

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Aggeu Magalhães

PROTOCOLO DO ESTUDO NeuroCOVID



Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência, o prognóstico e a patogênese das doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas

Coordenador: Cristiane C. Bresani Salvi

Coordenador adjunto: Clarice N. Lins de Moraes

Patrocinador:

Inova Fiocruz/Fundação Oswaldo Cruz - Fundo Emergencial de Combate a COVID-19, Chamada nº03/2020 (número: VPPCB-005-FIO-20-2-22)

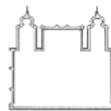
Área temática do programa institucional da Fiocruz

11. Pesquisa Clínica e Ensaios Clínicos: 11.20 Manifestações neurológicas das doenças infecciosas

Instituições participantes: Instituto Aggeu Magalhães-IAM/Fiocruz Pernambuco; Fiocruz Brasília-UNASUS; Hospital da Restauração (SES Pernambuco); Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena (SES Paraíba); Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia (Sergipe); Hospital Primavera (Sergipe); Hospital Ophir Loyola (SES Pará); Hospital Porto Dias (Pará); Hospital Universitário da Universidade de Brasília (Distrito Federal); Instituto de Gestão Estratégica do Distrito Federal - Hospital de Base do Distrito Federal; Hospital Universitário da Universidade Federal de Goiás (Goiás); Hospital Santa Marcelina (São Paulo); Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (São Paulo); Laboratório Central (LACEN) de Pernambuco; LACEN do Pará; LACEN de Sergipe; LACEN do Distrito Federal; LACEN São Paulo - Instituto Adolfo Lutz; Laboratório de Vigilância Molecular Aplicada da Universidade Federal da Paraíba; Hospital Municipal São José (SMS de Joinville); Laboratório de Biologia Molecular da Universidade da Região de Joinville; Universidade de Liverpool; Research Capacity Network-Universidade de Oxford.

CONFIDENCIAL

Este documento é de propriedade intelectual da *Fundação Oswaldo Cruz – Ministério da Saúde*, portanto, a aceitação para apreciar o protocolo constitui-se em um acordo de confidencialidade presumido, no qual o investigador ou membro da equipe do estudo ou empresa, assim como representantes das agências regulatórias nacionais ou não, se comprometem a não revelar para terceiros as informações contidas neste documento, a não ser com a ciência e autorização escrita das servidoras da Fiocruz responsáveis pela concepção e realização do projeto, em nome da Fiocruz: Dra Cristiane C Bresani-Salvi, Dra Clarice N Lins de Moraes, Dra Maria de Fátima Militão de Albuquerque e Dra Maria Cynthia Braga, pesquisadoras da Fiocruz-PE, e Dra Kellen Cristina da Silva Gasque, pesquisadora da Fiocruz-Brasília.



EQUIPE CIENTÍFICA LIGADA AO CENTRO COORDENADOR

Nome/CPF	Titulação/Instituição	CV Lattes /e-mail	Responsabilidades no projeto
Cristiane Campello Bresani Salvi (Recife) CPF: 794.990.404-63	Médica, PhD em Saúde Pública; pesquisadora do LaViTE/IAM/Fiocruz-PE	http://lattes.cnpq.br/9235625477274708 cristiane.bresani@cpqam.fiocruz.br	Coordenador do estudo (Investigadora Principal): coordenar as atividades previstas no projeto (coleta de dados; realização dos testes laboratoriais; processamento e consistência de dados) das equipes dos diferentes serviços. Garantir a logística e o apoio necessários ao bom andamento da pesquisa, de acordo com o cronograma previsto. Emitir relatórios técnicos parciais e finais. Articulação entre as diversas áreas (clínica, laboratório e epidemiológica)
Clarice Neuenschwander Lins de Moraes Fonseca (Recife) CPF 026.714.544-65	Biomédica, PhD em Saúde Pública; pesquisadora do LaViTE/IAM/Fiocruz-PE	http://lattes.cnpq.br/6604132894224001 clarice@cpqam.fiocruz.br	Subcoordenadora do estudo (Co-Investigadora Principal): Atuar junto ao coordenador no apoio logístico e no treinamento; supervisão e apoio às equipes locais; acompanhar o andamento da coleta entrada de dados experimentais; compor o grupo de pesquisadores responsável pela análise e interpretação dos dados, redação de relatórios e artigos científicos. Coordenar o pilar experimental do estudo: dosagens de anticorpos, citocinas e quimiocinas, experimentos <i>in vitro</i> .
Bartolomeu Acioli dos Santos (Recife) CPF 653.533.664-68	Geneticista, pesquisador do LaViTE/IAM/Fiocruz-PE	http://lattes.cnpq.br/2946550380535298 bartacioli@cpqam.fiocruz.br	Subinvestigador do centro coordenador: garantir a logística e a estrutura necessária ao bom andamento dos testes laboratoriais (recebimento, processamento e armazenamento das amostras biológicas, realização dos testes; entrada dos resultados, de acordo com o cronograma previsto, dentro das normas das Boas Práticas de Laboratório) Consultor em imunogenética envolvida nas doenças infecciosas.
Maria de Fatima Pessoa Militão de Albuquerque (Recife) CPF: 126.061.034-91	Médica, PhD em Saúde Coletiva; Pesquisadora do CNPq e IAM/Fiocruz-PE	http://lattes.cnpq.br/1929959005406573 militaofatima@gmail.com	Subinvestigadora do centro coordenador: atuar como consultor científico para garantir a condução do estudo dentro do protocolo e das BPC, atuar nas análises estatísticas interinas e finais, e na redação dos manuscritos científicos para publicação e para as agências de governamentais.
Maria Cynthia Braga (Recife) CPF: 195514524-53	Médica, PhD em Saúde Coletiva; Pesquisadora do CNPq e IAM/Fiocruz-PE	http://lattes.cnpq.br/4359793845820339 braga@cpqam.fiocruz.br	Subinvestigadora do centro coordenador: atuar como consultor científico para garantir a condução do estudo dentro do protocolo e das BPC, atuar nas análises estatísticas interinas e finais, e na redação dos manuscritos científicos para publicação e para as agências de governamentais.
George Diniz	Estatístico, Pesquisador do IAM/Fiocruz-PE		
Kellen Cristina da Silva Gasque (Brasília) CPF: 278.041.258-52	Odontóloga, PhD em Ciências, formação complementar em pesquisa clínica e gestão de projetos, pesquisadora da Fiocruz-Brasília- UNASUS	http://lattes.cnpq.br/2892285758338828 kellen.gasque@fiocruz.br	Pesquisadora associada: atuar como consultora em gestão de projetos e na elaboração e condução do programa de treinamento à distância em pesquisa clínica de todos os centros participantes, seguindo as BPC.
Jurandy Júnior Ferraz de Magalhães (Recife) CPF: 058.305.004-26	Biomédico do LACEN PE	http://lattes.cnpq.br/9040098423174997 jurandy.magalhaes@upe.br	Pesquisador associado: garantir a logística e a estrutura necessária ao bom andamento dos testes laboratoriais (recebimento, processamento e armazenamento das amostras biológicas, realização dos testes; entrada dos resultados, de acordo com o cronograma previsto, dentro das normas das Boas Práticas de Laboratório) Coordenar o pilar de diagnóstico laboratorial do estudo: articular a rede de LACENs.
Luiz Cláudio Arraes de Alencar (Recife) CPF: 536.145.184-34	Infectologista, docente e pesquisador da UFPE	lularraes@hotmail.com	Pesquisador associado: contribuir na análise dos dados e redação de artigos científicos
Daniele Barbosa de Almeida Medeiros (Pará) CPF: 661.305.572-72	Pesquisadora do Instituto Evandro Chagas	danielemedeiros@iec.gov.br	Pesquisadora associada: garantir a logística e a estrutura necessária ao bom andamento dos testes metagenômicos do vírus e do hospedeiro, de acordo com o cronograma previsto e normas das Boas Práticas de Laboratório.



EQUIPE DOS CENTROS CO-PARTICIPANTES e RESPONSABILIDADES NO PROJETO

Investigador Principal do centro do caso-controle (IP): coordenar as atividades previstas (coleta de dados clínicos; coleta, armazenamento e transporte das amostras biológicas; entrada e análise de consistência dos dados); articulação entre o centro e o respectivo LACEN; e garantir a logística e a estrutura necessária ao bom andamento da pesquisa, de acordo com o cronograma previsto, dentro das normas das Boas Práticas Clínicas; articular-se com o coordenador do estudo.

Subinvestigador do centro/Co-IP: atuar no apoio logístico, no treinamento e supervisão das equipes de coleta no seu centro, articulação entre os profissionais da pesquisa e do laboratório; acompanhar o andamento da coleta e da entrada de dados; reportar-se ao IP.

Maria Lucia Brito Ferreira (Recife) - IP CPF: 113.712.774-00	Médica, Neurologista; Hospital da Restauração, SES-PE. CNPJ: 10.572.048/0002-09 Centro de estudos do HR: 11.186.152/0001-47	http://lattes.cnpq.br/2363390050117897 lucabrito@uol.com.br
Marcelo Ataíde de Lima (Recife) – Co-IP CPF: 035.755.314-48	Médico, Neurologista, Mestre em Neuropsiquiatria; Hospital da Restauração, SES-PE	http://lattes.cnpq.br/9605176249146587 marceloataideneuro@gmail.com
Eduardo R. Pessoa de Aquino (Recife) CPF: 783.218.164-87	Médico, Neurologista, Mestre em Neuropsiquiatria; Hospital da Restauração, SES-PE	http://lattes.cnpq.br/0689044847639482 aquinoeduardo75@yahoo.com
Felipe von Glehn Silva (Brasília) - IP CPF: 942325125-00	Médico, Neurologista, PhD em Ciências Médicas - Hospital Universitário da Universidade de Brasília CNPJ: EBSEH / HUB 15.126.437/0003-05	http://lattes.cnpq.br/2325537220541476 felipeglegn@gmail.com
Márcia Silva Santos Neiva (Brasília) – Co-IP CPF: 053.758.576-18	Médica, Neurologista; Hospital da Universidade de Brasília	http://lattes.cnpq.br/3923476853882125 marciassantos2005@yahoo.com.br
Letícia Costa Rebello (Brasília) - IP CPF: 727.585.541-00	Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal - Hospital de Base do Distrito Federal CNPJ: 28.481.233/0001-72	http://lattes.cnpq.br/7884638653934200 letirebello@gmail.com
Maria Sheila Guimarães Rocha (São Paulo) - IP CPF: 419.433.254-72	Médica Neurologista da Casa de Saúde Santa Marcelina CNPJ: 60.742.616/0001-60	msrocha@uol.com.br
Lis Campos Ferreira (Sergipe) - IP CPF: 011963215-23	Médica, Neurologista, Mestre em Ciências da Saúde, Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia. CNPJ: 13.016.332/0001-06	http://lattes.cnpq.br/5754047196028912 liscamposf@yahoo.com.br
Alex Vianey Callado França (Sergipe) - IP CPF: 368.866.375-68	Médico hepatologista, coordenador do Centro de Ensino e Pesquisa Rede Primavera Saúde Ltda CNPJ: 32.113.489/0001-02	http://lattes.cnpq.br/6185407445596761 avcfranca@hotmail.com
Rodrigo Bazan (Botucatu) - IP CPF: 175.353.748-75	Médico, Neurologista, PhD em Neurologia; Pesquisador CNPq II Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. CNPJ: 12.474.705/0001-20	http://lattes.cnpq.br/7862086981190726 bazan.r@terra.com.br
Fernanda Cristina Winckler (Botucatu) – Co-IP CPF: 357.521.988-52	Bióloga, Mestre em Biotecnologia Médica Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	http://lattes.cnpq.br/9615195945930174 fernanda_wincker@hotmail.com
Luana Aparecida Miranda (Botucatu) CPF: 449.759.698-23	Fisioterapeuta Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	http://lattes.cnpq.br/7032337751994301 luuanamiranda@hotmail.com
Denise Sisterolli Diniz (Goiás) - IP CPF: 195.628.021-91	Médica, Neurologista, PhD em Ciências da Saúde Hospital das Clínicas da UFG CNPJ: 01.567.601/0002-24	http://lattes.cnpq.br/5139602841690387 sisterollide@gmail.com
Juliana Magalhães Leite (João Pessoa) - IP CPF: 049.644.334-80	Médica, Neurologista Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena/SES-PB CNPJ: 08.778.268/0037-71	http://lattes.cnpq.br/4676028330230084 ju_mleite@hotmail.com
Hideraldo Luis Souza Cabeça (Belém) - IP CPF: 251.233.862-20	Médico, neurologista, Mestre em Neurologia Hospital Ophir Loyola – SES-PA (CNPJ: 08.109.444/0001-71) Hospital Porto Dias (CNPJ: 84.154.608/0001-60)	http://lattes.cnpq.br/8779058013333584 hlsabeca@gmail.com



CONSULTORES EXTERNOS

Nome/CPF	Titulação/Instituição	CV Lattes /e-mail	Responsabilidades no projeto
Bianca Etelvina Santos de Oliveira (João Pessoa) CPF: 885.179.854-00	Médica, Neurologista, Fundação de Apoio ao Deficiente (FUNAD)	http://lattes.cnpq.br/5102486255424808 oliveira_bes@hotmail.com	Colaboradora/Consultora em neurologia
Michelline Antonino Ebrahim Gomes (Recife) CPF: 032.524.944-00	Santa Casa de Misericórdia de Pernambuco	micheline@ebrahim.com.br	Colaboradora/Consultora em radiologia de COVID e AVC
Luiza Helena M Lourenço (BR-UK)	Bióloga, Coordenadora regional no Brasil da Research Capacity Network (REDe) – University of Oxford	lhmlourenco@gmail.com http://lattes.cnpq.br/4658483723145323	Consultora em capacitação para pesquisa e ensino a distância para pesquisa clínica.
Suzannah Lant (UK)	Médica, pós-graduanda em pesquisa clínica no National Institute for Health Research (NIHR) - Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections - University of Liverpool, UK	ORCHID ID: 0000-0001-7266-6547 s.lant@liverpool.ac.uk	Colaboradora/Consultora em epidemiologia, pesquisa clínica e doenças infecciosas: Participação na concepção e desenho do estudo, acompanhamento da condução do estudo. Articulação com os membros do CovidNeuro Network/Brain Infections Global Initiative (braininfectionsglobal.tghn.org). Processamento, análise e interpretação dos dados, produção de artigos científicos.
Bhagteshwar Singh (UK)	Médico, pós-graduando no NIHR- Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections - University of Liverpool, UK	ORCID: 0000-0003-0852-7803	Colaborador/Consultor em neurologia e doenças infecciosas: participação na concepção e desenho do estudo, acompanhamento da condução do estudo. Articulação com os membros do CovidNeuro Network/Brain Infections Global Initiative (braininfectionsglobal.tghn.org).
Tom Solomon (UK)	Médico, neurologista, diretor do National Institute for Health Research (NIHR) - Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, Institute of Infection and Global Health - University of Liverpool, UK	ORCHID ID: 0000-0001-7266-6547 tsolomon@liverpool.ac.uk	Colaborador/Consultor em epidemiologia, doenças infecciosas e neurologia. Coordenador do CovidNeuro Network/Brain Infections Global Initiative. Participação na concepção do estudo, e apoio na análise e a interpretação dos dados.
Laura Benjamin (UK)	Médica, neurologista, professora honoraria do Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool, UK	ORCHID ID: 0000-0002-9685-1664 l.benjamin@ucl.ac.uk	Consultora em epidemiologia, doenças infecciosas e neurologia, com particular expertise em AVC nas doenças infecciosas.
Lance Turtle (UK)	Médico, imunologista, professor senior da University of Liverpool, UK	ORCHID ID: 0000-0002-0778-1693	Consultor externo em imunologia e doenças infecciosas.
Rafael França (BR-UK)	Virologista, pesquisador do Laboratório de Virologia e Terapia Experimental da Fiocruz Pernambuco.	http://lattes.cnpq.br/6497640209304512	Consultor externo em doenças virais emergentes, e articulação com os membros da CovidNeuro Network/Brain Infections Global Initiative.



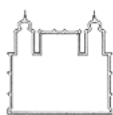
RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19, tem revelado, além da sua gravidade respiratória, uma associação com quadros neurológicos, de leves (anosmia, ageusia, cefaléia) a graves (convulsões, depressão respiratória, alterações da consciência, AVC). Diante dos relatos de isolamento do SARS-CoV-2 em cérebro e líquido e de casos de vasculites e AVCs trombóticos, e do papel dos receptores da ECA na patogênese do vírus, sugere-se que de fato este novo coronavírus apresente manifestações no sistema nervoso central. Além disso, estudos associam COVID-19 sintomática e grave com doenças cardio-cerebrovasculares e seus fatores de risco (HAS, DM), assim como com marcadores de disfunção endotelial e trombótica (troponina, D-dímero), indicando que vasculopatas são mais propensos à infecção e seus desfechos desfavoráveis.

Justificativa: Ainda não há estudos sobre o impacto da atual pandemia de SARS-CoV-2 no panorama clínico-epidemiológico das doenças cerebrovasculares. Diante da grande carga nacional e global das doenças cerebrovasculares (2ª causa de morte no mundo, e 3ª no Brasil) e da força da epidemia de COVID-19, com suas altas taxas de ataque e de transmissores assintomáticos, pretendemos compreender se o SARS-CoV-2 aumentará silenciosamente a chance ou a gravidade de eventos vasculares cerebrais (EVC), como primeira hipótese, ou de outras síndromes neurológicas adquiridas, em uma segunda hipótese.

Métodos: Conduziremos um caso-controle prospectivo multicêntrico, incluindo 10 serviços de neurologia do SUS, distribuídos nas quatro regiões do país com os maiores números de casos de COVID-19 (Norte, Nordeste, Suldeste e Centro-oeste), onde utilizaremos o *Protect Code Stroke Protocol* da *American Heart Association* para arrolar 1000 casos de AVC e outros quadros de manifestações neurológicas. Incluiremos 1800 controles que estiverem em atendimento clínico por outras causas. Realizaremos testes de detecção do vírus (PCR em amostra de swab naso-orofaríngeo) e de anticorpos específicos para estimarmos diferenças na frequência de infecção por SARS-CoV-2 entre casos e controles, através de modelos estatísticos de regressão multivariada. Além disso, descreveremos retrospectivamente, com base em prontuários hospitalares, o quadro clínico de casos infectados que estiveram internados em serviços de referência para COVID-19 dos hospitais participantes. Por fim, analisaremos o perfil clínico e inflamatório (quimiocinas e citocinas) nas amostras biológicas coletadas dos participantes de Pernambuco, assim como o perfil fenotípico e genótipo de resposta imune.

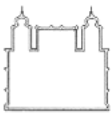
Resultados esperados: A confirmação de qualquer das hipóteses será de grande impacto no manejo baseado em evidências de pessoas com fatores de risco vascular, para se proporem recomendações voltadas à população de risco cardiovascular ou neurológico, que sejam baseadas nos resultados epidemiológicos, e apoiadas por descobertas de novos mecanismos patogênicos.



1. INTRODUÇÃO

Doenças vasculares cerebrais (DVC) são a segunda causa de morte no mundo,¹ e a terceira no Brasil (100 mil mortes em 2018),² perdendo apenas para as doenças cardíacas isquêmicas (DCI) e neoplasias malignas (115 mil e 224 mil mortes em 2018, respectivamente). DVC e DCI compartilham os mesmos fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade e dislipidemia.³ Porém, algumas infecções virais têm sido implicadas em vasculopatias cerebrais não ateroscleróticas, tais como citomegalovírus, varicela-zoster, HIV, e mais recentemente, os vírus dengue (DENV), Zika e chikungunya.^{4,5,6} Quanto ao novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), além da associação epidemiológica com comorbidades cerebrovasculares, há evidências biológicas em favor de seu potencial patogênico em vasos e tecido cerebral.⁷ Assim, questionamos se parte dos novos eventos cerebrovasculares no Brasil serão provocados ou agravados pelo SARS-CoV-2 daqui em diante, e se a dinâmica viral e imune é distinta em pessoas com DVC.

Evidências sinalizam particularidades na contagiosidade, patogênese e quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2. A COVID-19 tem alta taxa de ataque (5.5)⁸ e de transmissores assintomáticos (30%),^{9,10} o que facilita sua disseminação, e dificulta estimativas precisas e estratégias de controle eficientes. Desde o início da epidemia de COVID-19 na China, estudos têm relatado altas frequências de HAS, DM, DCI e DVC em casos sintomáticos.¹¹⁻¹⁴ Além disso, elevação de marcadores sanguíneos de dano vascular e trombose (troponina, creatinina fosfoquinase, D-dímero, produtos de degradação da fibrina e coagulopatia), apesar de incomuns em outras infecções virais, têm sido observados na COVID-19 e relacionados a pior prognóstico.¹⁵ Notavelmente, assim como o SARS-CoV-1, o SARS-CoV-2, invade as células utilizando os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2).⁷ Esses receptores são expressos intensamente no endotélio vascular, inclusive cerebral, mas também em neurônios e células da glia, o que explica o isolamento do SARS-CoV-1 em neurônios cerebrais de pacientes de epidemias prévias,¹⁶ assim como a presença do SARS-CoV-2 no líquido de um caso recente.¹⁷



Aventa-se que na COVID-19 há uma ruptura da barreira hematoencefálica por via hematogênica, através do endotélio vascular, ou localmente, via placa cribiforme do osso etmoide na cavidade nasal, que, por sua vez, levaria ao acometimento precoce dos bulbos olfativos e do centro respiratório.⁷ Isso justificaria uma série de sintomas neurológicos que vêm sendo relatados em pacientes com COVID-19, tais como anosmia, ageusia, cefaleia, ataxia, convulsões, AVC e redução do reflexo respiratório.^{18,19} Mao *et al*¹⁸ investigaram sintomas neurológicos em 214 casos e verificaram que são mais comuns em pacientes com *status* respiratório grave (45%), dos quais 15% apresentaram alteração da consciência e 5,7%, DVC. Por sua vez, uma metanálise (6 estudos=1.527 casos de COVID-19) estimou proporções de HAS (17%) e DM (10%) compatíveis com as prevalências da população chinesa, enquanto as doenças cardio-cerebrovasculares apresentaram frequência além do esperado, particularmente nos casos graves: 17% *versus* 6% em não graves; RR=3,3.²⁰ Não obstante, *The American Heart Association* propôs o *Protect Code Stroke Protocol* (PCS) para atendimento do AVC agudo de forma protegida na pandemia.²¹

A rápida disseminação do SARS-CoV-2 pelo mundo tem revelado, que além da gravidade respiratória, a COVID-19 pode se associar a manifestações neurológicas, das quais a DVC destaca-se como preditora de mal prognóstico e potencial manifestação da doença. Pode-se dizer que vasculopatas são mais propensos à COVID-19 e apresentam piores desfechos, no entanto, ainda não há estudos que tenham investigado o impacto da pandemia no panorama clínico e epidemiológico das DVC. Portanto, dada a grande carga nacional e global das DVC, pretendemos compreender se o SARS-CoV-2 aumenta a chance de acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou associa-se como comorbidade de pior prognóstico. A confirmação de qualquer das duas hipóteses será de grande utilidade para o manejo baseado em evidências de pessoas com fatores de risco cardiovascular ou neurológico, na atual realidade de pandemia e *a posteriori*. Além disso, devido ao restrito conhecimento sobre a patogênese do SARS-CoV-2 fora do sistema respiratório, iremos realizar experimentos sobre o *cross-talk* inflamação-trombogênese e barreira hematoencefálica na infecção pelo SARS-CoV-2.



1. HIPÓTESE

A infecção pelo SARS-CoV-2 está associada à ocorrência e ou prognóstico dos novos casos de eventos vasculares cerebrais no Brasil, cujos mecanismos são ligados a particularidades clínicas, fenotípicas, genotípicas e virais.

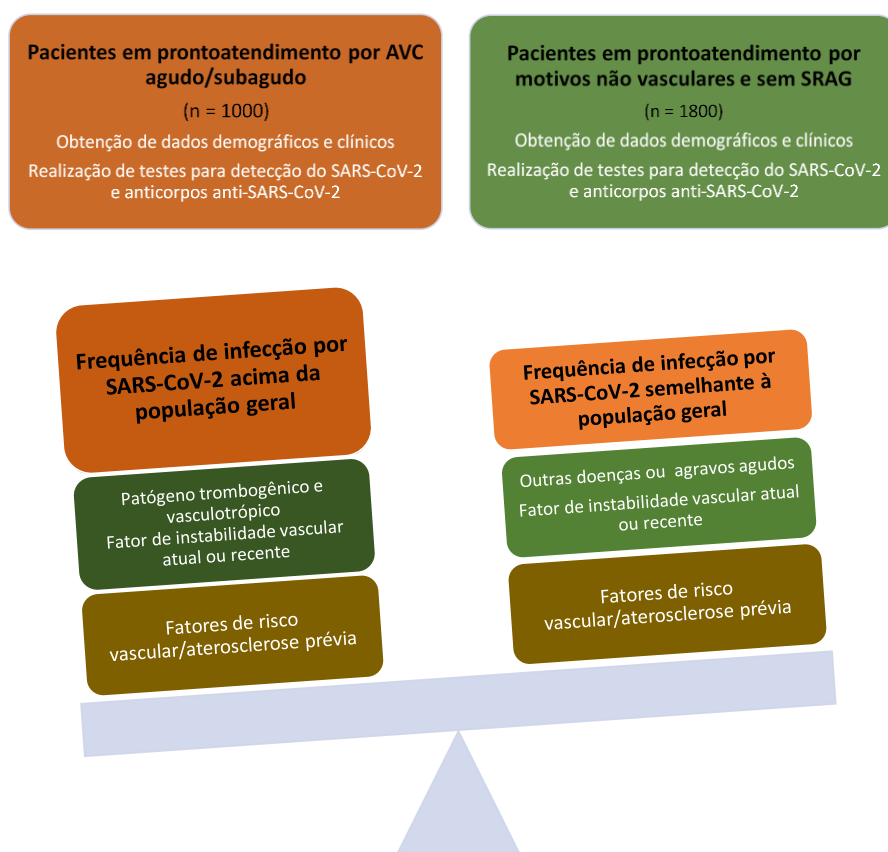
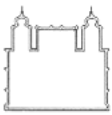


Figura 1. Modelo Teórico do Estudo NeuroCOVID

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral primário: Investigar a associação da infecção pelo SARS-CoV-2 com a ocorrência e a gravidade de acidentes vasculares cerebrais, e identificar características clínicas e mecanismos imunopatogênicos envolvidos.

2.2. Objetivo geral secundário: Descrever outras manifestações neuroclínicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e identificar fatores fenotípicos e genotípicos associados.



3. MÉTODOS

4.1 Desenho e população de estudo

Trata-se de um estudo de caso-controle prospectivo multicêntrico de base hospitalar, englobando 11 serviços de neurologia em 4 regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste). A população de estudo será composta de adultos com eventos vasculares cerebrais e outras condições neurológicas, e de controles sem manifestações neurológicas com e sem COVID-19. O desfecho de interesse primário serão os eventos cerebrovasculares e outras manifestações de sistema nervoso central agudas e subagudas, e a exposição de interesse será a infecção prévia ou corrente pelo SARS-CoV-2.

4.2 Participantes: amostragem, arrolamento e seleção

A amostragem do caso-controle será composta de casos e controles, na razão de 1:2. O arrolamento será prospectivo, consecutivo e pareado por semana epidemiológica. Os casos de AVC serão atendidos conforme o Protected Code Stroke protocolo da *The American Heart Association (AHA)* para manejo emergencial protegido do AVC no período da pandemia de COVID-19.²¹ Os casos serão incluídos à admissão hospitalar ou até 72 hs da admissão, dentro dos seguintes perfis clínicos:

- ACV confirmado com sinais focais (ataque isquêmico transitório, acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos);
- ACV confirmado sem sinais focais (sangramentos e trombozes intracranianas não traumáticas);
- ACV suspeito (crise convulsiva ou alteração aguda da consciência).

Os controles serão recrutados no pronto-atendimento, incluindo adultos atendidos por motivos diversos nos mesmos centros dos casos de AVC.

Os seguintes critérios de seleção serão seguidos:

- Critérios de inclusão de casos: adultos em pronto-atendimento ou dentro das primeiras 72 horas da admissão ao hospital devido a AVC confirmado ou suspeito ou outra manifestação aguda/subaguda de SNC.
- Critérios de inclusão de controles: adultos em pronto-atendimento ou dentro das primeiras 72 horas da admissão ao hospital por outras queixas agudas/subagudas.



- Critérios de exclusão de casos: pacientes que tiverem confirmação de outra etiologia para as manifestações neurológicas, tais como meningite bacteriana, neoplasias primárias e secundárias de encéfalo, intoxicações exógenas, trauma, pacientes cujo motivo principal do atendimento foi SRAG e não o quadro neurológico.
- Critérios de exclusão de controles: pacientes que estejam em atendimento por evento cardiovascular agudo ou por SRAG, familiares ou coabitantes dos casos e controles.

4.4 Variáveis de interesse

(Vide dicionário de variáveis em https://redcap.cpqam.fiocruz.br/redcap_v9.5.24/index.php?pid=32)

Tipo de variáveis	Participantes	Variáveis
Dados demográficos	casos e controles em todos os centros	identificação, sexo, idade, procedência, condição social
Dados clínicos e laboratoriais gerais	casos e controles em todos os centros	antecedentes e hábitos de vida; sintomatologia geral e exposição relacionadas a COVID-19, sinais vitais e estado nutricional; resultados de hematologia, bioquímica e exames de imagem
Dados laboratoriais do SARS-CoV-2	casos e controles em todos os centros	resultados dos testes de detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (IgG e IgA) e de detecção viral
Dados neuroclínicos	casos em todos os centros	anamnese e exame neurológico à inclusão; definição do diagnóstico neurológico, tratamento e evolução dos casos
Dados genômicos	casos apenas no centro de Pernambuco	conjunto de variantes nucleotídicas em genes da imunidade
	subamostra de casos e controles em todos os centros	variantes gênicas virais e hospedeiras
Dados experimentais ex-vivo	casos e controles apenas no centro de Pernambuco	detecção viral e de anticorpos anti-SARS-CoV-2 sequenciais (saliva, urina, sangue, líquor); títulos de anticorpos e níveis de quimiocinas/citocinas (soro e líquor); perfil fenotípico de linfócitos T CD4, CD8, CD25 e Treg) e de citocinas intracelulares
Dados experimentais in vitro	Pernambuco	Modelo de barreira hemato encefálica Teste de carga viral

Os dados demográficos e clínicos gerais serão obtidos no momento da inclusão de casos e controles no estudo (dentro de 24 horas da admissão no hospital), por questionário padronizado (vide modelo do CRF anexo), através de entrevista com o participante (ou acompanhante, nos casos de alteração da consciência), enquanto os dados laboratoriais gerais serão extraídos dos registros do atendimento/internamento hospitalar.

A infecção por SARS-CoV-2 será definida como infecção aguda (detecção viral por RT-qPCR em *swab* naso-orofaríngeo), infecção subaguda (detecção de IgA anti-SARS-CoV-2 no soro por método de Elisa) ou infecção prévia (detecção de IgG anti-SARS-CoV-2 no soro por método de Elisa). Esses testes serão realizados em todos os participantes do caso-controle, independente de fatores de risco ou de



sintomas sugestivos de COVID-19, e será repetida no líquido dos casos que tiverem a punção lombar realizada por decisão médica. Os dados neuroclínicos dos casos serão extraídos dos registros do internamento hospitalar, a fim de definir os desfechos de interesse: AVC (isquêmico, hemorrágico, trombose venosa cerebral, hemorragia subaracnóidea não traumática, ataque isquêmico transitório).

As variáveis genômicas de resistência ou susceptibilidade à forma clínica da COVID-19 (isoladas ou em combinações complexas) serão investigadas apenas nas amostras biológicas coletadas dos participantes do centro Hospital da Restauração-Pernambuco. Por fim, triaremos fatores genotípicos de neurovirulência da cepa de SARS-CoV-2 e de susceptibilidade humana que possam estar envolvidos no dano neuro-vascular da COVID-19 através de sequenciamentos de última geração de genoma viral e humano em subamostras de casos e controles de cada centro participante, métodos de metagenômica e análises de bioinformática avançada (no IEC).

As variáveis experimentais ex-vivo relacionadas com a dinâmica viral e imune serão investigadas nas amostras biológicas coletadas dos participantes do centro Hospital da Restauração-Pernambuco, e serão obtidas no LaViTE. As variáveis experimentais in vitro incluirão os resultados do modelo de mimetização da barreira hematoencefálica e o desenvolvimento de um teste de carga viral para o SARS-CoV-2, em parceria do LaViTE com o LACEN Pernambuco.

4.5 Dados: Coleta, qualidade e gerenciamento

A coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais será realizada utilizando-se instrumentos e processos padronizados (Fluxograma de trabalho de campo e POPs na Brochura do Investigador NeuroCOVID), com entrada de dados diretamente na Plataforma RedCap (<https://redcap.cpqam.fiocruz.br/>), na qual serão realizados gerenciamento, validação e processamento dos dados de forma segura e confidencial. O formulário de relato de caso (Vide modelo-base nos Apêndices) e os instrumentos do *Protect Core Stroke-PCS* (Vide modelo traduzido nos Apêndices) traduzidos e adaptados para o SUS serão testados e validados no Hospital da Restauração (Pernambuco), após treinamento presencial da equipe local.



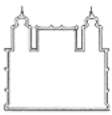
Todos os membros da equipe possuem certificado do curso on-line *ICH Boas práticas clínicas E6* (R2) da Plataforma *The Global Health Network* (<https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/>), e cumprirão o programa de treinamento do estudo NeuroCOVID: curso à distância estruturado no Ambiente Virtual de Aprendizagem (AVA) da Escola de Governo da Fiocruz de Brasília. Em um segundo momento, será realizada oficina de capacitação presencial nos centros co-participantes, contando com a visita da coordenação geral do estudo, para a qual contamos com o apoio da *Research Capacity Network- REDe* (<https://rede.tghn.org/workshops20200/>).

Todas as amostras biológicas serão transferidas do respectivo serviço de neurologia ao laboratório público credenciado para diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 no estado de cada centro co-participante, onde serão processadas, para então serem realizados o teste molecular para detecção do SARS-CoV-2 (swab naso-orofaríngeo) e sorologias para detecção de IgG e IgA anti-SARS-CoV-2 (sangue), conforme protocolo do Ministério da Saúde, após os quais as amostras serão descartadas conforme normas vigentes.

Alíquotas das amostras coletadas em Pernambuco serão enviadas do LACEN-PE ao IAM e armazenadas no Biorepositório do Estudo NeuroCOVID (LaViTE – IAM), conforme regulamento do anexo, a fim de realizarmos os procedimentos experimentais *ex-vivo* e *in vitro* previstos. A manipulação do vírus SARS-CoV-2 necessária para estes experimentos será realizada no Laboratório NB-3 do IAM, conforme aprovado pela Comissão Interna de Biossegurança do IAM (nº 08/2020).

4.6 Tamanho amostral

O tamanho da amostra global foi calculado utilizando-se os seguintes parâmetros: poder=80%, OR=1,6, erro alfa bilateral=5%, razão caso:controle=1:2, frequência de infecção nos controles=4%. Consideramos a frequência de infecção nos controles como a soma dos números de casos projetados para o mês de agosto nos estados participantes (números notificados em maio²³ x 8) dividido pela soma das populações estaduais.²⁴ A projeção para agosto foi baseada na observação de que, os números notificados estavam duplicando a cada semana nas capitais brasileiras em maio,²³ e que a velocidade de crescimento pode ser reduzida em 3/4 com as medidas de mitigação,²⁵ o que significa que duplicariam



mensalmente durante os 3 meses seguintes, caso as medidas tomadas no Brasil sejam efetivas nos meses de junho a agosto. Por fim multiplicamos o número encontrado por 15, considerando a proporção de casos assintomáticos e de sintomáticos subnotificados.²⁶

Obtivemos uma amostra final de 800 casos e 1600 controles, que equalizamos para 1.000 casos e 1.800 controles devido a possibilidade das seguintes proporções de perdas de dados: perda máxima de 25% no grupo de casos e de 15% no grupo controle (provavelmente, casos terão maior proporção de perdas devido à necessidade de dados de seguimento para definição diagnóstica). A amostra total foi então dividida entre os centros co-participantes, ponderando-se pela incidência de infecção em cada estado na frequência de infecção nos controles da amostra geral (Vide Tabela 1 abaixo).

Tabela 1. Tamanhos amostrais por estado dos centros co-participantes

Estado	N CASOS	N CONTROLES	N TOTAL
Pará	120	200	320
Paraíba	120	200	320
Pernambuco	160	300	460
Sergipe	120	200	320
Distrito Federal	150	300	450
Goiás	150	300	450
São Paulo	180	300	480
TOTAL	1.000	1.800	2.800

4.7 Plano de análise dos dados

Para testar a hipótese principal, será seguido o rationale para estudos de caso-controle, com as frequências do desfecho (AVC) e da exposição (infecção pelo SARS-CoV-2) de interesse distribuídas em uma tabela de contingência 2x2 (Vide abaixo).

Tabela 2. Tabela de contingência 2x2 do estudo de caso-controle NeuroCOVID

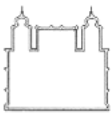
Exposição \ Desfecho	Casos AVC	Controles Não AVC
Infecção SARS-CoV-2 Positiva	a	b
Infecção SARS-CoV-2 Negativa	c	d



- a) Estatísticas descritivas (médias e proporções) das variáveis de interesse e co-variáveis e os respectivos testes de hipótese (t-Student e X²) para diferenças entre casos e controles;
- b) Modelos de regressão multivariada (saturados com fatores de confusão) para estimar Odds Ratios (OR) ajustadas para infecção por SARS-CoV-2 entre casos vs controles: AVC vs controles (grupo 1) / doença de SNC vs controles (grupo 1) / AVC grave vs não-grave / AVC isquêmico vs hemorrágico;
- c) Modelos de regressão multivariada (saturados com fatores de confusão) para estimar Odds Ratios (OR) ajustadas para fatores de prognóstico em infectados por SARS-CoV-2: AVC vs controles (grupo 2) / doença de SNC vs controles (grupo 2) / AVC grave vs não-grave;

4.8 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisas em seres humanos (CEP/CONEP) do IAM/Fiocruz Pernambuco (CAAE nº 36538320.9.0000.5190). Todos os participantes do caso-controle prospectivo passarão pelo processo de consentimento livre e esclarecido, dentro dos preceitos da Boas Práticas Clínicas, conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Para isso, a equipe de campo será treinada em BPC, e será garantido pela equipe do estudo local privado para a coleta de dados (Vide POP em anexo), tanto dos dados prospectivos por meio de entrevista, como dos dados a serem coletados retrospectivamente dos registros hospitalares. Antes da inclusão prospectiva, cada participante assinará por escrito o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Vide anexo), ou registrará seu consentimento por meios alternativos (áudio ou ferramenta virtual), conforme a respectiva orientação dinâmica da CONEP durante o período da pandemia de COVID-19. Os participantes com alteração de consciência terão sua participação autorizada pelo responsável legalmente constituído após o mesmo processo de consentimento livre e esclarecido. Para o estudo retrospectivo de casos, obtivemos a dispensa do TCLE.



4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS E METAS

4.1. Primeiro ano (Set/2020 a Ago/2021)

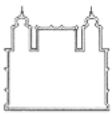
4.1.1. Conhecer a frequência de infecção por SARS-CoV-2 em adultos com e sem EVC

- Adaptar o *Protect Code Stroke* (PSC) para uso no SUS;
- Treinar a equipe de cada centro para atender o participante da pesquisa utilizando do PCS;
- Coleta de dados na linha de base: demográficos e clínicos, laboratoriais e imagem;
- Coleta de amostras de sangue e swab naso-orofaríngeo de casos e controles;
- Realização de teste para detecção de IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA em soro);
- Realização de teste molecular para detecção de SARS-CoV-2 (Rt-qPCR em swab de naso-orofaringe).

Indicadores de sucesso: Equipes treinadas em todos os centros no 1º mês; Protocolo PCS adaptado e implementado em todos os centros no 2º mês; Obtenção dos dados de 500 casos e 900 controles; Relatório com resultados piloto do protocolo PCS e do rastreamento de SARS-CoV-2, com recomendações para as Secretarias Estaduais de Saúde e Ministério da Saúde.

4.1.2. Conhecer o padrão de resposta inflamatória e trombogênica *ex vivo* em adultos infectados por SARS-CoV-2 com e sem EVC

- Obter amostras biológicas de 100 casos infectados, 100 controles infectados, 100 controles não-infectados;
- Avaliar títulos de anticorpos por PRNT (Teste de Neutralização por Redução de Placa) e níveis de quimiocinas (RANTES, CXCL8, MIGMCP1, IP10) e citocinas (TNF, IFN- γ , IFN- α , IL 1,2,4,6,8,10,12,17), por citometria de fluxo em alíquotas de soro (casos e controles) e de líquido (apenas nos casos com líquido colhido por indicação clínica);
- Obter as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) por gradiente de FicollHypaque;
- Avaliar a frequência de subpopulações de células T marcadas para anti-CD4 (Th1, Th2, Th17), anti-CD8 (perfil Tc1/Tc2/Tc17), anti-CD25, anti-FoxP3 (perfil Treg) e para citocinas intracelulares (IFN- γ /TNF/IL 4,10,17), por imunofenotipagem em citômetro de fluxo;



- Pesquisa de epítomos de células T e B.

Indicadores de sucesso: Resultados de PRNT, quimiocinas e citocinas em 300 amostras (25/mês); Resultados dos experimentos de imunofenotipagem em 300 amostras (25/mês); Artigo sobre o perfil imunofenotípico da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com e sem complicações neurovasculares.

4.1.3. Testar um modelo *in vitro* de mimetização da barreira hematoencefálica para a infecção pelo SARS-CoV-2

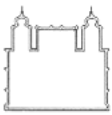
- Co-cultivo indireto de PBMCs com células nervosas (SH-Sy5y e U-87MG) e endoteliais microvasculares cerebrais (hCMEC/D3) em placa Transwell® (Corning© NY, US);
- Verificar o perfil imunofenotípico das PBMCs que migram através do inserto semipermeável, e as citocinas e quimiocinas no sobrenadante do co-cultivo;
- Avaliar apoptose/necrose das células nervosas e alterações ultraestruturais das células nervosas e endoteliais (microscopia eletrônica de transmissão).

Indicadores de sucesso: Modelo testado com PBMC de 5 casos infectados, 5 controles infectados e 5 controles não infectados; Protocolo dos experimentos de BHE descrito; Artigo científico, apresentando o modelo de BHE como nova ferramenta para estudos de neurotropismo do SARS-CoV-2.

4.1.4. Padronizar um teste de carga viral para o SARS-CoV-2

- Obter um plasmídeo comercial com o genoma do SARS-CoV-2;
- Construção de uma curva padrão para Rt-qPCR para SARS-CoV-2.
- Dosar a carga viral em uma subamostra de participantes PCR positivo para SARS-CoV-2.

Indicadores de sucesso: Rt-qPCR-carga viral padronizado; Protocolo descrito; Dosagem da carga viral em 100 casos e 100 controles infectados; Artigo científico apresentando a técnica de carga viral para SARS-CoV-2 como possível marcador prognóstico e de contágio.



5.2 Segundo ano (Set/2021 a Ago/2022)

5.2.1 **Determinar a associação da infecção por SARS-CoV-2 com a ocorrência de EVC e outras manifestações de SNC**

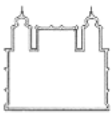
- Coleta de dados na linha de base: demográficos, clínicos, laboratoriais e imagem;
- Coleta de amostras de sangue e swab naso-orofaríngeo de casos e controles;
- Realização de teste para detecção de IgA e IgG anti-SARS-CoV2 (ELISA em soro);
- Realização de teste molecular para detecção de SARS-CoV-2 (Rt-qPCR em swab de naso-orofaringe);
- Estimar as estatísticas descritivas: médias e proporções das variáveis de interesse e co-variáveis e os respectivos testes de hipótese (*t-Student* e X^2) para diferenças entre casos e controles;
- Estimar *Odds Ratio* da infecção por SARS-CoV-2 de casos vs controles: EVC vs não-EVC.

Indicadores de sucesso: Obtenção dos dados de 500 casos e 1000 controles; Estimativas realizadas; Artigo científico concluído informando se a ocorrência de EVC está associado ao SARS-CoV-2.

5.2.2 **Conhecer o perfil clínico e laboratorial de pacientes com EVC infectados por SARS-CoV-2 e comparar com não infectados**

- Coleta de dados clínicos, laboratoriais e imagem de seguimento dos casos até o momento da alta, do óbito ou da transferência;
- Estimar as estatísticas descritivas: médias e proporções das variáveis de interesse e co-variáveis e os respectivos testes de hipótese (*t-Student* e X^2) para diferenças entre casos e controles;
- Estimar *Odds Ratio* da infecção por SARS-CoV-2 de casos vs controles: EVC grave vs não-grave / EVC isquêmico vs hemorrágico.

Indicadores de sucesso: Obtenção de dados do internamento de 1000 casos; Banco de dados da coorte dos 1000 casos de EVC concluído; Artigo concluído informando se a forma clínica e ou prognóstico do EVC estão associados à infecção por SARS-CoV-2.



5.2.3 Conhecer a dinâmica viral e de anticorpos em pacientes com EVC:

- Obter de amostras de sangue, swab naso-orofaríngeo, urina, saliva e líquido durante o internamento (100 casos);
- Realização de teste para detecção sequencial de IgM, IgA e IgG anti-SARS-CoV2 (ELISA no soro);
- Realização de teste molecular sequencial para detecção de SARS-CoV-2 (Rt-qPCR em sangue, urina, swab de naso-orofaringe e saliva).

Indicadores de sucesso: Obtenção de resultados dos testes sequenciais em 100 casos; Artigo sobre a dinâmica viral e de anticorpos em pacientes com EVC infectados por SARS-CoV-2 da linha de base ao final do internamento.

5.2.4 Conhecer as cepas de SARS-CoV-2 nas quatro regiões do Brasil e identificar marcadores moleculares de neurovirulência:

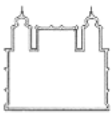
- Obter material genético do SARS-CoV-2 e do hospedeiro de 10 casos e 10 controles de cada região participante (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste);
- Sequenciamento e amplificação do genoma viral na plataforma MiniION;
- Sequenciamento randomizado do RNA total do hospedeiro na plataforma Illumina HighSeq
- Análise de bioinformática para identificar marcadores moleculares associados ao aspecto neurovirulento da cepa, assim como o perfil da expressão da resposta imune do hospedeiro associado à susceptibilidade a complicações neurológicas (metagenômica).

Indicadores de sucesso: Sequenciamento viral e hospedeiro realizado de 80 casos e controles (20/mês); Análise dos dados realizada.



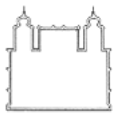
5. CRONOGRAMA

ETAPA	Centro	Meses
Adaptação do <i>PCS Protocol</i>	IAM	1º - 2º
Treinamento da equipe	Todos	1º - 2º
Implementação do <i>PCS Protocol</i>	Todos	2º - 3º
Desenvolvimento do modelo de barreira hemato-encefálica	IAM	4º - 9º
Desenvolvimento do teste de carga viral	LACEN-PE	4º - 9º
Arrolamento e coleta de dados*	Todos	4º-15º
Testes sorológicos e moleculares para SARS-CoV-2	Todos	4º - 15º
Deteção viral (RT-PCR) outros fluidos	LACEN-PE	4º - 15º
Dosagem de citocinas/quimiocinas e PRNT	IAM	4º - 15º
Experimentos <i>ex vivo</i> e <i>in vitro</i>	IAM	4º - 15º
Estudos genômicos e metagenômicos	IAM e IEC	16º - 19º
Construção do banco de dados	IAM	17º - 19º
Análises dos dados	IAM	20º - 23º
Publicação de artigos científicos	Todos	24º - 36º
Tradução e divulgação dos achados	IAM	24º - 36º



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portegies MLP, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebrovascular disease. Handbook of Clinical Neurology 2016; 138: 239-61.
2. Ministério da Saúde/Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde (TABNET) - Estatísticas Vitais: Mortalidade geral. MS/DATASUS (Acessado em 20/04/2020: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/>).
3. Benjamin EJ. Heart disease and stroke statistics-2017 update. A report from the American Heart Association. Circulation 2017; 135: E1-459.
4. Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, Gilden D. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. Infect Disord Drug Targets 2010; 10 (2): 105–11.
5. Li, HM et al. Risk of stroke in patients with dengue fever: a population-based cohort study. CMAJ 2019; 190: E285-90.
6. Brito Ferreira ML, Militão de Albuquerque MFP, Brito CAA, et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a case series. Lancet Neurol 2020 (In Press).
7. Baig AM et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chemical Neuroscience 2020; 11: 995-8.
8. Aguilar J, Faust JS, Westafer LM, Gutierrez JB. Investigating the impact of asymptomatic carriers on COVID-19 transmission. medRxiv preprint 2020; (<https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20037994doi>).
9. Kenji M, Katsushi K, Alexander Z, Gerardo C. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020; 25 (10): pii=2000180 (<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>).
10. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19), International Journal of Infectious Diseases 2020; (<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>).
11. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet 2020; ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)).
12. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020; 00:1–12 (doi: 10.1111/all.14238).
13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)).



14. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al and China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; (doi: 10.1056/NEJMoa2002032).
15. Lippi G and Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; aop (<https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>).
16. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology* 2020; 1-4.
17. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55-8 (doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062).
18. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology* 2020; E1-7 (doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127).
19. Baig AM. Neurological manifestation in COVID-19 caused by Sars-CoV-2. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26: 499-501.
20. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology* 2020; (<https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>).
21. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke* 2020; 51: 00-00 (doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029838).
22. Camargo KR Jr., Coeli CM. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. *Cadernos de Saúde Pública* 2000; 16: 439-47.
23. Ministério da Saúde/Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Paineis Coronavírus. MS/DATASUS. Disponível on line: covid.saude.gov.br (Acessado em 2/304/2020).
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades e Estados. Disponível online: <https://ibge.gov.br/cidades-e-estados> (acessado em 23/04/2020).
25. Yang HM, Lombardi Junior LP, Yang AC. Modeling the transmission of new coronavirus in São Paulo State, Brazil – Assessing epidemiological impacts of isolating young and elder persons. *arXiv preprint* 2020: arXiv:2004.05715 [q-bio.PE].
26. Universidade Federal de Pelotas. Epidemiologia da COVID-19 no Rio Grande do Sul: estudo de base populacional e validação de testes diagnósticos. UFPel Resultados preliminares (<https://estado.rs.gov.br/upload/arquivos/estudo-covid19.pdf>).
27. Afonso F. et al. Alteration of Blood–Brain Barrier Integrity by Retroviral Infection. *PLoS Pathogens* 2008, 4 (11).

ID noEstudo: [__|__|__|-|__|__|__|__]

1. Data da inclusão: [__]/[__]/[____] (dd/mm/aaaa)

17. Nome do entrevistador: _____

18. Hospital/Centro de Saúde: _____

4. Nome do participante: _____

19. Data de nascimento: [__]/[__]/[____] (dd/mm/aaaa)

6. N° cartão SUS: [_____] SAME: [_____]

6. N° do RG _____

7. Endereço: Rua e n° [_____, ____]
Complemento[_____] Bairro[_____] Cidade/Estado[_____- ____]
Ponto de referência [_____]

8. Contato: e-mail [_____] Tel fixo[___][_____] celular:[___][_____]

9. Moradia: Número de pessoas no domicílio [___] Número de cômodos da moradia: [___]

11. Renda familiar (soma da renda mensal de cada pessoa do domicílio) [R\$_____, ___]

12. Cor ou raça: ☐ Preta ☐ Branca ☐ Parda ☐ Amarela ☐ Indígena ☐ Outra _____

13. Escolaridade: ☐ Analfabeto ☐ 1º grau completo ☐ 2º grau completo ☐ Superior completo

14. Trabalho: ☐ Empregado ☐ Autônomo ☐ Informal ☐ Do lar.....☐ Sem emprego

15. Estado Nutricional: Estatura[___][___](cm) Peso[___][___](kg) Circunferência de pescoço[___][___](cm)

16. Uso de substâncias

Álcool (AUDIT): ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Dependente ☐ Outros:_____

Cigarro/maconha: ☐ Atual (há [___][___] anos) ☐ Inativo (há [___][___] anos) ☐ Nunca fumou

Outras drogas: ☐ Cocaina ☐ Crack ☐ Injetável (_____) ☐ Inalatória (_____) ☐ Não informa



20. Você possui alguma **doença crônica** que você saiba ou que lhe foi informada por médico?

Insuficiência cardíaca	NÃO	SIM	Diabetes	NÃO	SIM	Há quanto tempo?
Angina/Infarto	NÃO	SIM	HAS	NÃO	SIM	Há quanto tempo?
Tuberculose	NÃO	SIM	Câncer	NÃO	SIM	De que órgão?
DPOC ou asma	NÃO	SIM	Rins	NÃO	SIM	Hemodiálise? ☐ Sim ☐ Não
AVC prévio	NÃO	SIM	Fígado	NÃO	SIM	Qual?
Tromboses prévias	NÃO	SIM	HIV	NÃO	SIM	Há quanto tempo?
Trombofilia	NÃO	SIM	Dça autoimune	NÃO	SIM	Qual?
Outras doenças:						

18. Você toma alguma **medicação de uso crônico**?

IECA	NÃO	SIM	Não lembra	corticoide	NÃO	SIM	Não lembra
Hipolipemiente	NÃO	SIM	Não lembra	Outros imunossuppressores	NÃO	SIM	Não lembra
AAS	NÃO	SIM	Não lembra	antimaláricos	NÃO	SIM	Não lembra
anticoagulante	NÃO	SIM	Não lembra	imunobiológicos	NÃO	SIM	Não lembra
anticoncepcional	NÃO	SIM	Não lembra	corticoide	NÃO	SIM	Não lembra
Reposição hormonal	NÃO	SIM	Não lembra	Outros imunossuppressores	NÃO	SIM	Não lembra

Medicações em uso (listar os nomes das medicações informadas): _____

19. Você já tomou **vacina para gripe**? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não lembra

20. Se sim para a pergunta 19, há quantos anos? [__][__] anos ☐ Este ano ☐ Não lembra

MÓDULO B. DADOS SOBRE COVID

21. Teve **gripe** este ano? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar

22. Se sim para a pergunta 21, há quantos tempo? [__][__] meses [__][__] semanas [__][__] dias ☐ Não lembra

23. Se sim para a pergunta 21, quais dos **sintomas** abaixo você sentiu?

Febre aferida	SIM	NÃO	Não lembra	Dispneia	SIM	NÃO	Não lembra
Febre não aferida	SIM	NÃO	Não lembra	Dor muscular	SIM	NÃO	Não lembra
Calafrios	SIM	NÃO	Não lembra	Dor articular	SIM	NÃO	Não lembra
Coriza/espirros	SIM	NÃO	Não lembra	Vômitos	SIM	NÃO	Não lembra
Dor de garganta	SIM	NÃO	Não lembra	Inapetência	SIM	NÃO	Não lembra
Tosse seca	SIM	NÃO	Não lembra	Diarreia	SIM	NÃO	Não lembra
Tosse produtiva	SIM	NÃO	Não lembra	Alteração olfato ou paladar	SIM	NÃO	Não lembra
Cefaleia	SIM	NÃO	Não lembra	Dor torácica/abdominal			

24. Você teve **diagnóstico de COVID-19**? ☐ Sim ☐ Não

25. Se sim para a pergunta 24, em que mês? [__][__] ☐ Não lembra

26. Se sim para a pergunta 24, como foi feito o diagnóstico? ☐ Médico ☐ Exame de sangue ☐ Autodefinido/pessoa leiga

27. Você tomou alguma dessas **medicações** abaixo quando teve a gripe/COVID?

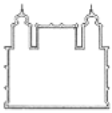
Ivermectina	SIM	Mês:	NÃO	Não lembra
Azitromicina	SIM	Mês:	NÃO	Não lembra
Hidroxicloroquina/cloroquina	SIM	Mês:	NÃO	Não lembra
Corticóides	SIM	Mês:	NÃO	Não lembra

28. Alguém na sua família/casa teve ou está com os mesmos sintomas de gripe? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

29. Se sim, em que parente: ☐ 1º GRAU (filhos, pais ou irmãos) ☐ Outros parentes ☐ familiar/coabitante

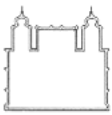
30. Você teve contato com alguém com diagnóstico confirmado de COVID? ☐ Sim, em casa ☐ Sim, no trabalho ☐ Sim, contato eventual ☐ Não ☐ Não sabe

31. Tomou vacina para COVID-19? ☐ Sim ☐ Não



32. Exames de laboratoriais gerais

Exames laboratoriais	Data	Resultado
Hemoglobina inicial		
Hematócrito inicial		
Contagem de neutrófilos inicial		
Contagem de linfócitos inicial		
Contagem de plaquetas inicial		
Tempo de protrombina (INR) inicial		
Tempo de Tromboplastina inicial		
Velocidade de sedimentação das hemácias inicial		
D-dímero inicial		
Fibrinogênio inicial		
Ferritina inicial		
Dehidrogenase láctica inicial		
Aspartato aminotransferase/Alanina amino transferase inicial		
Creatininafosfoquinase Total inicial		
Creatininafosfoquinase MB inicial		
Troponina T inicial		
Troponina I inicial		
Peptídeo Natriurético Cerebral inicial		
Peptídeo Natriurético Atrial inicial		
Creatinina inicial		
Uréia inicial		
Proteína C Reativa inicial		
Hemoculturas		
Sorologia HIV		
Screening Malaria		
Sorologia para Zika		
Sorologia para Dengue		
Outros testes realizados (nome, método, unidade, ponto-de-corte, resultado, data)		


MÓDULO C. DOENÇA ATUAL: anamnese e exame físico na admissão
33. Data da avaliação neurológica []/[]/[]/[]/[]/[]

☐ Não posso examinar – porque? (por exemp: falta de EPI, etc): _____

34. Data de início dos sintomas neurológicos []/[]/[]/[]/[]/[]

35. SINTOMAS (anamnese)
Fraqueza ☐ Sim ☐ Não Data de início da fraqueza []/[]/[]/[]/[]/[]

 Áreas: ☐ Braço esquerdo ☐ Braço direito ☐ Perna esquerda ☐ Perna direita ☐ Facial ☐ Palpebral

☐ Outro(_____)

Dormência/formigamento ☐ Sim ☐ Não Data de início do problema sensorial []/[]/[]/[]/[]/[]

 Tipo ☐ Parestesia ☐ Dormência ☐ Outro (_____)

☐ Braço esquerdo ☐ Braço direito ☐ Perna esquerda ☐ Perna direita ☐ Tronco ☐ Rosto/cabeça

Outros sinais/sintomas:
☐ Dificuldade de deglutição ____/____/____ a ____/____/____

☐ Dificuldade de andar ____/____/____ a ____/____/____

☐ Problemas na fala ____/____/____ a ____/____/____

☐ Constipação ou incontinência fecal ____/____/____ a ____/____/____

☐ Incontinência urinária ou retenção ____/____/____ a ____/____/____

☐ Deficiência visual ____/____/____ a ____/____/____ → ☐ Esquerda ☐ Direita ☐ Bilateral

☐ Escótoma ____/____/____ a ____/____/____

☐ Dor de cabeça ____/____/____ a ____/____/____

☐ Fotofobia ____/____/____ a ____/____/____

☐ Confusão mental ____/____/____ a ____/____/____

☐ Convulsão ____/____/____ a ____/____/____ → ☐ Generalizada ☐ Focal ☐ Outro (_____)

☐ Mudança de comportamento/personalidade ____/____/____ a ____/____/____

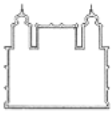
36. SINAIS (exame físico)

Pontuar cada atributo de 0 a 5 ou não examinado (NE)

Escala de Glasgow		
Abertura Ocular	Espontânea	4
	A voz	3
	A dor	2
	Nenhuma	1
Resposta Verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Fala inapropriada	3
	Fala incompreensível	2
	Nenhuma	1
Resposta motora	Obedece a comandos	6
	Localiza a dor	5
	Movimento de retirada	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
Geral		
Pressão arterial (mmHg)		/
Pulso (batimentos/min)		
Temperatura (°C)		
SatO ₂ (%)		
FR (insursões/min)		
Circunf abdome (cm)		

MMSS	D	E
Tônus		
Força		
Ombro-Abdução		
Cotovelo-flexão		
Cotovelo-extensão		
Punho-extensão		
Coordenação		
Prova dedo-nariz		
Reflexos		
Bíceps		
Tríceps		
Sensibilidade		
Tátil		
Dolorosa		
Vibração		
Propriocepção		

MMII	D	E
Tônus		
Força		
Quadril - flexão		
Joelho - flexão		
Joelho - extensão		
Pé-dorsiflexão		
Pé-plantarflexão		
Coordenação		
Calcanhar-joelho		
Reflexos		
Patelar		
Aquileu		
Plantar		
Sensibilidade		
Tátil		
Dolorosa		
Vibração		
Propriocepção		


MÓDULO C. DOENÇA ATUAL: Investigação complementar, Evolução (laudos dos exames ou prontuário)
37. Estudos de imagem realizados:

ORX/TC de tórax: _____

OTC/RM de crânio: _____

OECD: _____

38. Evolução clínica:

Dispneia	Sim	Não	SI	TVP	Sim	Não	SI
Cianose	Sim	Não	SI	Sangramentos	Sim	Não	SI
Hipoxemia	Sim	Não	SI	Anemia	Sim	Não	SI
Hipercapnia	Sim	Não	SI	Neutropenia	Sim	Não	SI
Hipotensão	Sim	Não	SI	Linfopenia	Sim	Não	SI
Redução do nível de consciência	Sim	Não	SI	Plaquetopenia	Sim	Não	SI
AVC	Sim	Não	SI	CIVD	Sim	Não	SI
Tromboembolismo pulmonar	Sim	Não	SI		Sim	Não	SI

Outras manifestações: _____

39. Tratamentos realizados:

VM não invasiva	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
VM invasiva	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Drogas Vasoativas	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
UTI	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Internamento hospitalar	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Hemodiálise	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Anticoagulação terapêutica	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Hemotransfusão	Não	SI	Sim	Quais produtos: _____
Plasmaférese	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Imunoglobulina EV	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Plasma convalescente	Não	SI	Sim	Tempo: _____ dias
Antibioticoterapia	Não	SI	Sim	Quais _____
Neurocirurgia	Não	SI	Sim	Quais _____

40. Síndrome neurológica: _____
41. Desfechos

Desfechos	Data	Causa
Óbito		
Transferência		
Alta		
Perda de seguimento		

Escala de Rankin inicial (dd/mm/aa): [][]/[][]/[][][][]

Escala de Rankin final (dd/mm/aa): [][]/[][]/[][][][]

Escala NIH inicial (dd/mm/aa): [][]/[][]/[][][][]

Escala NIHSS final (dd/mm/aa): [][]/[][]/[][][][]

Observações: _____

Assinatura do entrevistador: [_____]

Data [][]/[][]/[][][][] (dd/mm/aaaa)



Regulamento do Biorrepositório do Estudo NeuroCOVID

Projeto: Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência, o prognóstico e a patogênese das doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas

Vigência prevista do projeto: agosto de 2020 a agosto de 2025

Patrocinador: Inova Fiocruz/Fundação Oswaldo Cruz - Fundo Emergencial de Combate a COVID-19 (nº VPPCB-005-FIO-20-2-22)

Pesquisador principal no Brasil: CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI

Local de Armazenamento das Amostras: Laboratório de Virologia e Terapia Experimental (LaViTE), do Instituto Aggeu Magalhães, unidade da Fundação Oswaldo Cruz.

1º) O material biológico a ser armazenado em biorrepositório do estudo NeuroCOVID será obtido apenas de indivíduos que consentirem participar do estudo, e será armazenado seguindo-se os termos da resolução CNS 441 de 12 de Maio de 2011, sob responsabilidade da pesquisadora Dra. CRISTIANE CAMPELLO BRESANI SALVI, coordenadora geral do projeto.

2º) As amostras serão armazenadas seguindo-se procedimentos operacionais padrão e práticas de armazenamento laboratoriais dentro das normas de biossegurança e regulamentações que regem o uso e armazenamento de amostras biológicas no Brasil, sob aprovação e auditorias rotineiras da Comissão Interna de Biossegurança do IAM-Fiocruz Pernambuco.

3º) O Biorrepositório do estudo NeuroCOVID estará sob gestão da coordenadora geral do projeto e sob responsabilidade e guarda do IAM/Fiocruz Pernambuco, e tem por finalidade armazenar amostras biológicas (sangue, swab, saliva, urina, liquor) obtidas apenas dos participantes incluídos pelo centro Hospital da Restauração, localizado na mesma cidade do IAM-Fiocruz Pernambuco, para serem utilizadas na obtenção das variáveis experimentais *ex-vivo*, conforme detalhado nos Métodos do projeto.

4º) As amostras serão alicotadas em microtubos com sangue total, soro, coágulo, saliva, urina e líquido, e em seguida codificadas, para então serem armazenadas em *freezer* -20°C. O RNA e as células mononucleares extraídas de sangue periférico (PBMCs) serão armazenados a -80° C.

5º) Todas as alíquotas serão rotuladas com códigos previamente estabelecidos, de forma a não permitir que pessoas não autorizadas identifiquem os participantes da pesquisa, assegurando a confidencialidade e o sigilo das informações. Para tal, a lista com os códigos de identificação única dos participantes no estudo e respectivos códigos das amostras biológicas será mantida sob a guarda da coordenadora do estudo, e acessada sob sigilo por membros da equipe autorizados para tal, e apenas para fins de tratamento e análises de dados, dentro dos objetivos do estudo.

6º) A identificação pessoal dos participantes apenas será acessada em outra lista sob minha guarda confidencial, com a finalidade de permitir contatos futuros autorizados pelo participante, para obtenção de consentimento para novos estudos quando aplicável, informação de resultados de exames ou outros motivos relevantes, tal como solicitações de retirada do estudo. Essa identificação será feita através dos dados de contato e localização dos participantes por pessoa autorizada e apta para tal atividade, respeitando-se o sigilo das informações.

Contatos Biorrepositório NeuroCOVID

Cristiane C. Bresani Salvi (Coordenadora geral do estudo) (81) 2101-2856 / (81) 99922-7164
Clarice N Lins de Moraes (Coordenadora adjunta do estudo) (81) 2101-2561 / (81) 98622-2210
LaViTE (81) 2101-2564 (Secretária Sra. Doris) ou 2101-2621 (Técnico em Biossegurança Sr. Clintiano)



CÓDIGO AVC Protegido (CAP)

****Triage Pré Código AVC Protegido****

Pré-Triage: no contato de encaminhamento ou com o serviço de remoção

- O paciente está apresentando algum sintoma infeccioso? (Triage de Controle de Infecção):
 - febre, tosse, dor torácica, dispnéia, cefaléia, mialgia, vômitos/sintomas gastrointestinais
- Há algum contactante próximo com sintomas infecciosos?
- O paciente ou algum contactante próximo viajou para outros estados do Brasil ou países nos últimos 14 dias?
 - ❖ Resposta POSITIVA de QUALQUER acima? → conduzir como **CAP**

Achados da história e exame físico

- Triage de Controle de Infecção **NÃO REALIZADA** ou **POSITIVA**?
- História pouco clara? Paciente impossibilitado de se comunicar?
- Rebaixamento do nível de consciência? Síncope ou Pré-síncope?
- Achados da história e ou exame físico sugestivos de diagnóstico alternativo não-AVC?
 - ❖ Resposta POSITIVA de QUALQUER acima? → conduzir como **CAP**

****Código AVC Protegido****

- **Uso do Equipamento de Proteção Individual (EPI) e de máscara para o paciente**
 - (1) **Use EPI para gotículas/contato:** capote de mangas longas, máscara cirúrgica, proteção ocular (óculos ou protetor facial) e luvas (ideal usar luvas com punho longo)
 - Há **Aerosolização**? p. exp.: aspiração naso/orofaríngea aberta, intubação, ventilação não invasiva, código azul e ou parada cardiorrespiratória.
 - SIM para **Aerosolização**? → use EPI para ar ambiente/gotículas/contato: capote de mangas longas, máscara N95, proteção ocular (óculos ou protetor facial) e luvas (ideal usar luvas com punho longo)
 - (2) **Coloque máscara cirúrgica em paciente não intubado** (depois de garantir seu EPI)
 - A máscara deve estar no paciente no trajeto de ida para imagem e retorno
- O paciente está obnubilado? Necessitando de alta FiO₂ (>0,5)? Oxigenoterapia nasal com alto fluxo, ventilação com máscara-ambu, BiPAP, CPAP?
 - SIM para **ALGUM**? Considerar INTUBAÇÃO PRECOCE: consultar médico da Emergência/UTI para o manejo da via aérea antes do transporte para imagem.
- **Use gerenciamento de recursos de crise**
 - Não tenha pressa na sala de ressuscitação: “devagar e sempre”
 - Escolha um Líder de Segurança para monitorar a paramentação e desparamentação dos EPI
 - Designe as funções de sua equipe e evite aglomeração (idealmente faça instruções prévias)
 - Assegure-se de que todo o time esteja paramentado antes de iniciar o CAP
 - Evite a contaminação de outros ambientes no trajeto de ida para imagem e retorno (a equipe pode levar o paciente para imagem antes de se desparamentar, com o LS guiando o trajeto)

Paciente da comunidade
Triage de Controle de
Infecção **POSITIVA** e/ou
história de viagem **POSITIVA**

Paciente transferido de outro
serviço **SEM** Triage de
Controle de Infecção e histórico
de viagem

Informações confusas/
impossibilidade de informar
ou **QUALQUER** achado
sugestivo de diagnóstico

descrição e julgamento clínicos

CÓDIGO AVC Protegido



Código AVC Protegido

+ Triagem positiva para COVID-19



Pré-triagem: comunicação com profissionais de saúde ou serviço de remoção – triagem de infecção positiva: paciente apresentando sintomas infecciosos ou teve contato próximo com sintomático



No serviço: Informação confusa/Impossibilidade de informar: paciente está obnubilado ou incapaz de se comunicar.
Achados na história ou exame sugestivos de diagnóstico alternativo

DENTRO da Sala



Md 1



Enf 1



Enf 2

opcional



Máscara no paciente
NÃO usar estetoscópio (contaminação)

FORA da Sala



Md 2



Líder de
Segurança

Líder de Segurança para monitorar EPI
e fluxo seguro do paciente

Todas as fichas fora da sala

Staff experiente – Md 1



EPI necessário (checklist de paramentação/desparamentação)

1. Capote manga longa
2. Máscara cirúrgica
3. Touca (opcional)
4. Protetor facial
5. Luvas



Intubar PROCEMENTE para necessidades aumentadas de O₂
Manejo de vias aéreas para pacientes em deterioração OU
necessidade aumentada de oxigênio ($FiO_2 > 0,5$) – pré-oxigenar com
máscara facial com filtro, máscara-ambu (SEM VENTILAÇÕES MANUAIS)

Evitar BiPAP, CPAP e oxigenioterapia nasal de alto fluxo

Evitar extubação na fase hiperaguda. Deixar para extubar em
situação protegida



Gerenciamento de Recursos de Crise

Atribuição e clareza de papéis, tamanho otimizado da equipe,
comunicação em circuito fechado, evitar contaminação cruzada