NALLEBALLE; NARULA; SAPOZHNIKOV; DANDU; TOOM; GLASER; ELSAYEGH, 2020	Apresentar uma série de quatro pacientes com COVID-19 que apresentaram um AVC agudo.	A avaliação oportuna e o tratamento são a chave para minimizar a mortalidade de pacientes com AVC agudo.
ALTABLE; DE LA SERNA, 2020	Revisar epidemiológica e etiologicamente a literatura atual sobre doença cerebrovascular.	Os eventos cerebrovasculares são mais comuns em pacientes mais velhos com outras comorbidades.

<p>MERKLER; PARIKH; MIR; GUPTA; KAMEL; LIN; LANTOS; SCHENCK; GOYAL; BRUCE; KAGAN; LANSDALE; LEMOSS; MURTHY; STIEG; FINK; IADECOLA; SEGAL; JUNIOR; DIAZ; ZHANG; NAVI, 2020</p>	<p>Comparar a taxa de Acidente Vascular Cerebral isquêmico entre pacientes com COVID-19 e pacientes com gripe, uma doença viral respiratória anteriormente associada ao AVC.</p>	<p>Entre 2.132 pacientes com visitas ao departamento de emergência ou hospitalizações com COVID-19, 31 pacientes tiveram um AVC isquêmico agudo. Após o ajuste para a idade, sexo e raça, a probabilidade de AVC foi significativamente maior com COVID-19 do que com infecção por Influenza.</p>
<p>SIEGLER; HESLIN; THAU; SMITH; JOVIN, 2020</p>	<p>Uma coorte prospectiva do Comprehensive Stroke Center foi analisada quanto ao número de admissões por AVC, características demográficas e resultados de curto prazo 5 meses antes do COVID-19 e nas 6 semanas seguintes (período do COVID-19).</p>	<p>Dos 328 pacientes inclusos, 53 apresentaram no período COVID-19. Houve uma queda média de 38% em novos diagnósticos de AVC, que foi relacionada a uma redução de 59% no número de transferências diárias de centros de referência. Não houve mudança evidente no número mensal de AVC isquêmico.</p>
<p>QIN; ZHOU; HU; YANG; ZHANG; CHEN; YU; TIAN; WANG, 2020</p>	<p>Descrever características clínicas específicas e desfechos de pacientes com COVID-19 com história de AVC.</p>	<p>Dos 1.875 pacientes admitidos com COVID-19, 50 tinham história de AVC. Os dados da análise de correspondência da propensão mostraram que uma maior proporção de pacientes com COVID-19 com histórico de AVC foram incluídos na unidade de terapia intensiva necessitando de ventilação mecânica e eram mais propensos a serem mantidos na unidade ou morrer.</p>

<p>MONTANER; BARRAGÁN-PRIETO; PÉREZ-SÁNCHEZ; ESCUDERO-MARTÍNEZ; MONICHE; SÁNCHEZ-MIURA; RUIZ-BAYO; GONZÁLEZ, 2020</p>	<p>Investigar se a pandemia de COVID-19 afeta o tratamento do AVC agudo por meio de interrupções na cadeia de sobrevivência do AVC.</p>	<p>Após o isolamento da população, a atividade da unidade de AVC diminuiu drasticamente, com cerca de 25% nos casos admitidos. O número médio de códigos de AVC enviados para hospitais diminuiu. Os casos de terapia de reperfusão diminuíram e o tempo porta-agulha começou 16 minutos mais tarde do que o normal.</p>
<p>BELANI; SCHEFFLEIN; KIHIRA; RIGNEY; DELMAN; MAHMOUDI; MOCCO; MAJIDI; YECKLEY; AGGARWAL; LEFTON; DOSHI, 2020</p>	<p>Revisar retrospectivamente a ligação entre COVID-19 e AVC agudo.</p>	<p>Dos pacientes com AVC isquêmico, 46,3% tiveram infecção por COVID-19 em comparação com 18,3% dos controles. Após o ajuste para idade, sexo e fatores de risco, a infecção por COVID-19 foi associado independente para o AVC isquêmico agudo em comparação com indivíduos controle.</p>
<p>TAN; GOH; LEOW; TAMBYAH; ANG; YAP; TU; SHARMA; YEO; CHAN; TAN, 2020</p>	<p>Realizar uma revisão sistemática para apresentar características clínicas, achados de neuroimagem e resultados de EIA* em pacientes com COVID-19.</p>	<p>Um total de 39 estudos envolvendo 135 pacientes foram encontrados. A incidência combinada de AVC isquêmico agudo (AIS)* em pacientes com COVID-19 de estudos observacionais foi de 1,2%.</p>
<p>SARFO; MENSAH; OPOKU; ADUSEI-MENSAH; AMPOFO; OVBIAGELE, 2020</p>	<p>Comparar as taxas de admissões por AVC e letalidade entre os períodos de 2020 e 2019 dentro de um sistema hospitalar em Gana, para avaliar o</p>	<p>As admissões por AVC foram maiores em janeiro a junho de 2020 em comparação a janeiro a junho de 2019. A letalidade por Acidente Vascular</p>

	impacto potencial da pandemia COVID-19.	Cerebral apresentou tendência maior em 2020 em comparação com 2019.
VENKETASUBRAMANIAN; HENNERICI, 2020	Analisar o AVC em pacientes com COVID-19.	Os pacientes são mais velhos na China e em Cingapura do que nos EUA, não há predileção por sexo consistente, alguns podem não ter fatores de risco de AVC e, há um intervalo variável de tempo entre a doença e o início do AVC.
WANG; TANG; FAN; LUO; SONG; XU; CHEN, 2020	Resumir a potencial contribuição do COVID-19 para o AVC hemorrágico em idosos e propor possíveis mecanismos.	Os pacientes mais afetados são aqueles que possuem hipertensão e diabetes, que são fatores de risco para o AVC hemorrágico. A regulação negativa da expressão da enzima conversora de ACE2 pode agravar o risco conferido por comorbidades pré-existentes e influenciar criticamente a patogênese do AVC hemorrágico.
GARG; MARJI; GOYAL; ISMAIL, 2020	Destacar um caso único de Acidente Vascular Cerebral relacionado à infecção por COVID-19 em uma mulher de meia-idade com doença sintomática leve.	Este relato de caso ressalta a importância da avaliação neurológica, bem como a avaliação oportuna de pacientes que apresentam COVID-19 e quaisquer preocupações neurológicas em reconhecer o AVC como uma complicação de COVID-19.
BHATIA; SRIVASTAVA, 2020	Revisar fatores que poderiam contribuir para a ocorrência de AVC	Marcadores inflamatórios, aumento dos níveis de dímero D e aumento da atividade das citocinas foram observados em pacientes com COVID-19.

ZHAI; DING; LI, 2020	<p>em pacientes que contraíram COVID-19.</p> <p>Relatar o caso de um homem de 79 anos com COVID-19 que desenvolveu um AVC.</p>	<p>Os exames laboratoriais mostraram linfopenia e granulocitopenia eosinofílica. A TC* de tórax revelou opacidades pulmonares em vidro fosco e consolidativas de parênquima pulmonar bilaterais, com distribuição pulmonar periférica. O PCR* da amostra de esfregaço da garganta foi positivo para SARS-CoV-2.</p>
KUMMER; KLANG; DHAMOON; JETTÉ, 2020	<p>STEIN; Verificar se há relação entre doença cerebrovascular e morte intra-hospitalar em pacientes com COVID-19.</p>	<p>Em comparação a pacientes sem história de AVC, os que possuíam história apresentaram maiores taxas de mortalidade hospitalar.</p>
MARKUS; BRAININ, 2020	<p>Analisar as implicações que a pandemia trouxe para o AVC.</p>	<p>A infecção por COVID-19 foi caracterizada como fator de risco para o Acidente Vascular Cerebral.</p>
<p>SAIEGH; GHOSH; LEIBOLD; AVERY; SCHMIDT; THEOFANIS; MOUCHTOURIS; PHILIPP; PEIPER; WANG; RINCON; TJOUMAKARIS; JABBOUR; ROSENWASSER; GOOCH, 2020</p>	<p>Debater a presença ou ausência de partículas de SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano.</p>	<p>Foram relatados dois pacientes com COVID-19 e sintomas neurológicos. O primeiro possuía hemorragia subaracnoide de grau 3 de Hunt e Hess, e a segunda paciente teve um AVC isquêmico com conversão hemorrágica maciça. O LCR de ambos os pacientes foi repetidamente negativo na análise de PCR, apesar da doença neurológica concomitante.</p>

HASSETT; GEDANSKY; MAYS; UCHINO, 2020 Analisar a relação entre COVID-19 e o AVC isquêmico. Sua etiologia permanece sem muitas informações, contudo, o novo coronavírus pode aumentar o risco de derrames de grandes artérias.

*ACE-2: Angiotensina-2.

* DCV: Doença cerebrovascular.

* EIA: Eletroquimioluminescência.

* AIS: AVC isquêmico agudo.

* TC: Tomografia computadorizada.

* PCR: Reação em cadeia da polimerase.

* LCR: Líquido cefalorraquidiano.

3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O comportamento do SARS-CoV-2 a longo prazo é um enigma preocupante. Além disso, apesar do impacto do SARS-CoV-2 nos pulmões ser precedente e assustador, impactos permanentes no sistema nervoso podem ser ainda maiores e incapacitantes (HESS; ELDAHSHAN; RUTKOWSKI, 2020).

Considerando que a pandemia pelo novo coronavírus terá impactos significativos e ainda não completamente dimensionados sobre a saúde pública, faz com que estudos voltados para esta área sejam de grande valia por se tratar de uma doença ainda pouco conhecida. As lacunas de informação e conhecimento ainda são muito amplos como: taxas de letalidade, potencial de transmissão, tratamento, existência de outros efeitos ou sequelas dos infectados, todas essas informações ainda são de caráter preliminares.

Por outro lado, apesar da recente associação entre o COVID-19 e o AVC, existe um campo bastante maduro para discussão, pois, avanços tão acelerados sobre o COVID-19 no Brasil e nos demais países do mundo, só foram possíveis graças ao conhecimento acumulado nos últimos anos com projetos de pesquisas dedicados ao Sars (SARS-CoV-1) e ao MERS-CoV, vírus da mesma família do causador do COVID-19.

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) além dos riscos pulmonares, também é capaz de causar danos neurológicos. Assim, Markus e Brainin (2020) e Trejo-Gabriel-Galán (2020) sugerem que a infecção pelo novo coronavírus é um fator de risco para o Acidente Vascular Cerebral. Neste contexto, aparece o AVC em meio a pandemia pelo novo coronavírus bem como fica confirmado que o COVID-19 pode deixar sequelas neurológicas de longo prazo, impactando a saúde pública do país.

Merkler e colaboradores (2020) evidenciaram que aproximadamente 1,5% dos pacientes infectados com o novo coronavírus evoluíram com complicações neurológicas como o AVC do tipo isquêmico, que é ocasionado quando um vaso sanguíneo cerebral importante é obstruído pela formação de um trombo em seu interior, geralmente sobre uma artéria comprometida pela aterosclerose, ou pela migração de um coágulo sanguíneo formado no interior do coração, assim, esses autores sugerem que a resposta inflamatória sistêmica exacerbada juntamente com hipóxia podem ocasionar disfunção endotelial e elevação da atividade pró-coagulante, favorecendo para a formação de trombos. Esse estado pró-trombótico associado à infecção sistêmica é comumente chamado de coagulopatia induzida pela sepse, corroborando Zhou et al. (2020) ao caracterizar que a

resposta inflamatória sistêmica provocada pelo COVID-19 ocorre o aumento nas concentrações de citocinas bem como de troponina e outros marcadores inflamatórios, como dímero-D, ferritina, interleucina-6 (IL-6), desidrogenase láctica (DHL), proteína C reativa, procalcitonina e contagem de leucócitos. Desse modo, sugerindo que esses marcadores inflamatórios possam ter implicações prognósticas.

Zhai, Ding e Li (2020) afirmam que a infecção pelo SARS-CoV-2 causou hipoxemia e secreção excessiva de citocina inflamatórias, que são fatores de risco para o desenvolvimento do Acidente Vascular Cerebral, se opondo a Venketasubramanian e Hennerici (2020) e Tan et al. (2020), que reconhecem que mais estudos são necessários para que se tenha melhor compreensão dos mecanismos e o tratamento do Acidente Vascular Cerebral durante a infecção pelo COVID-19, pois os pacientes que já desenvolveram um AVC apresentam piora no quadro quanto contaminados pelo SARS-CoV-2.

Assim, nosso estudo revela que a causa da isquemia cerebral durante a contaminação pelo COVID-19 ainda não está comprovada, entretanto, estudos apontam que a hipercoagulabilidade esteja envolvida no mecanismo fisiopatológico pois, as inflamações desencadeiam a coagulação do sangue e ativam placas nos vasos sanguíneos que parecem aumentar o risco de AVC nessa população (ALTABLE; DE LA SERNA, 2020), corroborando Wang e colaboradores (2020), que afirmam em seus estudos que deve ser constante um controle rigoroso dos marcadores inflamatórios e parâmetros hemodinâmicos, a fim de minimizar as taxas de morbidade e mortalidade em pacientes contaminados pelo coronavírus e sintomáticos para AVC.

De acordo com Moura e colaboradores (2018), a incidência de Acidente Vascular Cerebral aumenta após os 60 anos de idade, tornando a associação entre o AVC e o COVID-19 ainda mais intrigantes pois, muitos indivíduos que testaram positivo para o novo coronavírus e evoluíram com AVC apresentavam menos que 50 anos de idade segundo Thomas e colaboradores (2020). Contudo, a associação entre AVC de grandes vasos e COVID-19 em pacientes jovens requer investigação adicional. Desse modo, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas para elucidar o Acidente Vascular Cerebral como uma complicação pelo SARS-CoV-2.

Em um estudo realizado por Montaner et al. (2020), houve uma exorbitante diminuição das atividades no centro de atendimento ao AVC, juntamente com os hospitais. Sarfo e colaboradores (2020) confirmaram que no ano de 2020 houve um aumento em relação à fatalidade do AVC quando comparados com o ano de 2019,

enquanto Siegler et al. (2020) se opõe com o que foi dito pelos autores anteriores, afirmando que houve uma queda média de 28% na incidência de Acidente Vascular Cerebral.

Considerando a necessidade de mais pesquisas para determinar a relação entre as manifestações neurológicas e a infecção pelo novo coronavírus, este estudo buscou investigar as incertezas, ambiguidades e complexidades que envolvem essa relação e, assim, facilitar o aprofundamento do conhecimento científico produzido nesta área. A pandemia pelo novo coronavírus terá impactos significativos e ainda não completamente dimensionados sobre a saúde pública. Apesar de ainda estarmos longe de perceber o impacto global do COVID-19, estudos voltados para esta área são importantes a fim de estabelecer um prognóstico para esta população.

Em suma, mediante a essa revisão, observa-se que apesar de importante, o AVC é um fator de risco para mortalidade. Pesquisas recomendam que os pacientes com COVID-19 devem ser frequentemente examinados para AVC, uma vez que existe a possibilidade de que esta patologia seja de fato uma complicação por COVID-19. Estudos são conduzidos a fim de descrever protocolos de monitoramento como biomarcadores que poderão auxiliar o clínico nesses casos. Entretanto a fisiopatologia ainda não está bem estabelecida, relacionada principalmente a hipercoagulabilidade.

4. CONCLUSÃO

No final de 2019, os primeiros casos de COVID-19 surgiram na cidade de Wuhan, China. Trata-se de um vírus de RNA fita simples nomeado SARS-CoV-2, possuindo afinidade pelo sistema respiratório. Contudo, artigos publicados recentemente mostraram que o novo coronavírus também é capaz de atacar o Sistema Nervoso Central (SNC) podendo ocasionar em outras doenças, como o Acidente Vascular Cerebral, que pode ocorrer através de uma ruptura de um vaso sanguíneo localizado no cérebro, ou pela oclusão do fluxo sanguíneo para o cérebro.

Embora seja um assunto bastante atual e promissor para todas as áreas da saúde, pois se trata de uma doença em que os tratamentos são insuficientes e o tempo para cura ainda não foi bem estabelecido, e principalmente diante do cenário atual em que todos estamos vivendo, foi possível observar com esta revisão bibliográfica que estudos à respeito da relação entre o Acidente Vascular Cerebral e o COVID-19 ainda são escassos, sendo assim, fica evidente a necessidade de um aprofundamento maior sobre o assunto,

especialmente considerando os resultados preliminares que indicam alguma relação entre o COVID-19 e o AVC, como por exemplo a alteração de índices hematológicos, a ativação do processo inflamatório e trombótico, tempestade de citocinas, distúrbios de coagulação e a formação de trombos, sendo estes fatores de risco significativos para a ocorrência do Acidente Vascular Cerebral.

STROKE IN THE COVID-19 PANDEMIC

ABSTRACT

The new coronavirus (SARS-CoV-2), belonging to the Coronaviridae family and with genetic similarity to SARS-CoV-1, is characterized as a serious public health problem, currently offering risks for all ages because, in addition to affecting the respiratory system, it is also capable of affecting other organs and systems and may cause other pathologies, such as stroke. Thus, the present study aimed to analyze the relationship between COVID-19 and stroke. For this, a search was performed in the electronic database MedLine from august to november 2020. During these three months of research, it was determined that further studies are still needed to effectively confirm that stroke is in fact a complication resulting from COVID-19. In view of this situation, these results may encourage more researchers to carry out more studies regarding the correlation between these two pathologies, because, although there are many studies, there are still gaps to be filled, including the treatment, lethality, and disabilities of the infected.

Keywords: *Stroke. COVID-19.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTABLE, M.; DE LA SERNA, J.M. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke? **Brain. Behav. Immun.**, n. 6, p. 599, 2020.

ASADI-POOYA, A.A.; SIMANI, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. **J. Neurol. Sci.**, v. 413, n. 10, 2020.

AVULA, A.; NALLEBALLE, K.; NARULA, N.; SAPOZHNIKOV, S.; DANDU, V.; TOOM, S.; GLASER, A.; ELSAYEGH, D. COVID-19 presenting as stroke. **Brain. Behav. Immun.**, v. 87, p. 115-119, 2020.

BELANI, P.; SCHEFFLEIN, J.; KIHIRA, S.; RIGNEY, B.; DELMAN, B.N.; MAHMOUDI, K.; MOCCO, J.; MAJIDI, S.; YECKLEY, J.; AGGARWAL, A.; LEFTON, D.; DOSHI, A.H. COVID-19 is na independent risk factor for acute ischemic stroke. **AM. J. Neuroradiol.**, v. 41, n. 8, p. 1361-1364, 2020.

BERGER, A.; HOEHL, S.; RABENAU, H.; KORTENBUSCH, M.; CINATL, J.; BOJKOVA, D.; BEHRENS, P.; BÖDDINGHAUS, B.; GÖTSCH, U.; NAUJOKS, F.; NEUMANN, P.; SCHORK, J.; TIARKS-JUNGK, P.; WALCZOK, A.; EICKMANN, M.; VEHRESCHILD, M.J.G.T.; KANM, G.; WOLF, T.; GOTTSALK, R.; CIESEK, S. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. **New. Engl. Jour. Med.**, v. 382, n. 13, 2020.

BHATIA, R.; SRIVASTAVA, P. COVID-19 and stroke: incidental, triggered or causative. **Dep. Neurol.**, v. 23, n. 3, p. 318-324, 2020.

BOGOCH, I.I.; WATTS, A.; THOMAS-BACHLI, A.; HUBER, C.; KRAEMER, M.U.G.; KHAN, K. Potential for global spread of a novel coronavirus from China. **Jour. Of. Travel. Med.**, v. 27, n. 2, 2020.

CAVALCANTE, J.R.; CARDOSO-DOS-SANTOS, A.C.; BREMM, J.M.; LOBO, A.P.; MACÁRIO, E.M.; OLIVEIRA, W.K.; FRANÇA, G.V.A. COVID-19 in Brazil: Evolution of the epidemic up until epidemiological week 20 of 2020. **Epidemiol. Serv.**, v. 29, n. 4, 2020.

CUNNINGHAM, A.C.; GOH, H.P.; KOH, D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. **Crit Care.**, v. 24, n. 91, 2020.

DHOCHAK N.; SINGHAL, T.; KABRA, S.K.; LODHA, R. Pathophysiology of COVID-19: Why children fare better than adults? **The. Ind. Jour. Ped.**, v. 87, p. 537-546, 2020.

FEEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. **Methods. Mol. Biol.**, n. 12, v. 82, p. 1-23, 2015.

FRANÇA, E.B.; ISHITANI, L.H.; TEIXEIRA, R.A.; ABREU, D.M.X.; CORRÊA, P.R.L.; MARINHO, F.; VASCONCELOS, A.M.N. Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando? **Rev. Bras. Epidemiol.**, 2020.

GARG, A.; MARJI, A.; GOYAL, S.; ISMAIL, R. A case of COVID-19 with memory impairment and delayed presentation as stroke. **Cureus.**, v. 12, n.8, 2020.

HASSETT, C.; GEDANSKY, A.; MAYS, M.; UCHINO, K. Acute ischemic stroke and COVID-19. **Cleve. Clin. J. Med.**, 2020.

HESS, D.C.; ELDAHSHAN, W.; RUTKOWSKI, E. COVID-19 related stroke. **Transl. Stroke. Res.**, v. 7, p. 1-4, 2020.

HOFFMAN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRÜGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T.S.; HERRLER, G.; WU, N.; NITSCHKE, A.; MÜLLER, M.A.; DROSTEN, C.; PÖHLMAN, S. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell. Press.**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020.

- KORALNIK, I.J.; TYLER, K.L. COVID-19: a global threat to the nervous system. **Ann. Neurol.**, v. 10, n. 10, p. 25, 2020.
- KUMMER, B.R.; KLANG, E.; STEIN, L.K.; DHAMOON, M.S.; JETTÉ, N. History of stroke is independently associated with in-hospital death in patients with COVID-19. **Stroke.**, v. 51, n. 10, p. 3112-3114, 2020.
- LESSA, I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. **Rev. Soc. Cardiol.**, v. 4, p. 509-518, 1999.
- LI, W.; MOORE, M.J.; VASILIEVA, N.; SUI, J.; WONG, S.K.; BERNE, M.A.; SOMASUNDARAN, M.; SULLIVAN, J.L.; LUZURIAGA, K.; GREENOUGH, T.C.; CHOE, H.; FARZAN, M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature.**, v. 426, p. 450-454, 2003.
- LI, Y.; HASHIKAWA, T.; BAI, W. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **J. Med. Virol.**, v. 92, n. 6, p. 552-555, 2020.
- LIU, Y.; CHEN, Y.; GUO, M.; LIU, Y.; GALI, N.K.; SUN, L.; DUAN, Y.; CAI, J.; WESTERDAHL, D.; LIU, X.; XU, K.; HO, K.; KAN, H.; FU, Q.; LAN, K. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. **Nature.**, v. 582, p. 557-560, 2020.
- LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; NIU, P.; YANG, B.; WU, H.; WANG, W.; SONG, H.; HUANG, B.; ZHU, N.; BI, Y.; MA, X.; ZHAN, F.; WANG, L.; HU, T.; ZHOU, H.; HU, Z.; ZHOU, W.; ZHAO, L.; CHEN, J.; MENG, Y.; WANG, J.; YANG, L.; YUAN, J.; XIE, Z.; MA, J.; LIU, W.J.; WANG, D.; XU, W.; HOLMES, E.C.; GAO, G.F.; WU, G.; CHEN, W.; SHI, W.; TAN, W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implication for virus origins and receptor binding. **Pum. Met.**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.
- MACEDO, Y.M.; ORNELLAS, J.L.; BOMFIM, H.F.; COVID-19 no Brasil: o que se espera para população subalternizada? v. 2, p. 01-10, 2020.
- MADJID, M.; SAFAVI-NAEINI, P.; SOLOMON, S.D.; VARDENY, O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. **JAMA. Cardiol.**, v. 5, n. 7, p. 831-840, 2020.
- MAIR-JENKINS, J.; SAAVEDRA-CAMPOS, M.; BAILLIE, J.K.; CLEARY, PL.; KHAW, F.; LIM, W.S.; MAKKI, S.; ROONEY, K.D.; NGUYEN-VAN-TAM, J.S.; BECK, C.R. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. **J. Infect. Dis.**, v. 211, n. 1, p. 80-90, 2020.
- MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y.; CHEN, S.; HE, Q.; CHANG, J.; HONG, C.; ZHOU, Y.; WANG, D.; MIAO, X.; LI, Y.; HU, B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA. Neurol.**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.
- MARKUS, H.S.; BRAININ, M. COVID-19 and stroke: a global world stroke organization perspective. **Altmetric.**, 2020.

MAZZOLA, D.; POLESE, J.C.; SCHUSTER, R.C.; OLIVEIRA, S.G. Perfil dos pacientes acometidos por Acidente Vascular Encefálico assistidos na clínica de fisioterapia neurológica da Universidade de Passo Fundo. v. 10, p. 22, 2007.

MERKLER, A.E.; PARIKH, N.S.; MIR, S.; GUPTA, A.; KAMEL, H.; LIN, E.; LANTOS, J.; SHENCK, E.J.; GOYAL, P.; BRUCE, S.S.; KAHAN, J.; LANSDALE, K.N.; LEMOSS, N.M.; MURTHY, S.B.; STIEG, P.E.; FINK, M.E.; IADECOLA, C.; SEGAL, A.Z.; JUNIOR, T.R.C.; DIAZ, I.; ZHANG, C.; NAVI, B.B. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 versus patients with Influenza. **Med. Rxiv.**, v. 1, 2020.

MONTANER, J.; BARRAGÁN-PRIETO, A.; PÉREZ-SÁNCHEZ, S.; ESCUDERO-MARTÍNEZ, I.; MONICHE, F.; SÁNCHEZ-MIURA, J.A.; RUIZ-BAYO, L.; GONZÁLEZ, A. Break in the stroke chain of survival due to COVID-19. **Stroke.**, v. 51, n.8, p. 2307-2314, 2020.

MOURA, L.V.C.; PEDREIRA, L.C.; MENEZES, T.M.O.; GOMES, N.P.; COIFMAN, A.H.M.; SANTOS, A.A. Management of elderly people with Stroke: strategies based on action research. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 71, n. 6, p. 54-62, 2018.

Organização Mundial da Saúde. Disponível em <<https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>> Acesso em 17 de Agosto de 2020.

POLESE, J.C.; TONIAL, A.; JUNG, F.K.; MAZUCO, R.; OLIVEIRA, S.G.; SCHUSTER, R.C. Avaliação da funcionalidade de indivíduos acometidos por Acidente Vascular Encefálico. **Ver. Neurocienc.**, v. 16, n. 3, p. 175-178, 2008.

QIN, C.; ZHOU, L.; HU, Z.; YANG, S.; ZHANG, S.; CHEN, MAN.; YU, H.; TIAN, D.; WANG, W. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. **Stroke.**, v. 10, 2020.

SAIEGH, F.; GHOSH, R.; LEIBOLD, A.; AVERY, M.B.; SCHMIDT, R.F.; THEOFANIS, T.; MOUCHTOURIS, N.; PHILIPP, L.; PEIPER, S.C.; WANG, Z.; RINCON, F.; TJOUMAKARIS, S.I.; JABBOUR, P.; ROSENWASSER, R.H.; GOOCH, M.R. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. **J. Neurol. Neurosurg. Pshychiatry.**, v. 91, n. 8, p. 846-848, 2020.

SARFO, F.S.; MENSAH, N.O.; OPOKU, F.A.; ADUSEI-MENSAH, N.; AMPOFO, M.; OVBIAGELE, B. COVID-19 and stroke: Experience in a Ghanaian healthcare system. **Journal. Neurolog. Science.**, v. 416, n. 15, 2020.

SHEREEN, M.A.; KHAN, S.; KAZMI, A.; BASHIR, N.; SIDDIQUE, R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Jour. Of. Adv. Reser.** v. 24, p. 91-98, 2020.

SIEGLER, J.E.; HESLIN, M.E.; THAU, L.; SMITH, A.; JOVIN, T.G. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a comprehensive stroke center. **J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.**, v. 29, n. 8, 2020.

SOUSA, C.C.; HELIOTERIO, M.C.; LOPES, F.Q.R.S.; SOUZA, F.O.; PINHO, P.S.; SOUSA, F.N.F.; ARAÚJO, T.M. COVID-19: por que a proteção de trabalhadores e

trabalhadoras da saúde é prioritária no combate à pandemia? **Trab. Educ, saúde.**, v. 18, n. 3, 2020.

TAN, Y.; GOH, C.; LEOW, A.; TAMBYAH, P.A.; ANG, A.; YAP, E.; TU, T.; SHARMA, V.K.; YEO, L.L.L.; CHAN, BERNARD, P.L.; TAN, BENJAMIN, Y.Q. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. **J. Thromb. Thrombolysis.**, v. 50, n. 3, p. 587-595, 2020.

TANG, X.; WU, C.; LI, X.; SONG, Y.; YAO, X.; WU, X.; DUAN, Y.; ZHANG, H.; WANG, Y.; QIAN, Z.; CUI, J.; LU, J. On the origin and continuing Evolution of SARS-CoV-2. **Nat. Sci. Review.**, v. 7, n. 6, p. 1012-1023, 2020.

TREJO-GABRIEL-GALÁN, J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. **Neurol.**, v. 35, n. 5, p. 318-322, 2020.

TSAI, L.K.; HSIEH, S.T.; CHANG, Y.C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. **Acta. Neurol.**, v. 14, n. 3, p. 113-119, 2005.

VENKETASUBRAMANIAN, N.; HENNERICI, M.G. Stroke in COVID-19 and SARS-CoV-1. **Cerebrovasc. Dis.**, v. 49, n. 3, p. 235-236, 2020.

WANG, W.; XU, Y.; GAO, R.; LU, R.; WU, G.; TAN, W. Detection of SARS-CoV-2 in diferente types of clinical specimens. **JAMA.**, v. 232, n. 18, p. 1843-1844, 2020.

WILDE, A.H.; SNIJDER, E.J.; KIKKERT, M.; HEMERT, M.J. Host factors in coronavirus replication. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v. 419, p. 1-42, 2018.

WRAPP, D.; WANG, N.; CORBETT, K.; GOLDSMITH, J.A.; HSIEH, C.; ABIONA, O.; GRAHAM, B.S.; MCLELLAN, J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science. Abb.**, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 2020.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: a review. **Clin. Immunol.**, v. 27, n. 215, 2020.

ZHAI, P.; DING, Y.; WU, X.; LONG, J.; ZHONG, Y.; LI, Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. **Int. J. Antimicrob. Agents.**, v. 55, n. 5, p. 105, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X.; GUAN, L.; WEI, Y.; LI, H.; WU, X.; XU, J.; TU, S.; ZHANG, Y.; CHEN, H.; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective chort study. **PlumX. Met.**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.