

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO**

**Curso de Biomedicina**

**Bruno Mendes Cabral**

**LESÕES CEREBRAIS EM PACIENTES ACOMETIDOS  
PELA COVID - 19: OBSERVAÇÃO DE NEUROIMAGEM SOBRE A  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

**SÃO PAULO**

**2022**

**Bruno Mendes Cabral**

**LESÕES CEREBRAIS EM PACIENTES ACOMETIDOS  
PELA COVID - 19: OBSERVAÇÃO DE NEUROIMAGEM SOBRE A  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Biomedicina

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Me. Fernanda de Oliveira Queiroz

**SÃO PAULO**

**2022**

C1171 Cabral, Bruno Mendes.

Lesões cerebrais em pacientes acometidos pela covid-19: observação de neuroimagem sobre a ressonância magnética / Bruno Mendes Cabral. — São Paulo, 2022.

28 p.: il., P&B.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) — Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Me. Fernanda de Oliveira Queiroz.

Coorientador: Prof. João Arthur Gomes.

1. Coronavírus. 2. Covid-19. 3. SARS-CoV-2. I. Queiroz, Fernanda de Oliveira, orient. II. Gomes, João Arthur, coorient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

**Bruno Mendes Cabral**

**LESÕES CEREBRAIS EM PACIENTES ACOMETIDOS  
PELA COVID - 19: OBSERVAÇÃO DE NEUROIMAGEM SOBRE A  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Me. Fernanda de Oliveira Queiroz

São Paulo, 02 de dezembro de 2022

**Banca Examinadora**

---

Prof<sup>a</sup>. Me. Fernanda de Oliveira Queiroz

---

Prof. Me. João Arthur Gomes

---

Pós-graduado. Márcio Rocha da Paixão

Conceito Final: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

Aos meus pais, Helvécio e Maria, esse trabalho é dedicado a minha mãe biológica Maria Joana e a minha mãe de consideração Simone Cândido, por todo seu amor, carinho, zelo e exemplo de força

A minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Me. Fernanda de Oliveira Queiroz e ao meu coorientador Prof. Me. João Arthur Gomes pelo suporte, correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu trabalho de conclusão de curso.

Aos meus amigos Carol, Fernanda, Luzia, Thais e Vinicius que me deram suporte e me estimularam durante o ano e compreenderam a minha ausência pelo tempo dedicado aos estudos.

Ao setor de faturamento, a Camila, Guilherme, Igor, Márcio, Rosangela e Sthefanny que de alguma maneira contribuíram no desenvolvimento do meu trabalho.

Aos professores do curso de Biomedicina, que através dos seus ensinamentos permitiram que eu pudesse hoje estar concluindo esse trabalho.

Por fim agradeço a Deus, por ter me concedido saúde, força e disposição para conciliar minha rotina de trabalho e faculdade.

## RESUMO

Os coronavírus são vírus envelopados, podem infectar humanos e animais, o vírus é visível por microscopia eletrônica, e é formado por glicoproteínas.<sup>1</sup> Os coronavírus são agentes causadores de patologias respiratórias, hepáticas, intestinais e neurológicas.<sup>1</sup> Os primeiros relatos da doença do COVID-19 surgiram em dezembro de 2019 em Wuhan, província de Hubei centro da China, em janeiro de 2020 o vírus teria infectado em média 2.761 de pessoas na China e foi associado a 80 mortes.<sup>2</sup> Os sintomas típicos são: febre, tosse seca, dificuldade respiratória, cefaleia e pneumonia. O instituto de Virologia Wuhan constatou que a maioria dos primeiros pacientes infectados tiveram contato com o mercado de frutos do mar de Wuhan.<sup>2</sup> A OMS anunciou que a epidemia era uma emergência de saúde pública de interesse internacional, posteriormente em 30 de janeiro de 2020 declarou ser uma pandemia.<sup>1</sup> Com o aumento progressivo de pacientes com COVID-19, apareceram diversos sinais e sintomas e os relatos de danos neurológicos que afetam o sistema central e periférico começaram a serem evidentes.<sup>3</sup> As complicações por COVID-19 normalmente são mais presentes no sistema respiratório, mas há relatos crescentes de complicações envolvendo o sistema nervoso central e periférico. Os sintomas dessas complicações podem variar em encefalopatia, meningoencefalite, acidente vascular cerebral isquêmico e encefalopatia necrosante aguda.<sup>4</sup> Na ressonância magnética de crânio com sequência FLAIR foi possível identificar infartos e micro-hemorragias, esses achados apontam que o SARS-CoV-2 pode alterar a barreira hematoencefálica e entrar no cérebro, e explica o aparecimento dos sintomas neurológicos e a formação de microtrombos fatais e até a ocorrência de encefalite associada ao COVID-19.<sup>4</sup>

**Palavras-chave:** Coronavírus. COVID-19. SARS-CoV-2. Danos neurológicos. Ressonância Magnética.

## ABSTRACT

Coronaviruses are enveloped viruses, they can infect humans and animals, the virus is visible by electron microscopy, and is formed by glycoproteins.<sup>1</sup> Coronaviruses are enveloped viruses, It can infect humans and animals, the virus is visible by electron microscopy, and is formed by glycoproteins.<sup>1</sup> Coronaviruses is causative agents of respiratory, hepatic, intestinal and neurological pathologies.<sup>1</sup> The first reports of COVID-19 disease appeared in December 2019 in Wuhan, central China's Hubei province, in January 2020 the virus would have infected an average of 2,761 people in China and was associated with 80 deaths.<sup>2</sup> Typical symptoms are: fever, dry cough, difficulty respiratory, headache and pneumonia. The Wuhan Institute of Virology found that most of the first infected patients had contact with the Wuhan seafood market.<sup>2</sup> The WHO announced that the epidemic was a public health emergency of international concern, In January 30th, 2020 declared be a pandemic.<sup>1</sup> With the progressive increase of patients with COVID-19, several signs and symptoms appeared and reports of neurological damage affecting the central and peripheral system began to be evident.<sup>3</sup> Complications by COVID-19 are usually more present in the respiratory system, but there are increasing reports of complications involving the central and peripheral nervous systems. The symptoms of these complications can vary between encephalopathy, meningoencephalitis, ischemic stroke and acute microhemorrhages necrotizing encephalopathy.<sup>4</sup> On cranial magnetic resonance imaging with FLAIR sequence, it was possible to identify infarctions and, these findings indicate that SARS-CoV-2 can alter the blood-brain barrier and enter the brain, and explains the onset of neurological symptoms and the formation of fatal microthrombi and even the occurrence of encephalitis associated with COVID-19.<sup>4</sup>

**Keywords:** Coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2. Neurological damage. Magnetic resonance imaging.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sequências FLAIR e T2 .....	18
Figura 2: Sequências T1 pré e pós contraste.....	18
Figura 3: Imagem ponderada em DWI e mapa ADC.....	19
Figura 4: Imagem ponderada em SWI .....	20
Figura 5: Caso 1 - meningite/encefalite associada ao SARS-2.....	21
Figura 6: Caso 2 - encefalomielite associada ao SARS-2.....	22
Figura 7: Caso 3 - encefalomielite associada ao SARS-2.....	23
Figura 8: Caso 3 - encefalomielite associada ao SARS-2.....	23
Figura 9: Caso 4 - encefalopatia associada ao SARS-2 .....	24
Figura 10: Caso 5 - encefalopatia associada ao SARS-2 .....	25
Figura 11: Caso 6 - encefalopatia associada ao SARS-2 .....	25

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	9
2 JUSTIFICATIVA .....	11
3 OBJETIVOS .....	12
3.1 Objetivo geral .....	12
3.2 Objetivos específicos .....	12
4 METODOLOGIA.....	13
5 DESENVOLVIMENTO .....	13
5.1 Epidemiologia.....	13
5.2 Fisiopatologia .....	15
5.2.1 Lesão neural por SARS-CoV-2.....	15
5.2.2 COVID-19: Achados em neuroimagem e suas características clínicas .....	16
5.2.3 Ressonância magnética: Imagens ponderadas em T1 pré e pós contraste, T2 e FLAIR.....	17
5.2.4 Ressonância magnética: imagem ponderada por difusão (DWI) .....	18
5.2.5 Ressonância magnética: imagem ponderada em suscetibilidade (SWI).....	19
5.2.6 Caso de meningite/encefalite associada ao SARS-2 .....	20
5.2.7 Caso de encefalomielite associada ao SARS-2 .....	21
5.2.8 Caso de encefalopatia associada ao SARS-2 .....	23
6 DISCUSSÃO .....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## 1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus envelopados, possuem um genoma de RNA de fita simples, seu comprimento pode variar de 26 a 32 quilobases.<sup>1</sup> O termo coronavírus surgiu pelo formato peculiar do vírus que remete a uma coroa, o vírus é visível por microscopia eletrônica e é formado por glicoproteínas, pertencem à subfamília Orthocoronavirinae, família Coronaviridae, ordem Nidovirales. A família Coronaviridae é composta por quatro gêneros chamado alfa, beta, delta e gamacoronavírus. Os coronavírus são agentes causadores de patologias respiratórias, hepáticas, intestinais e neurológicas, podendo infectar humanos e animais.<sup>1</sup>

Os primeiros relatos da doença do COVID-19 surgiram em dezembro de 2019 em Wuhan, província de Hubei centro da China, onde foi observado um surto epidêmico de pneumonia com origem até então desconhecida. Este surto teve um grande aumento em janeiro de 2020, onde o vírus já teria infectado em média de 2.761 pessoas na China e foi associado a 80 mortes.<sup>2</sup> Os sintomas típicos são febre, tosse seca, dificuldade respiratória, cefaleia e pneumonia. Cientistas do Instituto de Virologia Wuhan constatou que a maioria dos primeiros pacientes infectados tiveram contato com o mercado de frutos do mar de Wuhan; de 7 pacientes com pneumonia grave, 6 são entregadores ou vendedores do mercado e 5 amostras constataram positivas ao PCR para CoVs.<sup>2</sup>

A OMS anunciou que a epidemia era uma emergência de saúde pública de interesse internacional. Posteriormente em 30 de janeiro de 2020 declarou ser uma pandemia.<sup>1</sup>

Com o aumento progressivo de pacientes com COVID-19 apareceram diversos sinais e sintomas, e relatos de danos neurológicos que afetam o sistema central e periférico começaram a ser evidentes. Vários mecanismos patogênicos foram propostos para explicar as complicações neurológicas do COVID-19.<sup>3</sup>

As complicações por COVID-19 normalmente são mais presentes no sistema respiratório, mas há relatos crescentes de complicações envolvendo o sistema nervoso central e periférico, os sintomas dessas complicações podem variar em encefalopatia, meningoencefalite, acidente vascular cerebral isquêmico e

encefalopatia necrosante aguda. Com a ressonância magnética de crânio com sequência FLAIR foi possível identificar infartos e micro-hemorragias.<sup>4</sup>

As síndromes neurológicas são individuais ou em combinação: lesão neural viral direta, síndrome de hiperinflação secundária, inflamação para e pós-infecciosa, distúrbios imunomediados e/ou os efeitos de um distúrbio sistêmico grave com consequências neurológicas de sepse, hiperpirexia, hipóxia, hipercoagulabilidade e doença crítica.<sup>4</sup>

Esses achados apontam que o SARS-CoV-2 pode alterar a barreira hematoencefálica e entrar no cérebro, explicando o aparecimento dos sintomas neurológicos, a formação de microtrombos fatais e até a ocorrência de encefalite associada ao COVID-19. Além disso, para atravessar a barreira hematoencefálica, o SARS-CoV-2 pode entrar no cérebro por transferência trans-sináptica, canais nervosos ópticos e olfativos e células endoteliais vasculares.<sup>3</sup>

Alguns estudos de autópsia relataram os achados neuropatológicos de pacientes com infecções por SARS-CoV-2, incluindo alterações hipóxicas, lesões vasculares, patologia desmielinizante semelhante à encefalomielite disseminada aguda, astrocitose reativa, microgliose e hemorragia cerebral ou sufusão hemorrágica. O RNA viral foi detectado em níveis baixos por transcriptase reversa quantitativa-PCR em alguns casos, mas as evidências que ligam diretamente o vírus à neuropatologia associada à COVID são controversas.<sup>5</sup>

O hipocampo é vulnerável a infecções por coronavírus, aumentando assim a probabilidade de comprometimento da memória pós infecção e aceleração de distúrbios neurodegenerativos.<sup>6</sup> O hipocampo é uma estrutura alongada com três camadas (molecular, piramidal e polimórfica) localizadas na superfície medial do lobo temporal.<sup>7</sup> Sua semelhança com um cavalo-marinho inspirou seu nome em homenagem a essa criatura marinha (gênero Hippocampus). O hipocampo é altamente sensível a danos por hipóxia, isquemia ou encefalite.<sup>8</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA

As complicações causadas pelo coronavírus nem sempre acontecem apenas no trato respiratório, o coronavírus também podem invadir o sistema nervoso central e causar síndromes neurológicas que afetam todo o neuroeixo, incluindo a vasculatura cerebral. Sintomas neurológicos têm sido descritos em pacientes acometidos pela COVID-19, como cefaleia, tontura, mialgia e anosmia, além de casos de encefalopatia, encefalite, encefalopatia necrosante hemorrágica, acidente vascular cerebral, crises epiléticas, associados a Infecção por SARS-CoV-2. A ressonância magnética reflete as estruturas cerebrais de forma não invasiva, auxiliando na investigação, tratamento e no acompanhando dos pacientes para averiguar as consequências neurológicas a longo prazo.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Revisar materiais bibliográficos existentes que explicam os impactos das lesões neurológicas associadas ao COVID-19 e como a ressonância magnética auxilia no diagnóstico, tratamento e prognóstico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

O presente trabalho teve por objetivo compreender os mecanismos fisiopatológicos do coronavírus no sistema nervoso central e periférico, suas manifestações clínicas e como a ressonância magnética auxilia no rastreamento de lesões cerebrais multifocais e micro-hemorragias, contribuindo no tratamento e no acompanhamento do paciente.

## 4 METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica, foi realizado uma pesquisa a partir de artigos publicados na base Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e PubMed, a pesquisa não foi limitada a um período, porém teve um foco maior em artigos publicados entre 2020 a 2022 e incluiu todos os artigos das bases de dados. Os artigos científicos trouxeram informações essenciais para o esclarecimento dos temas como epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, princípios físicos da ressonância magnética e às sequências necessárias investigação de lesões cerebrais.

## 5 DESENVOLVIMENTO

### 5.1 Epidemiologia

Os coronavírus zoonóticos foram descobertos na década de 1960. Desde então, os coronavírus humanos patogênicos foram identificados a partir do SARS-CoV em 2002. Com a recente detecção do SARS-CoV-2, agora existem sete coronavírus humanos. Aqueles que causam doenças leves são os 229E, OC43, NL63 e HKU1, e as espécies patogênicas são SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.<sup>9</sup>

Os coronavírus são esféricos (diâmetro de 125 nm) e envoltos com pontas em forma de taco na superfície, dando a aparência de uma coroa solar, com tamanhos de genoma variando de 26 a 32 quilobases de comprimento, os CoVs têm o maior genoma para vírus de RNA, com base em critérios genéticos e antigênicos.<sup>9</sup>

Dentro do nucleocapsídeo helicoidalmente simétrico está o RNA de fita simples com polaridade positiva, esse formato é incomum entre os vírus de RNA de sentido positivo. O genoma coronaviral contém quatro proteínas estruturais principais: o spike, membrana, envelope e a proteína nucleocapsídeo, todas as proteínas citadas são codificadas na extremidade do genoma. A proteína S é mediadora da ligação do vírus aos receptores da superfície da célula hospedeira, resultando em fusão e subsequente entrada viral. A proteína M é a proteína mais abundante e define a forma

do envelope viral. A proteína E é a menor das principais proteínas estruturais e participa da montagem e brotação viral.<sup>9</sup>

Pertencem à subfamília Orthocoronavirinae, família Coronaviridae, ordem Nidovirales. A família Coronaviridae é composta por quatro gêneros, chamados alfa, beta, delta e gamacoronavírus. Os coronavírus são agentes causadores de patologias respiratórias, hepáticas, intestinais e neurológicas.<sup>1</sup>

Os primeiros relatos da doença do COVID-19 surgiram em dezembro de 2019 em Wuhan, província de Hubei centro da China, onde foi observado um surto epidêmico de pneumonia com origem até então desconhecida. Este surto teve um grande aumento e em janeiro de 2020 o vírus já teria infectado em média de 2.761 pessoas na China e foi associado a 80 mortes.<sup>2</sup> Os sintomas típicos são febre, tosse seca, dificuldade respiratória, cefaleia e pneumonia. Ao pesquisarem sobre a etiologia do vírus, cientistas do Instituto de Virologia Wuhan constatou que a maioria dos primeiros pacientes infectados tiveram contato com o mercado de frutos do mar de Wuhan, de 7 pacientes com pneumonia grave, 6 são entregadores ou vendedores do mercado e 5 amostras constataram positivas ao PCR para CoVs.<sup>2</sup>

Em 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada de casos de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Em 7 de Janeiro de 2020 um novo coronavírus foi oficialmente anunciado como agente causador, e a sequência do genoma viral foi posteriormente liberada três dias depois para apoio imediato à saúde pública por meio do recurso online da comunidade virológica. A OMS anunciou que a epidemia era uma emergência de saúde pública de interesse internacional, posteriormente em 30 de janeiro de 2020 declarou ser uma pandemia.<sup>1</sup>

Em 11 de fevereiro de 2020, a OMS nomeou a nova pneumonia induzida por coronavírus como doença de coronavírus 2019 (COVID-19). Por volta da mesma época, a Comissão Internacional de Classificação de Vírus anunciou que o 2019-nCov provisoriamente conhecido foi nomeado Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2).<sup>9</sup>

Em 5 de abril de 2020, a OMS recebeu a notificação de que 1.133.758 casos de COVID-19 foram confirmados em laboratório e que 62.784 mortes foram causadas pelo vírus (taxa de mortalidade de 5,5%).<sup>9</sup>

## 5.2 Fisiopatologia

### 5.2.1 Lesão neural por SARS-CoV-2

A ligação do vírus à célula hospedeira é iniciada por interações entre a proteína S e seu receptor específico. Após a ligação ao receptor, o vírus entra no citosol da célula hospedeira através da clivagem da proteína S por uma enzima protease, seguida pela fusão das membranas viral e celular. Em alguns CoVs, a proteína S também é intermediadora da fusão célula-célula entre células infectadas e células adjacentes não infectadas, resultando na formação de células gigantes multinucleadas, uma estratégia que permite espalhar-se entre as células, evitando anticorpos neutralizantes de vírus.<sup>9</sup>

A princípio pensava-se que o SARS-CoV-2 teria grande dificuldade em passar pela barreira hematoencefálica densa, mas com estudos pós morte sobre a patologia cerebral de pacientes com COVID-19 foi possível identificar 3 achados importantes: o receptor de ligação à proteína SARS-CoV-2 spike, ACE2, é amplamente expresso nas células endoteliais microvasculares do cérebro, a proteína S pode danificar diretamente a integridade da barreira hematoencefálica densa em vários graus, a proteína S pode induzir a resposta inflamatória das células endoteliais microvasculares que alteram a função da barreira hematoencefálica densa, portanto o vírus entra no cérebro através da proteína S viral, que pode ligar-se ao receptor ACE2.<sup>3</sup>

Um número crescente de estudos tem apoiado essa patogênese molecular no cérebro, pois a distribuição da expressão de ACE2 em diferentes locais nos tecidos cerebrais de animais e humanos é amplamente expressa em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos em todo o cérebro, essas descobertas apoiam um mecanismo molecular pelo qual o SARS-CoV-2 entra no cérebro e causam danos neuronais, além disso, para atravessar a barreira hematoencefálica, o SARS-CoV-2 pode entrar no cérebro por transferência trans-sináptica, canais nervosos ópticos e olfativos e células endoteliais vasculares, quando o vírus SARS-CoV-2 liga-se ao receptor ACE2, ele viaja de maneira axonal retrógrada para atingir o sistema nervoso central.<sup>3</sup>

Quando finalmente chega ao seu destino, o vírus se replica rapidamente e usa seus mecanismos exclusivos para causar morte celular ou comprometimento funcional, replicação viral rápida, dano celular direto, ativação do sistema imunológico e mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, são as prováveis causas dos sintomas agudos do COVID-19 e podem explicar as sequelas a longo prazo, a liberação de um grande número de citocinas pró-inflamatórias aumenta a permeabilidade vascular, coagulação sanguínea anormal e falência de múltiplos órgãos, essas citocinas também podem ter um papel no aumento da permeabilidade microvascular no SNC, facilitando a entrada de SARS-CoV-2 através da barreira hematoencefálica.<sup>3</sup>

### **5.2.2 COVID-19: Achados em neuroimagem e suas características clínicas**

O exame de ressonância magnética do cérebro pode ser realizado com uma ampla variedade de sequências de pulso, deve ser individualizado e adaptado à questão clínica em questão sob a supervisão do médico radiologista, protocolos básicos de imagem mais comumente aceitos para ressonância magnética do cérebro atualmente incluem uma sequência ponderada em T1 no plano sagital e recuperação de inversão atenuada por fluido ponderada em T2 (FLAIR) no plano axial, a Imagem de difusão, se disponível, é útil em muitas indicações.<sup>10</sup>

Achados de imagem cerebral em pacientes com COVID-19 mostraram padrões neurorradiológicos no lobo temporal medial, lesões multifocais na substância branca cerebral e micro-hemorragias.<sup>3</sup>

As anormalidades de neuroimagem, na encefalopatia associada ao COVID-19 geralmente são na forma de hiperintensidade de sinal T2/FLAIR da substância branca cortical ou subcortical, em muitos pacientes, hiperintensidade da substância branca T2/FLAIR periventricular e os microsangramentos na ressonância magnética são frequentemente atribuídos à microangiopatia. Pacientes criticamente doentes de COVID-19 apresentam coagulopatia grave e apresentam risco aumentado de hemorragia cerebral espontânea, manifestando-se como micro-hemorragias disseminadas; algumas encefalopatias associadas ao COVID-19 apresentam achados distintos de neuroimagem: a encefalopatia necrosante aguda é uma doença cerebral de rápida evolução caracterizada por lesões de neuroimagem simétricas e

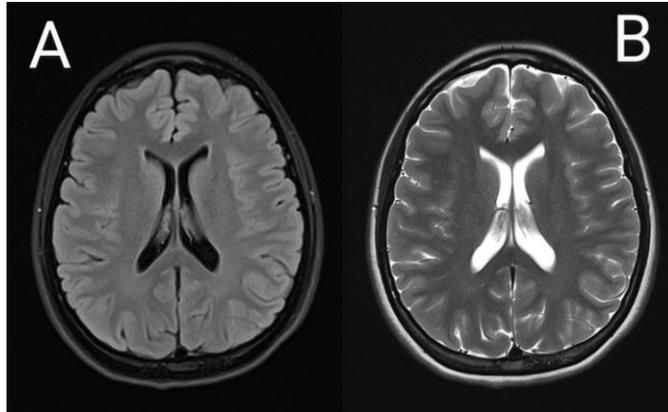
múltiplas no tálamo, gânglio basal, substância branca cerebral profunda e tronco encefálico, a encefalomielite disseminada aguda é uma doença autoimune desmielinizante do cérebro, que se manifesta clinicamente com encefalopatia e sinais neurológicos multifocais. As encefalites/encefalopatias associadas à COVID-19, como outras encefalopatias, apresentam-se clinicamente com confusão, agitação, delírio e coma, sintomas neurológicos inespecíficos como mialgias, dor de cabeça, tontura, anosmia e disgeusia foram relatados nos estágios iniciais da doença, alteração da consciência indicativa de encefalopatia ocorreu principalmente em pacientes idosos com doença grave e avançada, convulsões foram manifestações comuns antes que os pacientes desenvolvessem a consciência alterada.<sup>11</sup>

### **5.2.3 Ressonância magnética: Imagens ponderadas em T1 pré e pós contraste, T2 e FLAIR**

O achado de imagem mais comum na ressonância magnética T2/FLAIR inclui lesões simétricas e multifocais com envolvimento talâmico invariável, lesões no tronco cerebral, substância branca, cerebelo, substância branca cortical e subcortical, hiperintensidade T2/FLAIR na área periventricular e várias micro-hemorragias.<sup>11</sup>

Observa-se na figura 1 imagem A: Sequência axial FLAIR que consistem em um pulso de recuperação de inversão para anular o sinal do LCR e um longo tempo de eco para produzir uma sequência fortemente ponderada em T2, a técnica FLAIR produz imagens altamente sensíveis ao prolongamento ponderado em T2 no tecido, comparado com imagens convencionais ponderadas em T2 (figura 1, imagem B) densidade de prótons, o uso da sequência FLAIR melhora a detecção de lesões no espaço subaracnóideo e no parênquima cerebral, particularmente de lesões próximas à interface cérebro-LCR.<sup>12</sup>

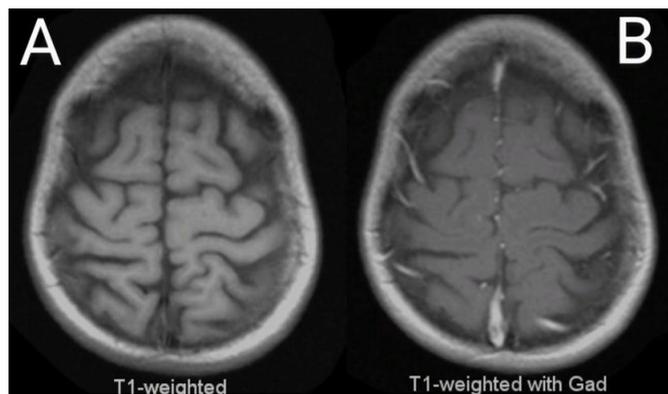
**Figura 1: Sequências FLAIR e T2**



Fonte: <https://radiopaedia.org/cases/normal-mri-brain-3?lang=us><sup>13</sup>

Os quelatos de gadolínio podem ser administrados por via intravenosa quando há suspeita de ruptura da barreira hematoencefálica, as imagens pós-contraste são obtidas nos planos axial e/ou coronal e/ou sagital com sequências curtas TR e TE (ponderadas em T1), observa-se na figura 2 as imagens axiais ponderadas em T1 pós-contraste devem ser comparadas às imagens pré-contraste.<sup>10</sup>

**Figura 2: Sequências T1 pré e pós contraste**



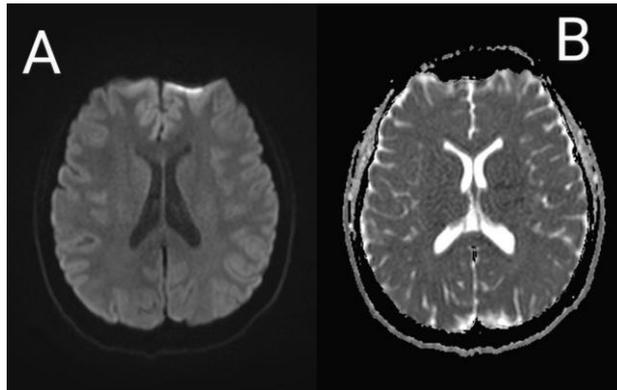
Fonte: <https://radiopaedia.org/cases/normal-mri-brain-3?lang=us><sup>13</sup>

#### 5.2.4 Ressonância magnética: imagem ponderada por difusão (DWI)

Na figura 3 observa-se na imagem A: uma imagem axial ponderada por difusão (DWI) esse método gera contraste de sinal com base nas diferenças no movimento

browniano. DWI é utilizado para avaliar a função molecular e microarquitetura do corpo humano, o contraste do sinal DWI pode ser quantificado por mapas de coeficiente de difusão aparente e atua como uma ferramenta para resposta ao tratamento (imagem 3 figura B), tecidos com difusão restrita são brilhantes na imagem e hipointensos no mapa ADC.<sup>14</sup>

**Figura 3: Imagem ponderada em DWI e mapa ADC**

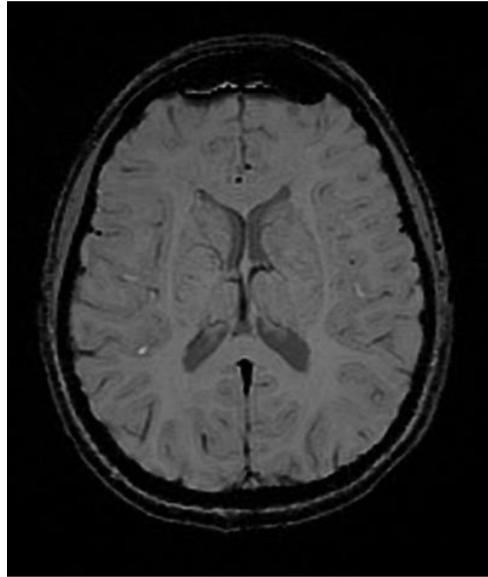


Fonte: <https://radiopaedia.org/cases/normal-mri-brain-3?lang=us><sup>13</sup>

### 5.2.5 Ressonância magnética: imagem ponderada em suscetibilidade (SWI)

Na figura 4 observa-se uma imagem axial ponderada em suscetibilidade (SWI): é um método que usa a natureza intrínseca dos campos magnéticos locais para aumentar o contraste da imagem para melhorar a visibilidade de várias fontes de suscetibilidade e facilitar a interpretação diagnóstica. Vários estudos mostraram que o SWI é muito mais sensível na detecção da presença de micro-hemorragias do que as sequências gradiente-padrão, isso se deve em grande parte à sensibilidade do SWI aos produtos sanguíneos, à maior resolução em que o SWI geralmente é coletado e ao aumento do contraste SWI fornecido entre o tecido parenquimatoso normal e a deposição anormal de ferro, a detecção geralmente é baseada na forma e nas características do sinal, como intensidade do sinal e efeitos de floração, estudos apontam que o volume da lesão no SWI se correlaciona com a gravidade da lesão, enquanto o volume da lesão no FLAIR não, embora os volumes de lesão medidos por ambas as técnicas tenham mostrado uma correlação positiva com o comprometimento cognitivo.<sup>15</sup>

**Figura 4: Imagem ponderada em SWI**

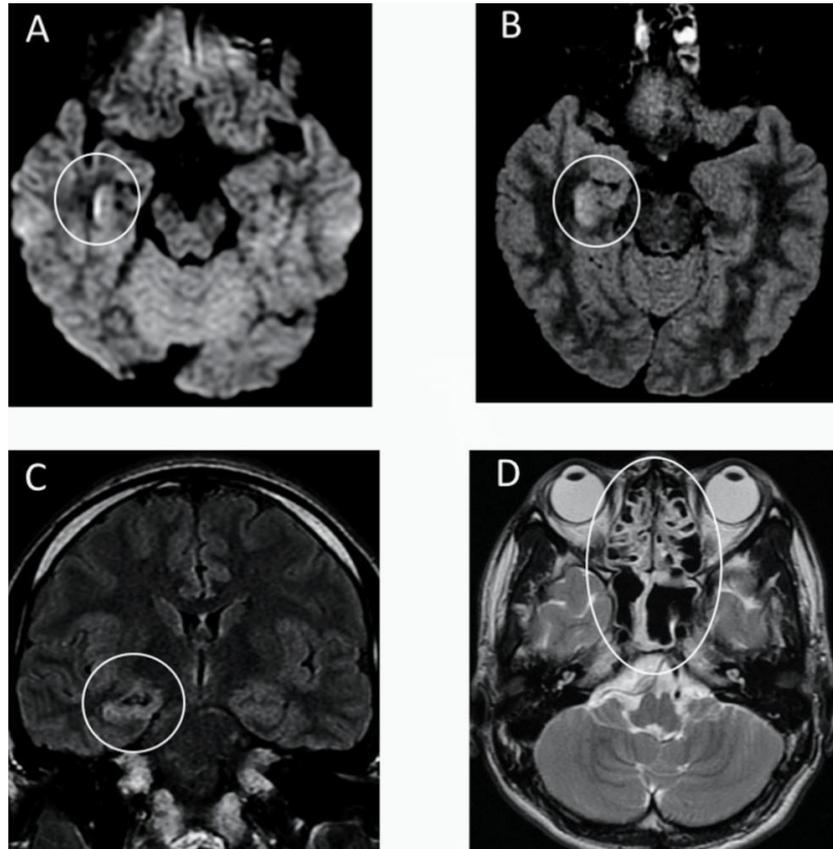


Fonte: <https://radiopaedia.org/cases/normal-mri-brain-3?lang=us><sup>13</sup>

### **5.2.6 Caso de meningite/encefalite associada ao SARS-2**

Caso 1 - Um caso de meningoencefalite foi descrito em um homem japonês de 24 anos com sintomas de COVID-19, apresenta crises epiléticas generalizadas e perda de consciência. A ressonância magnética cerebral revelou áreas hiperintensas no ventrículo lateral direito, lobo temporal mesial e hipocampo. Na figura 5 observa-se exame de ressonância magnética cerebral realizada 20 horas após a admissão, na imagem A: Imagens ponderadas em difusão (DWI) em corte axial mostraram hiperintensidade ao longo da parede do corno inferior do ventrículo lateral direito, nas imagens B,C: recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) em cortes axial (B) e corte coronal (C) mostraram alterações de sinal hiperintensa no lobo temporal mesial direito e hipocampo com leve atrofia hipocampal, esses achados indicaram ventriculite lateral direita e encefalite principalmente no lobo mesial direito e hipocampo, imagem D: A imagem ponderada em T2 corte axial mostrou sinusite paranasal.<sup>16</sup>

**Figura 5: Caso 1 - meningite/encefalite associada ao SARS-2**



Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251791/><sup>16</sup>

### 5.2.7 Caso de encefalomielite associada ao SARS-2

Caso 2 - Um caso de encefalomielite em um homem hispânico de 68 anos, apresentou-se ao hospital com falta de ar, congestão torácica, febre, dor de cabeça e de garganta. A ressonância magnética cerebral revelou focos hiperintensos da substância branca periventricular bilateral na sequência de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR), sem difusão restrita associada, realce ou hemorragia. Na figura 6 observa-se uma sequência FLAIR em corte axial com hiperintensidades na substância branca periventricular simétricas multifocais (setas brancas).<sup>17</sup>

**Figura 6: Caso 2 - encefalomielite associada ao SARS-2**

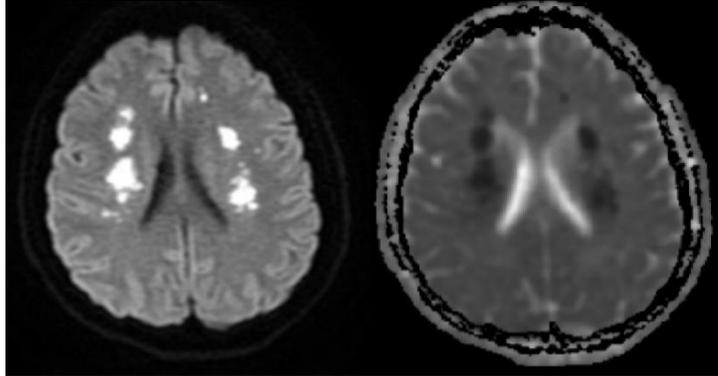


Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34485076/><sup>17</sup>

Caso 3 - Uma mulher na faixa etária de 40 anos apresentou-se ao setor de emergência após desenvolver disfagia, disartria e encefalopatia. Neurologicamente, ela estava acordada em alerta e seguia os comandos com lentidão, dificuldade em fala com componentes de, disartria e afasia expressiva. Possui histórico de hipertensão controlada e dislipidemia.<sup>18</sup> Na figura 7 observa-se uma ressonância magnética cerebral com alterações no mapa de imagem ponderada de difusão subcortical (DWI) na imagem à esquerda e coeficiente de difusão aparente (ADC) na imagem à direita.<sup>18</sup>

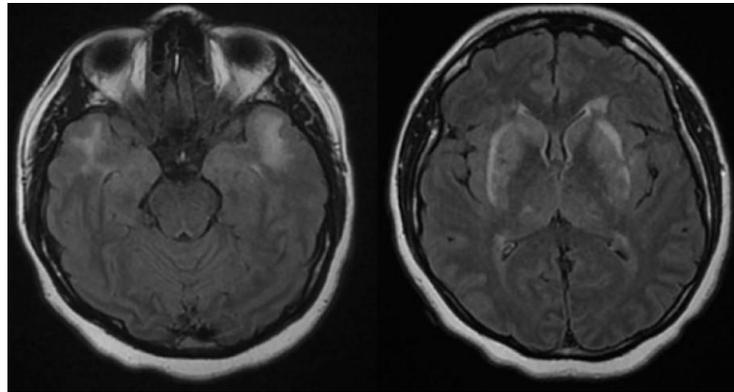
Na figura 8 observa-se ressonância cerebral com alterações subcorticais e temporais em T2 FLAIR.<sup>18</sup>

**Figura 8: Caso 3 - encefalomielite associada ao SARS-2**



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537964/><sup>18</sup>

**Figura 7: Caso 3 - encefalomielite associada ao SARS-2**

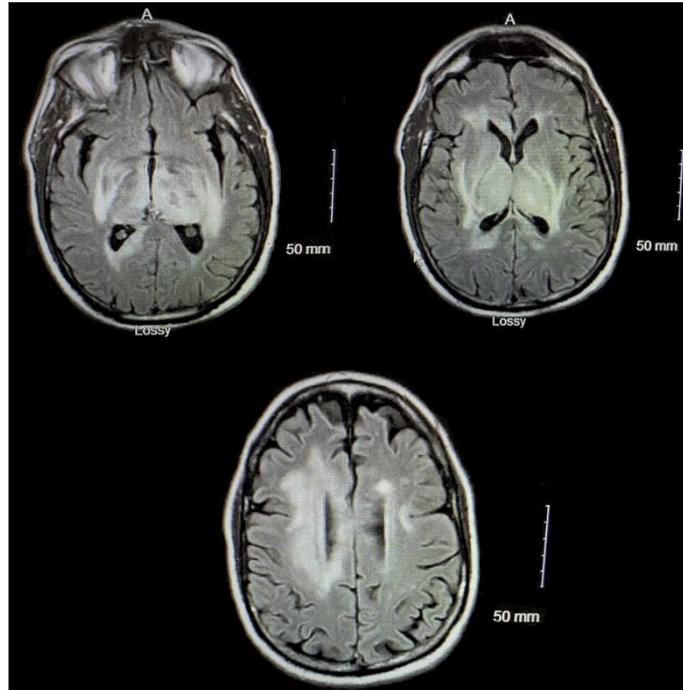


Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537964/><sup>18</sup>

### **5.2.8 Caso de encefalopatia associada ao SARS-2**

Caso 4 - Um homem de 67 anos foi internado no hospital para tratamento de pneumonia por COVID-19 devido ao agravamento da hipóxia, apresentando também afasia, foi transferido para a UTI. Na figura 9 observa-se uma ressonância magnética do cérebro com micro-hemorragias dispersas e edema em núcleos profundos sugerindo encefalopatia necrosante.<sup>19</sup>

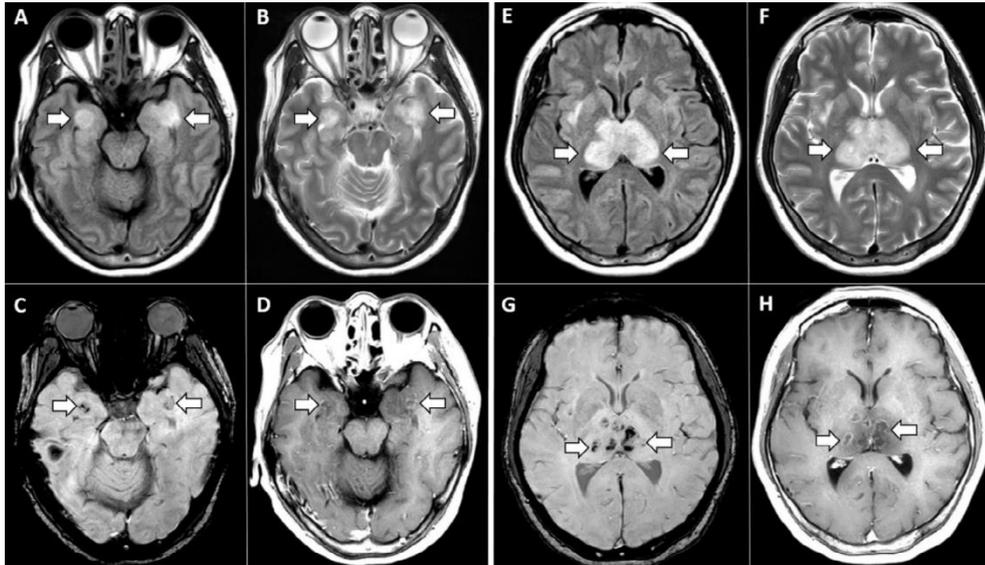
**Figura 9: Caso 4 - encefalopatia associada ao SARS-2**



Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458032/><sup>19</sup>

Caso 5: caso de encefalopatia necrosante aguda hemorrágica: paciente de 50 anos acometida pela COVID-19, apresentava sintomas de febre, tosse e estado mental alterado, a ressonância magnética mostrou lesões hemorrágicas multifocais, simétricas, em forma de anel, com realce de contraste no tálamo, ínsula e lobos temporais e mediais.<sup>20</sup> Observa-se na figura 10 imagens de ressonância magnética em cortes axiais que demonstra hiperintensidade em T2 FLAIR dentro da região medial bilateral, lobos temporais e tálamo imagens A, B, E, F com evidência de hemorragia indicada por intensidade do sinal em imagens ponderadas por sensibilidade em imagens C, G (9) e realce do aro no pós-contraste nas imagens D, H.<sup>20</sup>

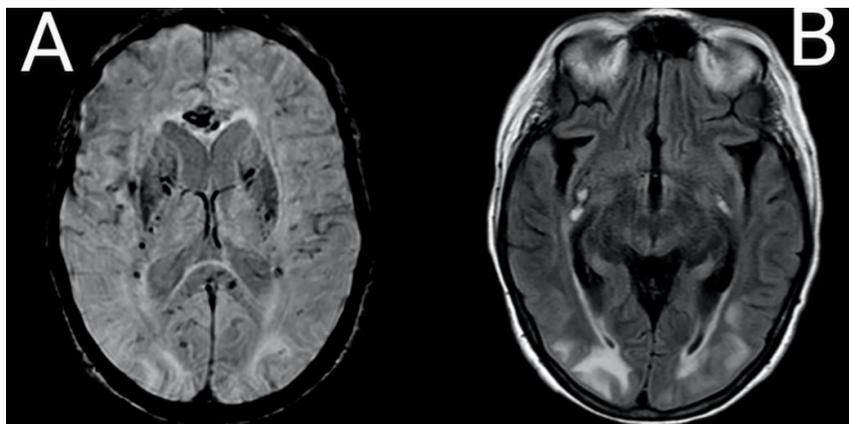
**Figura 10: Caso 5 - encefalopatia associada ao SARS-2**



Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228363/><sup>20</sup>

Caso 6: Uma mulher de 63 anos de idade acometida pela COVID-19 apresentava sintomas de febre, prostração, dispneia, tosse seca, hiposmia e mialgia. Foi realizado uma ressonância magnética cerebral: na figura 11 observa-se na imagem A: corte axial ponderada em suscetibilidade com diversos focos de micro-hemorragia puntiforme na substância branca profunda e subcortical, principalmente na cápsula interna e no corpo caloso. Na imagem B: corte axial ponderado em FLAIR com hiperintensidade simétrica e confluyente, afetando a substância branca justa e subcortical, principalmente suas regiões occipital e parietais, é evidente três hemorragias subagudas com menos de 1 cm nas cápsulas externas nas imagens de recuperação de inversão atenuada por fluidos e hiperintensidade em T1.<sup>21</sup>

**Figura 11: Caso 6 - encefalopatia associada ao SARS-2**



Fonte: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/BJSZnSgTPRBYmF9vKbfM69K/><sup>21</sup>

## 6 DISCUSSÃO

Foi realizado uma revisão bibliográfica de achados clínicos em uma série de pacientes com COVID-19 que foram submetidos a exames de ressonância magnética cerebral, esse trabalho compreendeu os mecanismos fisiopatológicos do COVID-19 no sistema nervoso central e periférico e os impactos a longo prazo das lesões neurológicas associadas ao COVID-19, o presente trabalho cita a importância do exame de ressonância magnética cerebral e como ele auxilia no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes.

Os coronavírus zoonóticos foram descobertos na década de 1960, os coronavírus humanos patogênicos foram identificados a partir do SARS-CoV em 2002, com a recente detecção do SARS-CoV-2 agora existem sete coronavírus humanos e as espécies patogênicas são SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.<sup>9</sup> A ligação do SARS-CoV-2 à célula hospedeira é iniciada por interações entre a proteína S e seu receptor específico, após a ligação ao receptor, o vírus entra no citosol da célula hospedeira através da clivagem da proteína S por uma enzima protease, seguida pela fusão das membranas viral e celular.<sup>9</sup>

O coronavírus também podem invadir o sistema nervoso central e causar síndromes neurológicas que afetam todo o neuroeixo, incluindo a vasculatura cerebral. Sintomas neurológicos têm sido descritos em pacientes acometidos pela COVID-19, como: cefaleia, tontura, mialgia e anosmia, além de casos de encefalopatia, encefalite, encefalopatia necrosante hemorrágica, acidente vascular cerebral etc.<sup>4</sup> No início pensava-se que o SARS-CoV-2 teria grande dificuldade em passar pela barreira hematoencefálica densa, mas com estudos pós morte sobre a patologia cerebral de pacientes com COVID-19 foi possível identificar 3 achados importantes: o receptor de ligação à proteína SARS-CoV-2 spike, ACE2, é amplamente expresso nas células endoteliais microvasculares do cérebro, a proteína S pode danificar diretamente a integridade da barreira hematoencefálica densa em vários graus, a proteína S pode induzir a resposta inflamatória das células endoteliais microvasculares que alteram a função da barreira hematoencefálica densa, portanto o vírus entra no cérebro através da proteína S viral, que pode ligar-se ao receptor ACE2, além disso, para atravessar a barreira hematoencefálica, o SARS-CoV-2 pode

entrar no cérebro por transferência trans-sináptica, canais nervosos ópticos e olfativos e células endoteliais vasculares.<sup>3</sup>

Ativação do sistema imunológico e mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, são as prováveis causas dos sintomas agudos do COVID-19 e podem explicar as sequelas a longo prazo, a liberação de um grande número de citocinas pró-inflamatórias aumenta a permeabilidade vascular, coagulação sanguínea anormal.<sup>3</sup> A ressonância magnética cerebral é um exame indicado para o rastreamento das lesões cerebrais causadas pelo COVID-19, achados de imagem cerebral em pacientes com COVID-19 mostraram padrões neurorradiológicos no lobo temporal medial, lesões multifocais na substância branca cerebral e micro-hemorragia, as anormalidades de neuroimagem, na encefalopatia associada ao COVID-19 geralmente são na forma de hiperintensidade de sinal T2/FLAIR da substância branca cortical ou subcortical, em muitos pacientes, hiperintensidade da substância branca T2/FLAIR periventricular e os microsangramentos na ressonância magnética são frequentemente atribuídos à microangiopatia. Pacientes criticamente doentes de COVID-19 apresentam coagulopatia grave e apresentam risco aumentado de hemorragia cerebral espontânea, manifestando-se como micro-hemorragias disseminadas; algumas encefalopatias associadas ao COVID-19.<sup>11</sup> Os quelatos de gadolínio podem ser administrados por via intravenosa quando há suspeita de ruptura da barreira hematoencefálica, as imagens pós-contraste são obtidas nos planos axial e/ou coronal e/ou sagital com sequências curtas TR e TE (ponderadas em T1), as imagens ponderadas em T1 pós-contraste devem ser comparadas às imagens pré-contraste.<sup>10</sup>

Os médicos precisam estar cientes da possibilidade de um quadro trombótico em pacientes infectados pelo COVID-19 com estado mental alterado. As sequelas de longo prazo do COVID-19 estão apenas começando a ser percebidas, há necessidade de mais dados de acompanhamento clínico de longo prazo de pacientes que tiveram COVID-19, os pacientes necessitam um diagnóstico rápido, preciso e um tratamento eficaz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Artal FJC. **Neurological complications of coronavirus and COVID-19** . Rev Neurol. 2020;70(311):311-322.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. Rev Nature, 2020;579(270)270-286.
3. Wang F, Kream MK, Stefano GB. **Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19**. Rev Medical Science Monitor, 2020;26(e928996-4):e928996-1-e928996-10
4. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. **The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings**. Rev Brain, 2020;143(3105):3104-3120.
5. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK, et al. **COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital**. Rev Brain, 2021;144(2697):26962708.
6. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. **The cognitive consequences of the COVID-19 Epidemic: collateral damage?**. Rev BRAIN COMMUNICATIONS, 2020;(1)1-5.
7. Tamminga CA. **The Hippocampus**. The American Journal of Psychiatry, 2005;25.
8. Knierim JJ. **The hippocampus**. Rev Current Biology,2015;1-6.

9. **Coronavirus and SARS-CoV-2.** Rev Malays J Pathol. 2020;42(1):3-11.
  
10. **American College of Radiology. ACR-ASNR practice guide-line for the performance and interpretation of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain.** 2008;1-8.
  
11. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. **Encephalopathy in patients with COVID-19: A review.** Journal of medical virology, 2021;93:206-222.
  
12. Stuckey SL, Goh TD, Heffernan T, Rowan D. **Hyperintensity in the Subarachnoid Space on FLAIR MRI.** American Journal of Roentgenology. 2007;4(189):913-921.
  
13. Site pesquisado: <https://radiopaedia.org/cases/normal-mri-brain-3?lang=us> (acesso 03-10-2022 às 19:50).
  
14. Baliyan V, Das CJ, Sharma J, Gupta AK. **Diffusion weighted imaging: Technique and applications.** World Journal of W J R Radiology. 2016;8(9):785-798.
  
15. Liu S, Buch S, Chen Y, Choi HS, Dai Y, Habib C, et al. **Susceptibility Weighted Imaging: Current Status and Future Directions.** NMR Biomed. 2017;30(4):1-46.
  
16. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. **A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2.** International Journal of Infectious Diseases. International Journal of Infectious Diseases, 2020;94:55-58. (Acessado em 2022, Agosto; Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195378/>)

17. Neppala S, Sundarakumarb DK, Caravella JW, Chigurupatia HD, Patibandla P. **COVID-19 - associated familial acute disseminated encephalomyelitis.** International Journal of Infectious Diseases, 2021;26(e01264):1-6. (Acessado em 2022, Agosto; Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34485076/>)

18. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. **COVID-19 - Associated Acute Multi-infarct encephalopathy in an Asymptomatic CADASIL patient.** Neurocritical Care, 2021;(34):1099-1102. (Acessado em 2022, Setembro; Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537964/>)

19. Shah P, Patel J, Soror NN, Kartan R. **Encephalopathy in COVID-19 Patients.** Cureus Journal of Medical Science, 2021;13(7)1-5. (Acessado em 2022, Setembro; Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458032/>)

20. Poyiadji N, Shahin G, Griffith B. **COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features.** Department of Radiology, Henry Ford Health System, 2020;1-5. (Acessado em 2022, Setembro; Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228363/>)

21. Martins JF, Cruz LR, Pereira DJ, Sousa JE, Martins PM. **Síndrome da encefalopatia posterior reversível em paciente com COVID-19 submetida à oxigenação por membrana extracorpórea.** Rev Bras Ter Intensiva, 2021;33(3):457-460. (Acessado em 2022, Setembro; Disponível: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/BJSZnSgTPRBYmF9vKbfM69K/>)