

Acidente vascular cerebral isquêmico submetido a trombólise venosa em paciente Covid-19 positivo: relato de caso

Ischemic stroke submitted to venous thrombolysis in a Covid-19 positive patient: case report

DOI:10.34119/bjhrv4n2-275

Recebimento dos originais: 05/03/2021

Aceitação para publicação: 05/04/2021

Luana Marques Ribeiro

Acadêmica de Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

Endereço: Avenida São Paulo, 2007 - Praia da Costa, Vila Velha – ES, Brasil

E-mail: luana403@gmail.com

Júlia Gomes Pimentel Balestrero

Acadêmica de Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Endereço: Rua Petrolino César de Moraes, 210, casa 31, Mata da Praia, Vitória-ES

E-mail: juliavix.gomes@gmail.com

Stênio de Oliveira Ramaldes Fafá Borges

Acadêmico de Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

Endereço: Rua Diógenes Nasc. das Neves, 52, Barro Vermelho, Vitória – ES, Brasil

E-mail: stenio.fafa@gmail.com

Nayna Carvalho de Oliveira

Acadêmica de Medicina pela Faculdade Brasileira (MULTIVIX)

Instituição: Faculdade Brasileira (MULTIVIX)

Endereço: Rua Olavo Bilac, 299 - São Diogo, Serra - ES, Brasil

E-mail: naynaoliveira00@gmail.com

Felipe Sarlo Pezzin

Acadêmico de Medicina pela Faculdade Brasileira (MULTIVIX)

Instituição: Faculdade Brasileira (MULTIVIX)

Endereço: Rua Pedro Daniel, 90 - Barro Vermelho, Vitória- ES, Brasil

E-mail: felipe.sarlo@hotmail.com

Patrícia Mello de Freitas

Acadêmica de Medicina pela Faculdade Brasileira (Multivix)

Instituição: Faculdade Brasileira (Multivix Vitória)

Endereço: Avenida Jacarandá, 538 - Residencial Centro da Serra, Serra - ES, Brasil

Email: pcmello36@gmail.com

José Antônio Fiorot Júnior

Mestrado em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/ EPM)

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM)

Endereço: Hospital Estadual Central, Rua São José - Bairro Centro Vitória – ES Brasil
E-mail: fiorotjr@gmail.com

RESUMO

A COVID-19 é uma doença multissistêmica que pode variar desde casos assintomáticos até disfunção de múltiplos órgãos. Dentre suas ocorrências possíveis, as manifestações neurológicas chamam atenção pela diversidade de apresentação e gravidade. O objetivo deste relato é abordar o quadro clínico e a investigação etiológica de um caso de AVC isquêmico em paciente infectado por Sars-CoV-2, por meio de análise retroativa de prontuário de M.L.A, sexo masculino, 68 anos, COVID-19 positivo, o qual sofreu AVC isquêmico (AVCI) e foi submetido a trombólise venosa. O Sars-Cov-2 é conhecido por causar sintomas respiratórios de trato respiratório alto e baixo, estimulando a liberação de citocinas inflamatórias (IL-1 β e IL-6) por ligação ao Receptor Toll Like (TLR), culminando na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). A incidência de AVC em pacientes COVID-19 positivos ainda não é bem determinada. Os eventos isquêmicos agudos incluem déficit cardiovascular, redução da oxigenação, podendo resultar na Síndrome de Angústia Respiratória Aguda, e inflamação sistêmica de efeito pró-tromboembólico. Desse modo, é importante salientar as diversas manifestações sistêmicas da COVID-19.

Palavras-Chave: Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infecções por Coronavírus, Trombólise Mecânica, Terapia Trombolítica.

ABSTRACT

Among the possible occurrences of COVID-19, neurological manifestations call attention to the diversity of presentation and severity. The objective of this scientific work is to report a clinical picture and diagnostic investigation of ischemic stroke in a patient infected with Sars-Cov-2, by a retrospective analysis of the medical record of MLA, male, 68 years old, COVID-19 positive, suffered a ischemic stroke and underwent thrombolysis venous. Sars-Cov-2 is known to cause respiratory symptoms in the upper and lower respiratory tract, stimulating the release of inflammatory cytokines (IL-1 β and IL-6) by binding to the Toll Like Receptor (TLR), culminating in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). The incidence of stroke in COVID-19 positive patients is not yet well established. Acute ischemic events include cardiovascular deficit, reduced oxygenation and systemic inflammation with a pro-thromboembolic effect. Thus, it is important to highlight the various systemic manifestations of COVID-19.

Keywords: Acute Ischemic Stroke (AIS), COVID-19 Infections, Mechanical Thrombolysis, Thrombolytic Therapy.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram relatados casos de pneumonia de origem desconhecida em pessoas que frequentavam um mercado de frutos do mar e de animais silvestres na cidade de Wuhan, China¹. Em 09 de janeiro, a Organização Mundial da

Saúde (OMS) informou que cientistas chineses descobriram que o causador da doença era um novo coronavírus², que passaria a ser chamado de Sars-CoV-2 (do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).

Com a constante atualização dos estudos, pode-se perceber que além dos sintomas centrais da doença, relacionados ao aparelho respiratório, houve ainda o quadro de cefaleia, tontura, diarreia, náuseas e vômitos, o que demonstra que a COVID-19 é multissistêmica³, sendo capaz de variar entre quadros assintomáticos, síndrome gripal leve, e até quadros de insuficiência respiratória, choque e disfunção de múltiplos órgãos⁴.

Dentre as ocorrências possíveis dessa doença, as manifestações neurológicas chamam atenção pela diversidade de apresentação e gravidade. Um estudo observacional retrospectivo realizado em Wuhan-China, demonstrou que 36,4% dos pacientes atendidos tiveram manifestações neurológicas simultâneas a infecção por Sars-CoV-2⁵, contribuindo para os estudos do vírus na fisiopatologia do acometimento neurológico.

Dentre as afecções neurológicas encontradas, anosmia e hiposmia são consideradas sinais característicos precoces do acometimento da COVID-19⁶. Além desses sintomas, também foi descrito na literatura a ocorrência de cefaleia, hipoguesia, tontura, confusão, ataxia, epilepsia, dor neuropática, miopatia⁷, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda⁸, síndrome de Guillain Barré⁹, meningite¹⁰ e AVC isquêmico¹¹.

2 OBJETIVO/METODOLOGIA

O objetivo é relatar quadro clínico e investigação diagnóstica de AVC isquêmico em paciente infectado por COVID-19, por meio de análise retroativa de prontuário, a fim de se enriquecer o conhecimento sobre o estudo da COVID-19 como fator importante na fisiopatologia do AVC.

3 DESCRIÇÃO DO CASO

M.L.A, sexo masculino, 68 anos, hipertenso, em uso de Enalapril, nega tabagismo e etilismo. Paciente, após síncope em via pública, iniciou quadro de dificuldade de deambulação e desvio da comissura labial, sendo encaminhado para o Hospital Estadual Central (HEC). Ao exame físico, se apresentou afebril, eupneico, com saturação de O₂ normal em ar ambiente, presença de murmúrio vesicular fisiológico sem ruídos adventícios, ritmo cardíaco regular em dois tempos sem sopro, pressão arterial elevada (150/70 mmHg) e diurese presente. O exame neurológico constatou Glasgow 15,

paralisia facial central esquerda, hemiparesia esquerda grupo IV, hemihipoestesia à esquerda e disartria leve, indicando NIHSS 6 (4.2, 5A.1; 6A.1; 8.1; 10.1).

Ainda na admissão (D1), foram realizados exames complementares, a Tomografia Computadorizada (TC) de crânio indicou microangiopatia grave, hipodensidade em núcleos da base direitos (ASPECTS 8), sugestivo de AVC isquêmico em ACM direita. Além disso, a Angiotomografia (angioTC) de crânio e cervical demonstrou estenose focal do segmento V4 da artéria vertebral esquerda e irregularidades parietais difusas nas artérias cerebrais médias, anteriores e posteriores, provavelmente em decorrência de doença aterosclerótica cerebral difusa, porém, sem oclusões proximais, além de artéria vertebral direita dominante e estenose discreta nos segmentos proximais das artérias carótidas internas. Ademais, Eletrocardiograma acusou ritmo sinusal e Ecocardiograma AE 35mm, FE 63,26% e disfunção diastólica grau 1.

Após exames clínico e complementares, foi realizado tratamento trombolítico intravenoso, 1h após a admissão, com NIHSS pós-trombólise 2 (4.1; 10.1). No D2, nova TC de crânio foi realizada, revelando imagem hiperdensa petequial temporal esquerda, correspondente a pequena área de hemorragia, sem isquemia definida, dando-se início a Enoxaparina profilática, AAS e reintroduzido o Enalapril. Ao novo exame neurológico, apresentou apagamento de rima labial esquerda e exame de força normal. Solicitados, também, exames laboratoriais com os respectivos resultados: Colesterol Total (CT) = 234 mg/dL; Triglicerídeos (TG) = 308 mg/dL; Glicemia = 153 mg/dL, Hb1Ac = 4,8% e Creatinina = 1,5 mg/dL. Mediante ao quadro, ajustou-se dieta hipossódica e manteve hidratação venosa em função da leve piora da função renal.

No D4, paciente manifestou crise focal disperceptiva sugestiva, descrita como breve alteração do sensório com parada comportamental, olhar parado, perda do tônus e recuperação completa. TC de crânio indicou hipodensidade em núcleo lentiforme direito com transformação hemorrágica petequial grau 1, sem piora em relação ao exame prévio. Foi prescrito Diazepam e solicitada Ressonância Magnética (RM), que acusou isquemia subaguda no estriado direito com hematoma de permeio ao núcleo lentiforme e a cabeça do núcleo caudado, além de pequeno hematoma na superfície do uncus direito, em topografia parasselar, com leve alteração de sinal circunjacente, sugerindo edema vasogênico/gliose, confirmando epilepsia estrutural como causadora da crise focal disperceptiva.

Ainda no mesmo dia (D4), paciente evoluiu com tosse seca e, após dois dias (D6), apresentou pico febril de 38°C. Sem alterações ao Raio-X de tórax, paciente foi isolado a

fim de pesquisa para COVID-19, confirmada posteriormente por meio do teste rápido de imunocromatografia. No D7, ao exame neurológico, se apresentou sonolento, com Glasgow 15, bradipsiquismo, desvio pronador a esquerda com queda leve mais importante na perna esquerda, disartria leve e NIHSS 5 (1A:1/ 4-1/5A:1 6A:1/10-1).

Encaminhado para avaliação nefrológica (D9) que atestou Doença Renal Crônica (DRC) estágio 3B, associada a nefroesclerose hipertensiva devido a AVC, evoluindo com elevação da uréia, creatinina estável e sem DHE associado, mantendo diurese satisfatória associada a hiperuricemia, mas sem sintomas de uremia ou hipervolemia. Manteve hidratação venosa visando euvolemia, iniciou Alopurinol para tratar a hiperuricemia e realizou controle pressórico com diurético.

Paciente apresentou (D9) novo episódio sugestivo de crise tônica generalizada com hipoxemia (SpO₂: 84%) no pós-ictal, obedecendo comandos, mas sem resposta verbal, então foi realizada hidantalização e iniciou Fenitoína 100mg. Após dez dias de internação (D10), paciente foi transferido para hospital referência para COVID-19, já concluída a investigação do AVCi, com TOAST 5 e RANKIN 3, em uso de AAS, Sinvastatina, Alopurinol, Anlodipina, Atenolol e Fenitoína, porém sem condições de alta hospitalar por conta do quadro de COVID-19.

4 DISCUSSÃO

O AVC é a segunda principal causa de morte no mundo e sua prevalência aumenta anualmente¹². Durante a pandemia de COVID-19, neurologistas relataram uma menor busca por atendimento de emergência em casos de AVC, mesmo com evidências de aumento da incidência¹², visto que os pacientes possuem receio de se exporem ao risco de infecção pelo Sars-CoV-2 em locais potencialmente contaminados.

A COVID-19 é conhecida por causar sintomas de trato respiratório alto e baixo, estimulando a liberação de citocinas inflamatórias (IL-1 β e IL-6) por ligação ao Receptor Toll Like (TLR), culminando na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS)¹⁴.-Além dos sintomas respiratórios, os mecanismos fisiopatológicos tromboembólicos venosos e arteriais do Sars-CoV-2¹², incluem fatores como a inflamação excessiva, hipóxia, imobilização do paciente no leito e coagulação intravascular disseminada (CID)¹³, possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionados com a etiologia do AVC.^{13, 29, 32}

Da mesma forma, foi observado empiricamente no Hospital Estadual Central e no Vitória Apart Hospital, em Vitória- ES, Brasil, que alguns pacientes obesos entubados em estado grave, com melhora instantânea da SatO₂ em posição prona, podem apresentar

hiperglicemia de difícil controle³³. Ainda é necessário mais estudos acerca do mecanismo da COVID-19 na hiperglicemia, porém uma das hipóteses atuais acredita que seja uma tentativa fisiológica de reperfusão, que conseqüentemente auxilia na trombogênese em capilares periféricos, que podem embolizar e cursar com a Insuficiência Respiratória Aguda (IRA) da Sars-CoV-2³³. A microembolia pulmonar maciça, proveniente desses capilares, justificaria também a grande incidência de pacientes obesos com IRA, já que a resistência vascular periférica nesses casos é aumentada, proporcionando maior facilidade na trombogênese capilar³³.

A incidência de AVC em pacientes COVID-19 positivos ainda não é bem determinada. Um estudo em Wuhan, na China, feito com paciente que sofreram AVC isquêmico, em sua maioria, constatou que os sintomas neurológicos causados por essa doença eram mais comuns em pacientes graves. Algumas das manifestações neurológicas incluem tonturas (16,8%), cefaleia (13,1%), anosmia (5,1%)¹⁵. Os eventos isquêmicos agudos incluem déficit cardiovascular, redução da oxigenação, podendo resultar na Síndrome de Angústia Respiratória Aguda, e inflamação sistêmica de efeito pró-tromboembólico¹⁶.

Dentre os exames complementares, foi observado que o D-dímero, fibrinogênio, taxa de sedimentação de eritrócitos, lactato desidrogenase (DHL) e proteína C reativa, no geral, encontram-se elevados em pacientes reagentes à COVID-19, os quais são marcadores diretamente proporcionais à gravidade, ao prognóstico e à morbimortalidade dos pacientes, sugerindo estado hipercoagulável subjacente¹⁶.

Os pacientes mais graves incluem indivíduos idosos (> 60 anos) e com comorbidades. Porém, há um número crescente de relatos de jovens COVID-19 positivos sem comorbidades que sofreram AVC^{17,18}. Um estudo demonstrou que o AVC agudo é o achado de neuroimagem mais comum relacionado à COVID-19, e é considerado marcador de mau prognóstico¹⁹.

O período de incubação do vírus varia de 4-14 dias, porém o período de transmissibilidade se mostrou maior, principalmente naqueles pacientes que foram internados na UTI (25 dias de transmissibilidade)²⁰. A infecção pelo Sars-CoV-2 se inicia pela fase assintomática (1-2 dias iniciais), no qual há replicação e propagação viral na cavidade nasal, porém a resposta imune inata é limitada. Na segunda fase, as vias aéreas superiores e condutoras intensificam a resposta imune inata, surgindo as manifestações clínicas. Na terceira fase, ocorre o fenômeno de “tempestade de citocinas”, com lesão

endotelial sistêmica, que gera hipóxia, presença de opacidades do tipo vidro fosco e progressão para Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA)²¹.

Estudos evidenciaram que há elevada concentração dos marcadores de inflamação e hipercoagulabilidade na ocorrência de AVC isquêmico, mesmo em pacientes não infectados pela COVID-19²². O paciente do caso, trata-se de um idoso com hipertensão arterial sistêmica (HAS), que manifestou os primeiros sintomas gripais típicos da COVID-19 após 4 dias da admissão no hospital para tratamento do quadro de AVC isquêmico. Vários relatos indicam que é mais comum a ocorrência do AVC isquêmico após manifestação dos sintomas gripais típicos da doença, que não foi o ocorrido neste caso. Contudo, deve-se atentar ao fato de que pacientes idosos comumente apresentam manifestações atípicas de infecções virais, como fadiga, alteração do nível de consciência e letargia, e ausência de sinais cardinais como febre, tosse e dispneia. Porém, a literatura também comprova que a HAS é o principal fator de risco preditivo para AVC isquêmico²³. Dessa forma, deve-se atentar tanto à possibilidade do paciente ter adquirido a infecção no ambiente intra-hospitalar, com predisposição ao AVC anterior à COVID-19; quanto à possibilidade do paciente ter adquirido a infecção na comunidade, antes da admissão hospitalar, sendo assim a primeira manifestação o AVC^{17,18}.

No que se refere à pontuação 5 no TOAST do paciente relatado, "outras causas" incluem a infecção pelo coronavírus.

Tabela 1. Classificação TOAST

Pontuação	Possível causa de AVC
1	Aterosclerose de grandes artérias
2	Aterosclerose de pequenas artérias
3	Cardioembolia
4	Indeterminado
5	Outras causas (ex: COVID-19)

Fonte: HAROLD P. Adams Jr. et al; Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke, Vol24, No1 January, 1993.

A escala de RANKIN modificada auxilia na avaliação do estado funcional dos pacientes vítimas de AVC. O paciente do caso apresentou RANKIN 3.

Tabela 2. Escala de avaliação funcional pós-AVC – Escala de Rankin modificada

Grau	Descrição	Sintomas
0	Sem sintomas	-
1	Nenhuma deficiência significativa a respeito dos sintomas	Incapaz de conduzir todas as atividades anteriores, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
2	Leve deficiência	Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	Deficiência moderada	Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).
4	Deficiência moderadamente grave	Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave	Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito	

Fonte: Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use off a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. Stroke. 2002;33:2243-2246.

Tabela 3: escore da ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Se pontuação ≥ 5 : compatível com CIVD (repetir exames diariamente); se pontuação < 5 : não inclui CIVD, mas os achados não são tão característicos (repetir exames em 24-48 horas).

Tabela 3: escore da ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Plaquetometria	$>100.000/mm^3$	50.000-100.000/ mm^3	$<50.000/mm^3$
D-dímero	baixo	moderadamente aumentado	fortemente aumentado ($>5x$ o valor normal)
Prolongamento do tempo de protrombina (TAP)	<3 segundos	1 segundo	>6 segundos

Fonte: Choi, Yoon Ji et al; Postoperative excessive blood loss after cardiac surgery can be predicted with the International Society on Thrombosis and Hemostasis scoring system. Volume 67, Issue 5, September–October 2017, Pages 508-515.

A avaliação neurológica deve ser rápida na estratificação da gravidade da doença, portanto se utiliza atualmente a escala National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS (Tabela 2), que necessita de profissionais capacitados para o procedimento de trombólise e que sejam familiarizados com o exame neurológico para sua realização. A trombólise

intravenosa é o método de primeira escolha para o tratamento do AVC isquêmico. Após a exclusão de hemorragia intracraniana, o paciente que se mantém eletivo a protocolo trombolítico deve ser submetido aos critérios de exclusão. Após o procedimento de trombólise, o paciente deve ser transferido para Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), e deve-se verificar o escore NIHSS regularmente, como foi realizado no paciente em questão.

O escore ASPECTS avalia a extensão do comprometimento da artéria cerebral média e os 10 subterritórios padronizados irrigados por ela, além do risco de sangramento com o tratamento trombolítico²⁸. Essa ferramenta avalia as sub-regiões em 2 cortes da TC de crânio, sendo um na altura do tálamo e dos núcleos da base, e o outro corte em um subnível acima dos núcleos da base, na corona radiata²⁸. Cada subárea com hipodensidade precoce na TC sem contraste diminui 1 ponto no escore, portanto uma TC normal constitui 10 pontos e um escore zero representa isquemia difusa no território da ACM²⁸. Em suma, quanto menor o escore ASPECTS, maior o risco de sangramento, sendo que 7-10 pontos indicam baixo risco de hemorragia e 5-7 pontos representam risco alto de hemorragia²⁸.

Estudos anteriores demonstram que, quando a terapêutica trombolítica é instituída ao paciente nas primeiras 4,5 horas, promove redução da incapacidade funcional em relação ao placebo. Nesse ínterim, a trombólise endovenosa é o método de primeira escolha para o tratamento do AVCI agudo (nível de evidência 1A).^{34,35} Embora a concentração elevada de marcadores de inflamação e hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19 não seja um critério de exclusão para a realização trombólise endovenosa, estudos anteriores realizados em pacientes não infectados por Sars-Cov-2, vítimas de AVCI agudo, demonstraram uma maior taxa de morbimortalidade e de hemorragias intracerebrais pós-trombolíticas.²² As diretrizes atuais especificam limites de elegibilidade para trombólise endovenosa com base na elevação do tempo de protrombina (TP), do INR e do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa), ou contagem reduzida de plaquetas. Porém ainda não há consenso em relação aos limiares associados ao maior risco ou ao benefício da trombólise endovenosa. Para a avaliação do perfil de coagulação, alguns testes como a tromboelastografia e a concentração sérica de D-dímero, podem ser necessários em casos de pacientes infectados pelo Sars-Cov-2, visando determinar a razão de risco e benefício da terapêutica trombolítica.²² No presente caso, não foram observadas intercorrências após a terapia trombolítica, corroborando para a evidência de que em pacientes COVID-19 positivos não há contraindicação para a

realização do procedimento, a menos que possuam outras comorbidades ou contraindicações já estabelecidas pelos guidelines.

5 CONCLUSÃO

As equipes de AVC devem atentar-se para o fato de que os pacientes com COVID-19 podem se apresentar com acidentes cerebrovasculares, sendo portanto, necessário o uso de equipamento de proteção individual (EPIs) adequada para o atendimento dos pacientes durante a pandemia. Dessa forma, é fundamental o desenvolvimento de planos e políticas públicas para não negligenciar o manejo de acidentes cerebrovasculares agudos, embora o controle da infecção por COVID-19 seja atualmente a prioridade. Além disso, mais pesquisas são necessárias para identificar as implicações neurológicas da COVID-19, suas manifestações sistêmicas, a possível relação causal entre a ocorrência de AVCI e a infecção pelo Sars-Cov-2 e a necessidade de hemocomponentes, principalmente quando a patogênese da doença contribui para o mecanismo de coagulopatia e disfunção endotelial, pois os parâmetros de coagulação podem ter valor prognóstico na infecção pela COVID-19. Devido à COVID-19 ser muito recente, necessitam-se de mais estudos acerca dos riscos e benefícios da terapêutica trombolítica nesses pacientes. Contudo, a trombólise endovenosa, até o presente momento, deve ser instituída precocemente para esses pacientes em virtude da sua eficácia já documentada e da capacidade de alterar a história natural de pacientes vítimas de AVCI agudo.

BIBLIOGRAFIA

1. ZHANG, Y. Z; HOLMES, E. C. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, Sidney, Australia, v. 181, ed. 2, p. 223-227, 16 abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420303287?via%3Dihub>. Acesso em: 21 ago. 2020.
2. WHO - World Health Organization. Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. China: WHO; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>. Acesso em: 4 ago. 2020.
3. LI , Long-Quan et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology: Wiley Periodicals, Inc., China*, 12 mar. 2020. DOI 10.1002/jmv.25757. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25757>. Acesso em: 21 ago. 2020.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para o manejo de pacientes com COVID, 2020. Brasília, 2020. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-Orientac--esManejoPacientes.pdf>. Acesso em: 4 ago. 2020
5. MAO, L et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, China, v. 77, ed. 6, p. 683–690, 10 abr. 2020. DOI 10.1001/jamaneurol.2020.1127. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>. Acesso em: 21 ago. 2020.
6. YACHOU, Y et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurological Sciences*, [s. l.], 28 jul. 2020. DOI 10.1007/s10072-020-04575-3. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-020-04575-3>. Acesso em: 21 ago. 2020.
7. ÖZDAĞ ACARLI, Ayşe Nur et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic. *Noro Psikiyatri Arsivi: Archives of Neuropsychiatry*, [s. l.], v. 57, ed. 2, p. 154-159, 1 maio 2020. DOI 10.29399/npa.26148. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/32550783>. Acesso em: 21 ago. 2020.
8. POYIADJI, Neo et al. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology: RSNA*, [s. l.], v. 296, n. 2, 31 mar. 2020. DOI 10.1148/radiol.2020201187. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187>. Acesso em: 4 ago. 2020.
9. ZHAO, Hua et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet: Neurology*, [s. l.], v. 19, ed. 5, p. 383-384, 1 abr. 2020. DOI 10.1016/S1474-4422(20)30109-5. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30109-5/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30109-5/fulltext#%20). Acesso em: 1 set. 2020.

10. MORIGUCHI, Takeshi et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases: Elsevier*, [s. l.], v. 94, p. 55-58, 1 maio 2020. DOI 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30195-8/fulltext#%20](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30195-8/fulltext#%20). Acesso em: 4 ago. 2020.

11. BEYROUT, Rahma et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [s. l.], v. 91, p. 889-891, 30 abr. 2020. DOI 10.1136/jnnp-2020-323586. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/91/8/889.info>. Acesso em: 1 set. 2020.

12. HOYER, Carolin et al. Acute Stroke in Times of the COVID-19 Pandemic: A Multicenter Study. *American Heart Association*, [S. l.], ano 2020, p. 2224–2227, 7 jul. 2020. DOI 10.1161/j.bbi.2020.04.077. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.030395>. Acesso em: 3 ago. 2020.

13. KLOK, F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, [S. l.], p. 145-147, 10 abr. 2020. DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Disponível em: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30120-1/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30120-1/fulltext). Acesso em: 3 ago. 2020.

14. AVULA, Akshay et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behavior, and Immunity*, [S. l.], v. 87, p. 115-119, 28 abr. 2020. DOI 10.1016/j.bbi.2020.04.077. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120306851?via%3Dihub>. Acesso em: 4 ago. 2020.

15. MARKUS, Hugh S; BRAININ, Michael. COVID-19 and stroke - A global World Stroke Organization perspective. *International Journal of Stroke*, [S. l.], v. 15(4), p. 361–364, 14 abr. 2020. DOI 10.1177/1747493020923472. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1747493020923472>. Acesso em: 4 ago. 2020.

16. CO, Christian Oliver C et al. Intravenous Thrombolysis for Stroke in a COVID-19 Positive Filipino Patient, a Case Report. *Journal of Clinical Neuroscience*, [S. l.], v. 77, p. 234–236, 1 maio 2020. DOI 10.1016/j.jocn.2020.05.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414622/>. Acesso em: 4 ago. 2020.

17. GARG, Ravindra K. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurology India*, [S. l.], v. 68, p. 560-572, 6 jul. 2020. DOI 10.4103/0028-3886.289000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32643664/>. Acesso em: 4 ago. 2020.

18. FARA, Michael G et al. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *J Thromb Haemost* ., [S. l.], v. 18(8), p. 2031-2033, 25 jun. 2020. DOI

0.1111/jth.14938. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464707/>. Acesso em: 5 ago. 2020.

19. JAIN, Rajan 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*, [S. l.], v. 414, p. 0022-510X, 19 maio 2020. DOI 10.1016/j.jns.2020.116923. Disponível em: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30260-4/fulltext#articleInformation](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30260-4/fulltext#articleInformation). Acesso em: 6 ago. 2020.

20. ARAUJO, Luis Fernando S Castro de et al. Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19. In: Rede CoVida: Ciência, Informação e Solidariedade. Covid19br.org, 30 mar. 2020. Disponível em: <http://www.isc.ufba.br/wp-content/uploads/2020/03/Aspectos-cl%C3%ADnicos-e-terap%C3%AAuticos-da-infec%C3%A7%C3%A3o-da-COVID-19-1.pdf>. Acesso em: 6 ago. 2020.

21. MASON, Robert J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*, [S. l.], ano 2020, v. 55, n. 4, 16 mar. 2020. DOI 10.1183/13993003.00607-2020. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/2000607>. Acesso em: 7 ago. 2020.

22. QURESHI, Adnan I. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Insights from an international panel. *American Journal of Emergency Medicine*, [S. l.], ano 2020, v. 38, p. 1548.e5-1548.e7, 10 maio 2020. DOI 10.1016/j.ajem.2020.05.018. Disponível em: [https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(20\)30356-9/fulltext#secst0005](https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(20)30356-9/fulltext#secst0005). Acesso em: 7 ago. 2020.

23. PIRES, Sueli Luciano; GAGLIARDI, Rubens José; GORZONI, Milton Luiz. ESTUDO DAS FREQUÊNCIAS DOS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM IDOSOS. *Arq Neuropsiquiatr*, São Paulo, ano 2004, v. 62, n. 3-B, p. 844-851, 1 set. 2004. DOI 10.1590/S0004-282X2004000500020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v62n3b/a20v623b.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2020.

24. HAROLD P. Adams Jr. et al; Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke*, Vol24, No1 January, 1993.

25. Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use off a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke*. 2002;33:2243-2246.

26. Choi, Yoon Ji et al; Postoperative excessive blood loss after cardiac surgery can be predicted with the International Society on Thrombosis and Hemostasis scoring system. Volume 67, Issue 5, September–October 2017, Pages 508-515

27. Manual de Rotinas para Atenção ao AVC. Ministério da Saúde. 1ed, Brasília - DF, 2013

28. MCA - Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) illustration - (modificado). Disponível em <https://radiopaedia.org/cases/mca-alberta-stroke-program-early-ct-score-aspects-illustration>

29. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young: Covid-19 Cases. *The New England Journal of Medicine: Correspondence* Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society., Massachusetts, EUA., v. -, n. -, p. 1-3, 28 abr. 2020. DOI 10.1056/NEJMc2009787. Disponível em: [nejm.org](https://www.nejm.org).
30. TANG, Ning, et al. “Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2020).
31. PAPAGEORGIU, Chrysoula, et al. “Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies.” *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 24.9_suppl (2018): 8S-28S.
32. “Covid-19 ligado a AVC de grandes vasos em jovens adultos”. *Medscape*- 1 maio,2020. Disponível em <https://portugues.medscape.com/verartigo/6504778>
33. BORNSTEIN SR, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with Covid-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:546-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
34. DIRETRIZES PARA TRATAMENTO DA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO – PARTE II. Comitê Executivo da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e Departamento Científico de Doenças Cerebrovasculares da Academia Brasileira de Neurologia. Disponível em: http://www.sbdcv.org.br/documentos/Diretrizes_SBDCV_AVC_Parte2_Portugu%C3%AAs.pdf
35. Wahlgren N, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007 Jan 27;369(9558):275-82. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4. Erratum in: *Lancet.* 2007 Mar 10;369(9564):826. PMID: 17258667.