

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Aggeu Magalhães



## **Estudo NeuroCOVID: COVID-19 e as Doenças Cerebrovasculares**

Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência,  
o prognóstico e a patogênese das doenças  
cerebrovasculares no Brasil

### **BROCHURA DO INVESTIGADOR**

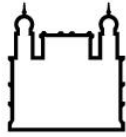
INVESTIGADOR PRINCIPAL: CRISTIANE C BRESANI-SALVI, PHD

CO-INVESTIGADOR PRINCIPAL: CLARICE N LINS DE MORAES, PHD

CENTRO COORDENADOR: INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES/FIOCRUZ PERNAMBUCO

PATROCINADOR: INOVA FIOCRUZ/FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

RECIFE 2020



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Aggeu Magalhães

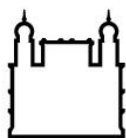
## APRESENTAÇÃO

A pandemia de SARS-CoV-2 tem revelado, além da gravidade respiratória da COVID-19, 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 COVID-19 e seus desfechos desfavoráveis.

Porém, 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 epidêmica do SARS-CoV-2, com altas taxas de ataque e de transmissores assintomáticos, pretendemos compreender se a infecção aumentará silenciosamente a chance ou a gravidade de eventos vasculares cerebrais (EVC) no Brasil.

A confirmação desta hipótese 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. Para tal, conduziremos um caso-controle prospectivo multicêntrico, incluindo 11 serviços de neurologia do SUS, distribuídos nas cinco regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul).

Esta brochura descreve os procedimentos do estudo NeuroCOVID, que pretende arrolar 1000 casos de AVC e 1800 controles em atendimento clínico por outras causas, a fim de comparar a frequência de infecção por SARS-CoV-2. O diagnóstico do AVC será estabelecido por critérios clínicos e radiológicos internacionais, e o diagnóstico da infecção aguda, subaguda e recente será estabelecido por testes moleculares de detecção viral (PCR em amostra de *swab* naso-orofaríngeo) e de testes sorológicos para detecção de anticorpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA em amostras de soro).



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Aggeu Magalhães

## ÍNDICE

Instituições Participantes	Pg. 1
Núcleo Científico NeuroCOVID	Pg. 2
Equipes dos Centros Co-participantes	Pg. 3
Modelo Teórico do Estudo NeuroCOVID	Pg. 4
Fluxograma de Recrutamento de Casos para o Estudo NeuroCOVID	Pg. 5
Diagrama Organizacional do Estudo NeuroCOVID	Pg. 6
Fluxo das Amostras Biológicas Obtidas nos Centros Co-participantes	Pg. 7
Infográfico do Trabalho de Campo nos Centros Co-participantes	Pg. 8
Infográfico do Trabalho de Campo no Hospital da Restauração	Pg. 9
Fluxograma de Notificação de COVID-19 no Estudo NeuroCOVID (centros co-participantes)	Pg. 10
Fluxograma de Notificação de COVID-19 no Estudo NeuroCOVID (laboratórios parceiros)	Pg. 11
TCLE do Estudo NeuroCOVID (Hospital da Restauração)	Pg. 12
TCLE do Estudo NeuroCOVID (centros co-participantes)	Pg. 15
POP para Recrutamento de Participantes do Estudo NeuroCOVID	Pg. 18
POP para Consentimento Esclarecido do Estudo NeuroCOVID	Pg. 22
POP para Obtenção de Amostras no Estudo NeuroCOVID	Pg. 26
Regulamento do Biorrepositório do Estudo NeuroCOVID	Pg. 35
<i>Protect Code Stroke</i> Traduzido e Adaptado para Uso no Estudo NeuroCOVID	Pg. 36
ANEXO – CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS	Pg. 39

## **Instituições Participantes**

Instituto Aggeu Magalhães – Fiocruz Pernambuco

UNASUS-Fiocruz Brasília

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 (Distrito Federal)

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Goiás)

Hospital Santa Marcelina (São Paulo)

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (São Paulo)

Hospital Municipal São José de Joinville (Santa Catarina)

Laboratório Central (LACEN) de Pernambuco

LACEN do Pará

LACEN de Sergipe

LACEN do Distrito Federal

Instituto Adolfo Lutz - LACEN São Paulo

Laboratório de Vigilância Molecular Aplicada da Universidade Federal da Paraíba

Laboratório de Biologia Molecular da Universidade da Região de Joinville (Santa Catarina)

Universidade de Liverpool

Research Capacity Network (REDe), Universidade de Oxford

## **Núcleo Científico NeuroCOVID**

Cristiane C Bresani Salvi (IAM-Fiocruz PE) – Pesquisa Clínica

Clarice N Lins de Moraes (IAM-Fiocruz PE) – Imunologia Experimental

Maria Lúcia Brito Ferreira – Neurologia Clínica

Jurandy Jr Ferraz de Magalhães – Testes Diagnósticos

Maria de Fatima P Militão de Albuquerque (IAM-Fiocruz PE) – Epidemiologia Clínica

Maria Cynthia Braga (IAM-Fiocruz PE) – Curadoria de Dados

George Diniz (IAM-Fiocruz PE) – Estatística

Luiz Cláudio Arraes de Alencar (UFPE) – Infectologia

Kellen Cristina da Silva Gasque (UNASUS-Fiocruz DF) – Capacitação em Pesquisa

Suzannah Lant (Universidade de Liverpool) – Intercâmbio Internacional em Neurologia, Infectologia e Epidemiologia

## **Equipes de Campo dos Centros Co-participantes**

### **Hospital Ophir Loyola e Hospital Porto Dias (Belém)**

Dr Hideraldo Luis Souza Cabeça (coordenador do centro)

Dr Paulo Hentique Rodrigues Silva (pesquisador clínico e pesquisador assistente)

### **Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena (João Pessoa)**

Dra Juliana Magalhães Leite (coordenadora do centro)

Dra Bianca Etelvina Santos de Oliveira (pesquisadora clínica)

Jakeline de Oliveira Gonçalves (pesquisadora assistente)

### **Hospital da Restauração (Recife)**

Dra Lucia Brito Ferreira (coordenadora do centro)

Dr Marcelo Ataíde de Lima (pesquisador clínico)

Dr Eduardo R. Pessoa de Aquino (pesquisador clínico)

Nadja Gomes da Silva (pesquisadora assistente)

### **Hospital de Cirurgia e Hospital Primavera (Aracajú)**

Dra Lis Campos Ferreira (coordenadora do centro)

Deysiane do Nascimento Costa (pesquisadora assistente)

Dr Alex Vianey Callado França (coordenadora do centro)

Lais Costa Souza Oliveira (pesquisadora assistente)

### **Hospital Universitário da UNB e Hospital de Base do Distrito Federal (Brasília)**

Dr Felipe von Glehn Silva (coordenador do centro)

Dra Márcia Silva Santos Neiva (pesquisadora clínica)

Dra Letícia Costa Rebello (coordenadora do centro)

Dra Marta Rodrigues (pesquisadora clínica e assistente)

### **Hospital das Clínicas da UFG (Goiânia)**

Dra Denise Sisterolli Diniz (coordenadora do centro)

Pauline Augusta de Souza (pesquisadora assistente)

Juliana Araújo Diniz (pesquisadora assistente)

### **Hospital Santa Marcelina (São Paulo)**

Dra Maria Sheila Guimarães Rocha (coordenadora do centro)

Dra Sônia Dozzi (pesquisadora clínica)

Dr Apolônio Peixoto de Queiros (pesquisador clínico e pesquisador assistente)

Jamana Barbosa (pesquisadora assistente)

### **Hospital das Clínicas da UNESP (Botucatu)**

Dr Rodrigo Bazan (coordenador do centro)

Fernanda Cristina Winckler (pesquisadora assistente)

Luana Aparecida Miranda (pesquisadora assistente)

Nathalia Cristina Ferreira (pesquisadora assistente)

### **Hospital Municipal São José (Joinville)**

Dra Carla Moro (coordenadora do centro)

Juliana Safanelli (pesquisadora assistente)

Letícia Peixer (pesquisadora assistente)

## Modelo Teórico do Estudo NeuroCOVID

### Pacientes em prontoatendimento por AVC agudo/subagudo

(n = 1000)

Obtenção de dados demográficos e clínicos

Realização de testes para detecção do SARS-CoV-2 e anticorpos anti-SARS-CoV-2

### Pacientes em prontoatendimento por motivos não vasculares e sem SRAG

(n = 1800)

Obtenção de dados demográficos e clínicos

Realização de testes para detecção do SARS-CoV-2 e anticorpos anti-SARS-CoV-2

Frequência de infecção por SARS-CoV-2 acima da população geral

Patógeno trombogênico e vasculotrópico  
Fator de instabilidade vascular atual ou recente

Fatores de risco vascular/aterosclerose prévia

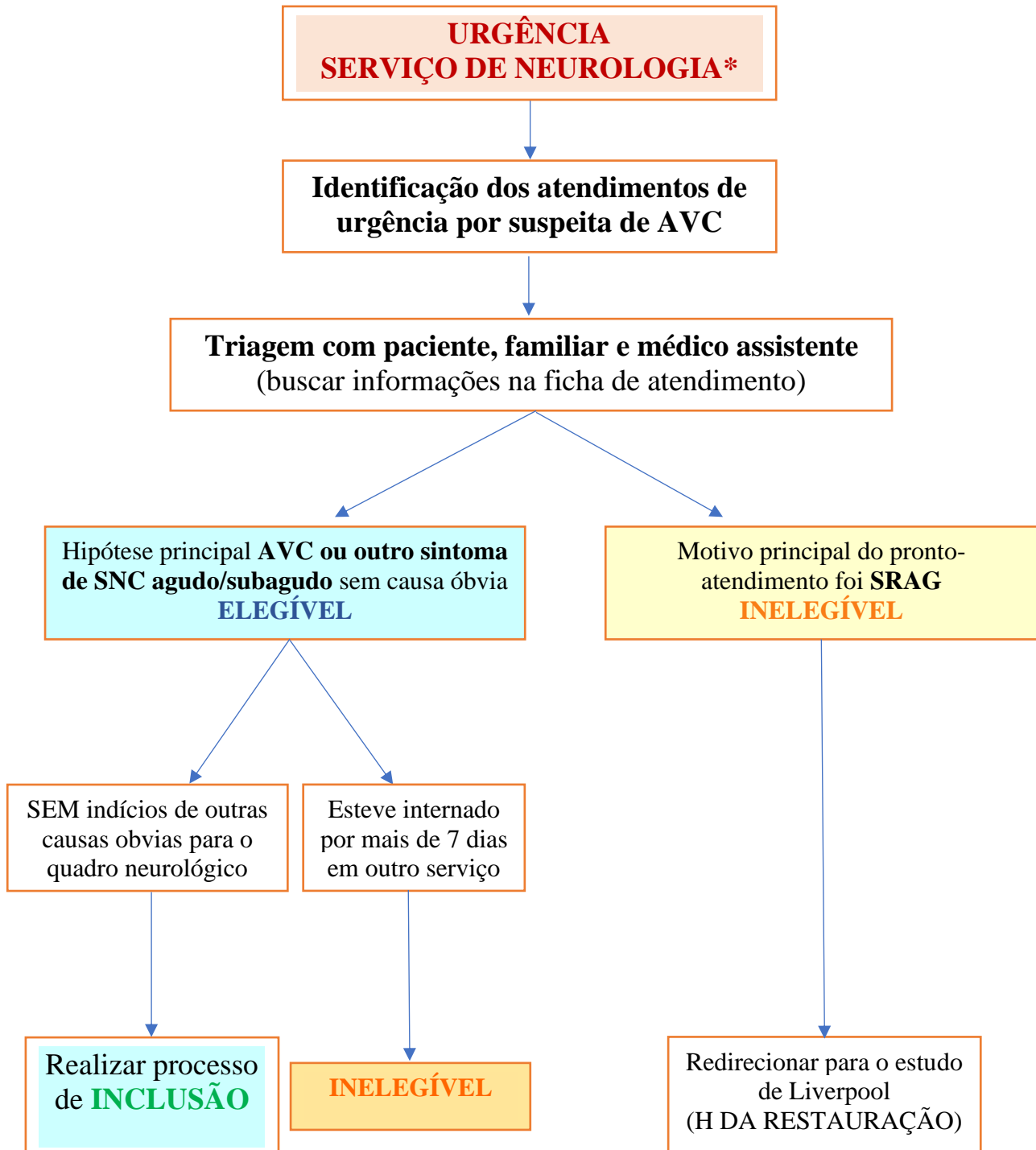
Frequência de infecção por SARS-CoV-2 semelhante à população geral

Outras doenças ou agravos agudos  
Fator de instabilidade vascular atual ou recente

Fatores de risco vascular/aterosclerose prévia

$$\% \text{ SRAS-CoV-2 CASOS} \div \% \text{ SRAS-CoV-2 CONTROLES} = \text{OR} > 1,0$$

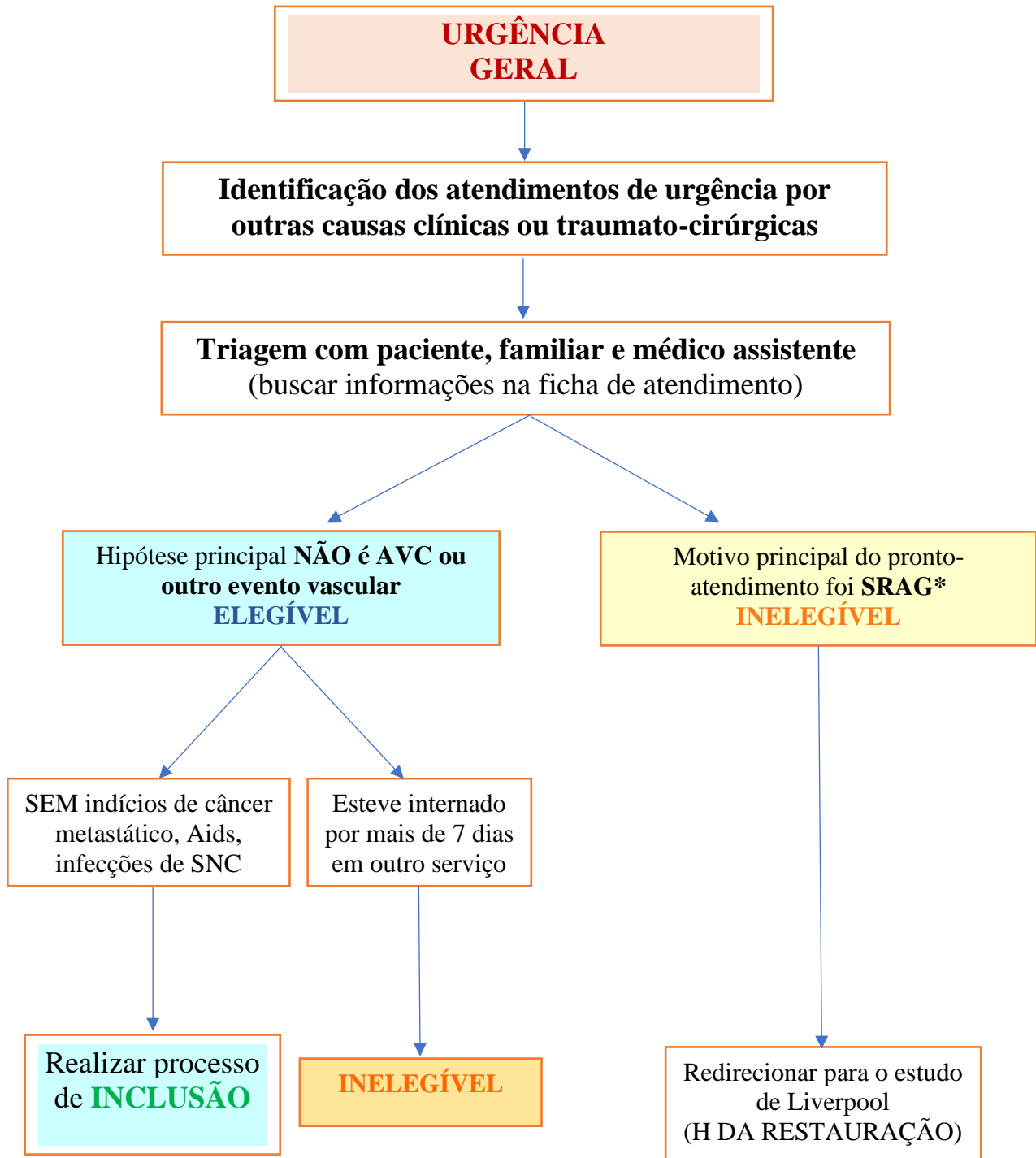
## Fluxograma de Recrutamento de CASOS para o Estudo NeuroCOVID



\*Apoiar os profissionais do serviço a implementar o protocolo [Código AVC Protegido](#) (Vide pág. 36-37)

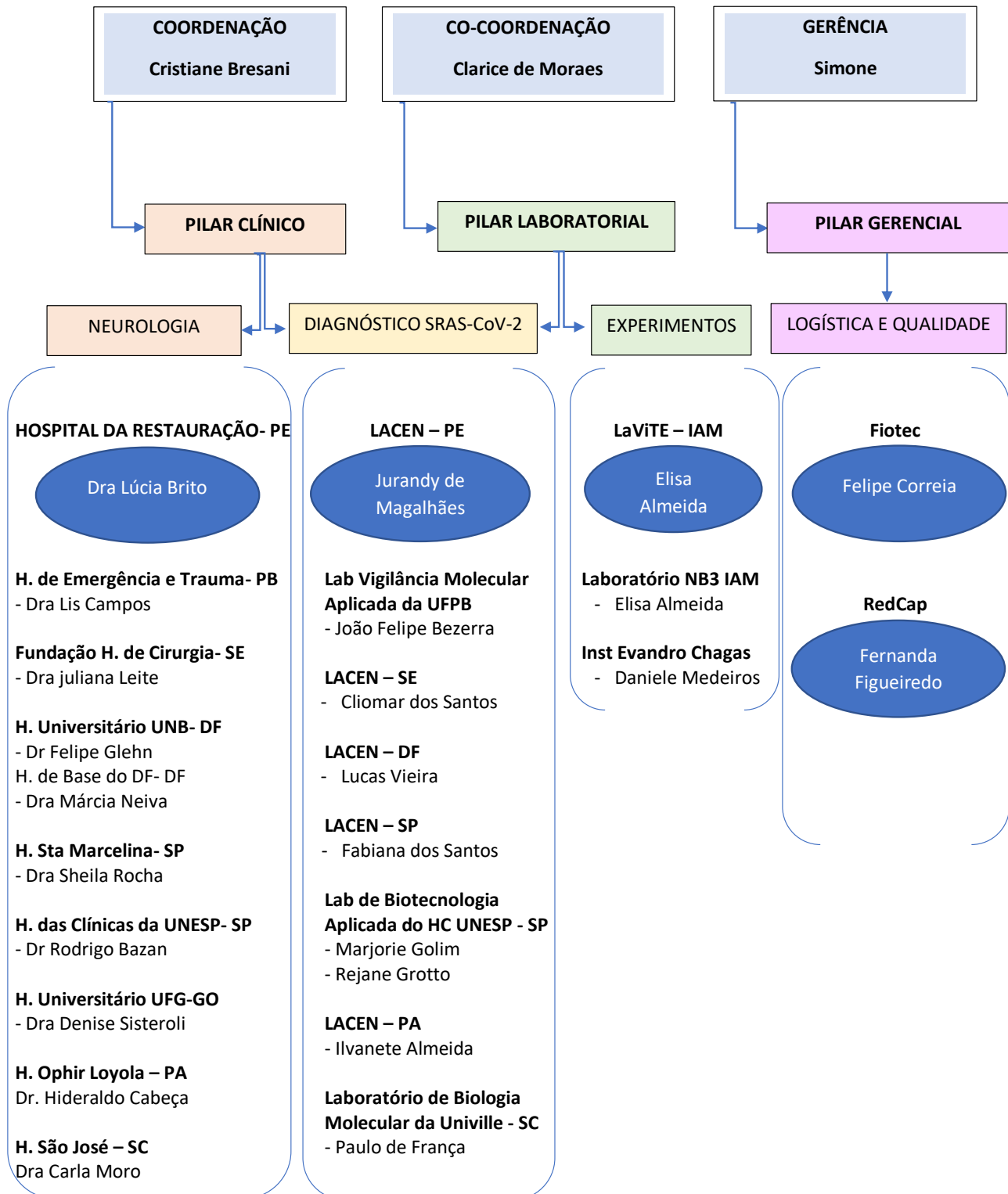


## Fluxograma de Recrutamento de CONTROLES para o Estudo NeuroCOVID



\*SRAG = SG + dispneia/desconforto respiratório OU sensação de pressão torácica persistente OU SatO2<95% (ar ambiente) OU cianose central

## Diagrama Organizacional do Estudo NeuroCOVID

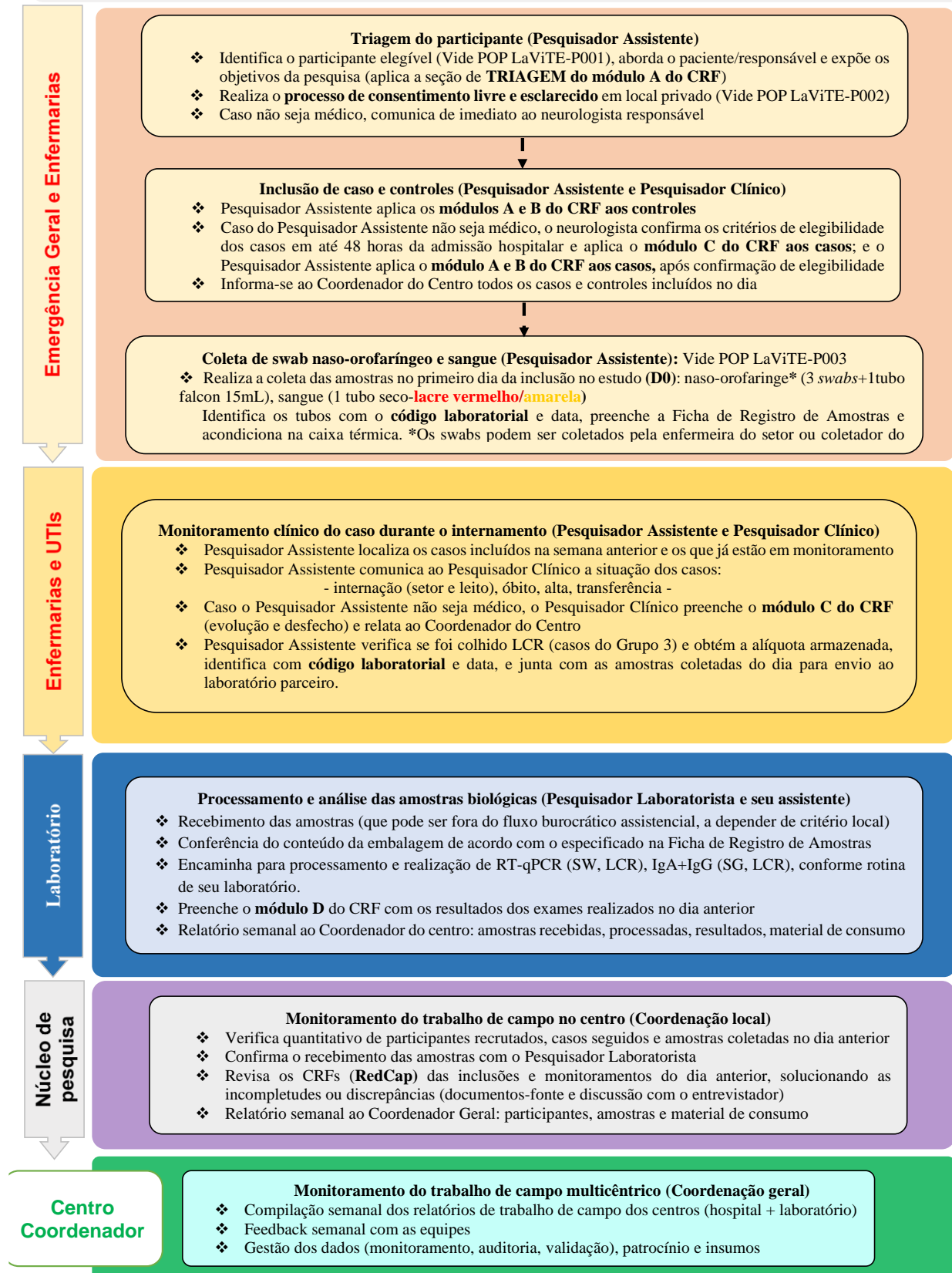


## Fluxo das Amostras Biológicas Obtidas nos Centros Co-participantes

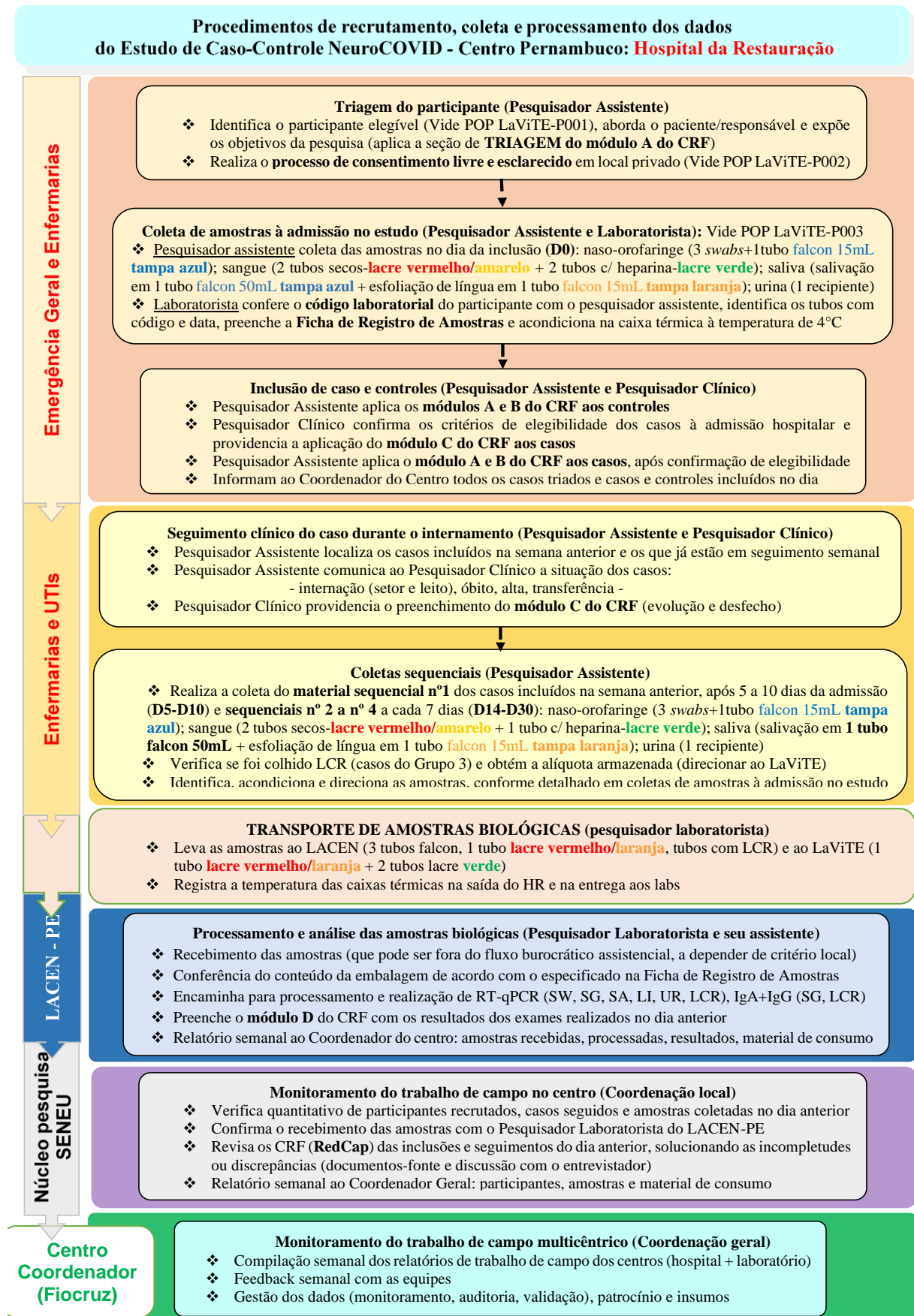
Centro N		casos : cont	Laboratório parceiro	Fluxo Pesquisa	
				Swab e sangue	Coleta de LCR
Belém 260-350	H. Ophir Loyola	???	LACEN Pará	Coleta e transporte pela rotina do hospital	Residentes e pesquisador assistente (residente)
	H. Porto Dias	130:130 a 175:175			
João Pessoa 210-270	H. S Umberto Lucena	105:105 a 135:135	Lab UFPB	Coleta pelo pesquisador assistente e transporte pelo hospital	Neurologistas de plantão
Recife 300-420	H. da Restauração	150:150 a 210:210	LACEN Pernambuco	Coleta pelo pesquisador assistente e transporte pelo hospital	Neurologistas de plantão
Sergipe 160-190	H de Cirurgia	70:70	LACEN Sergipe	Coleta pelo pesquisador assistente e transporte?	Neurologistas de plantão
	H Primavera	25:25		Coleta e transporte pela rotina do hospital	
Brasília 170-210	H. da UNB	15:70	LACEN Dist Federal	Coleta pelo pesquisador clínico e transporte pelo hospital	Neurologistas
	H. de Base	95:30		Coleta pelo pesquisador assistente e transporte pelo hospital	Residentes
Goiânia	HC da UFG	???	LACEN Dist Federal	Coleta pelo pesquisador assistente	Neurologistas
São Paulo 280-380	HC da UNESP	90:90	Lab UNESP	Coleta pelo pesquisador assistente	Neurologistas
	H. Santa Marcelina	150:150	IAL/LACEN São Paulo	Coleta pelo laboratório	Plantonistas ou Residentes
St Catarina 210-180	H. São José	105:105 a 140:140	Lab UniVille	Coleta pelo pesquisador assistente e transporte pela equipe hospital/laboratório	?

## Infográfico do Trabalho de Campo nos Centros Co-participantes

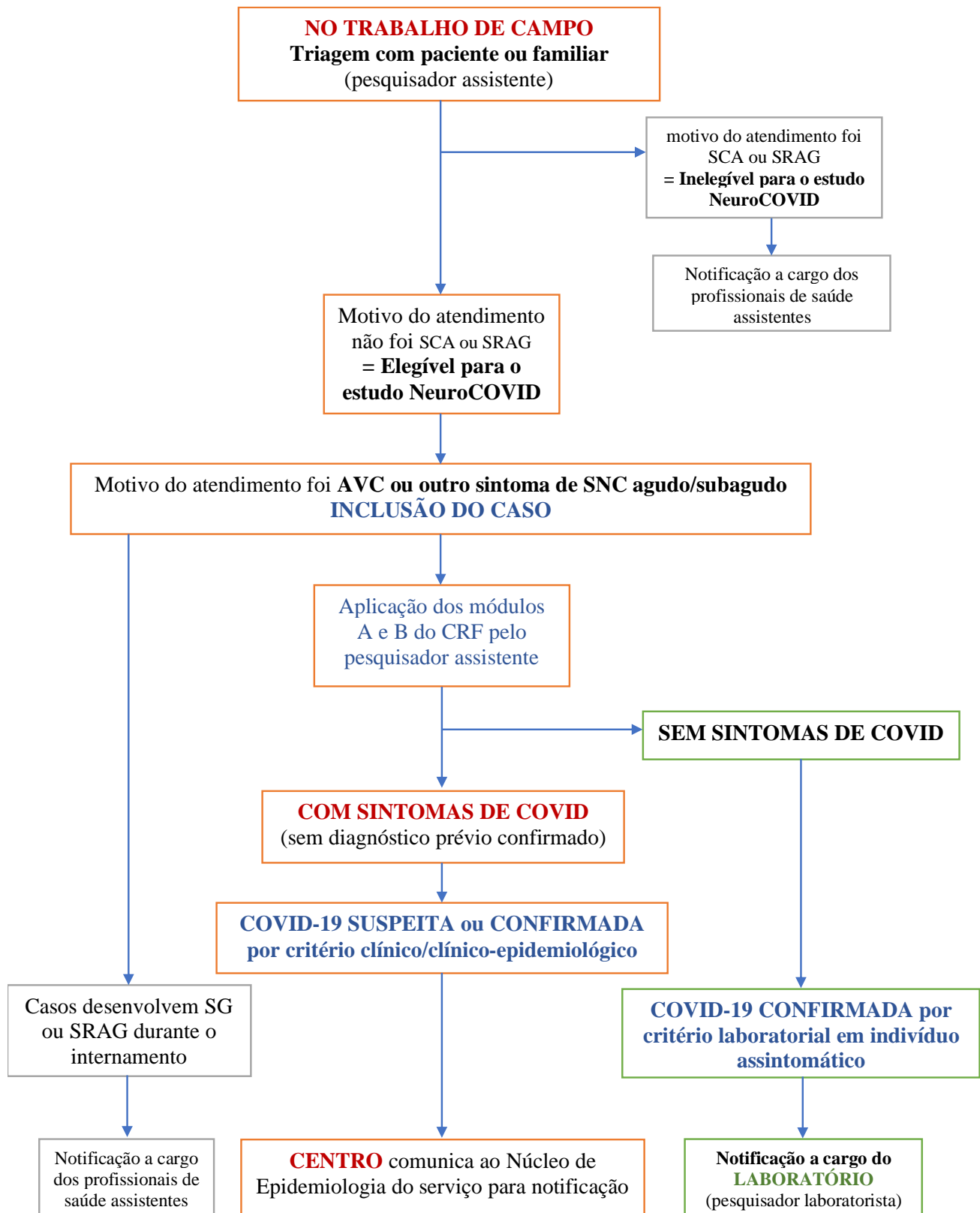
### Procedimentos de recrutamento, coleta e processamento dos dados do Estudo de Caso-Controlle NeuroCOVID - Centro Pernambuco: **Centros Co-participantes**



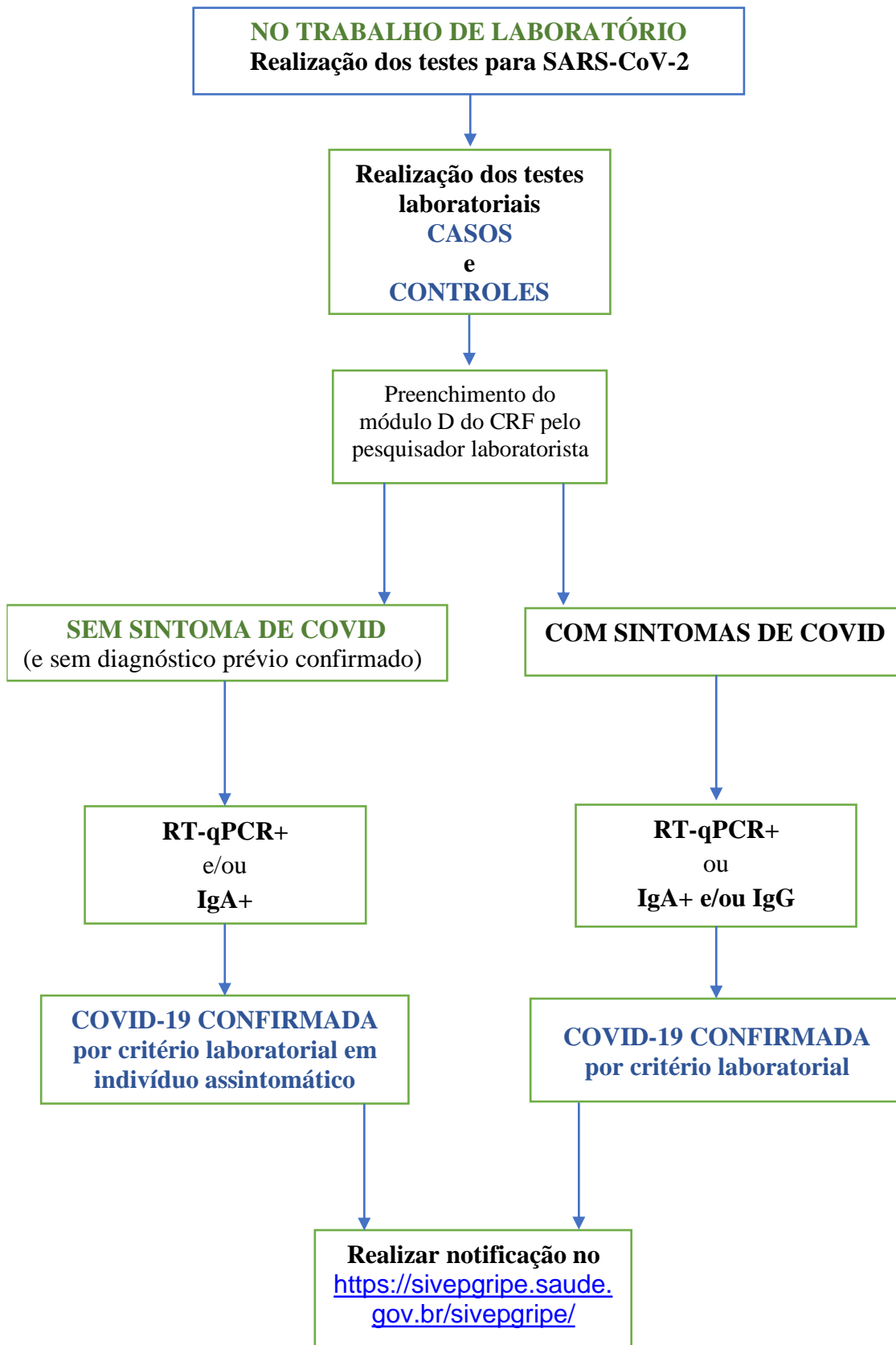
## Infográfico do Trabalho de Campo no Hospital da Restauração



## Fluxograma de Notificação de COVID-19 no Estudo NeuroCOVID (centros co-participantes)



## Fluxograma de Notificação de COVID-19 no Estudo NeuroCOVID (laboratórios parceiros)





## Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

**Instituição responsável pela pesquisa:** Instituto Aggeu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz, Recife/PE.

**Instituição colaboradora:** Hospital da Restauração

Prezado (a) senhor (a), estamos convidando você para participar voluntariamente desta pesquisa chamada *COVID-19 e doenças cerebrovasculares no Brasil*, que tem o objetivo de descobrir se a infecção pelo novo coronavírus leva ao AVC (derrame cerebral). Os coronavírus são vírus que provocam quadros de resfriado ou gripe. Em novembro de 2019, surgiu na China um novo coronavírus que, além de resfriado e gripe, provoca inflamação nos pulmões. Essa nova doença foi chamada de COVID-19, e chegou ao Brasil em fevereiro de 2020. Na maioria das pessoas, a COVID-19 provoca resfriado comum ou uma gripe, porém, a cada dez casos, dois podem ter febre ou tosse que não melhoram, pneumonia e dificuldade de respirar, precisando de internamento e até de aparelhos para ajudar a respirar.

Os cientistas notaram que a COVID-19 é mais grave em pessoas que tem doenças nos vasos do coração ou do cérebro, mas ainda não se sabe se a infecção pelo novo coronavírus pode levar a essas doenças. Assim, esta pesquisa vai investigar se doenças nos vasos do cérebro, como o AVC/derrame, ou outras doenças do cérebro podem estar associadas à infecção pelo novo coronavírus.

Para que você conheça mais detalhes desta pesquisa, antes de decidir se poderá nos ajudar a descobrir um pouco mais sobre a COVID-19, nós esclareceremos algumas questões importantes abaixo, e estaremos disponíveis para responder qualquer outra pergunta que você tenha sobre sua participação na pesquisa. Você pode procurar Dra Cristiane Campello Bresani Salvi ou Dra Clarice Neuenschwander Lins de Moraes Fonseca (pesquisadoras responsáveis do LaViTE-Fiocruz Pernambuco) pelos telefones (81)2101-2623, 2101-2622; ou Dra Lucia Brito, a neurologista responsável pela pesquisa no hospital da Restauração: telefone (81)3181-5674.

**Por que é importante saber se o novo coronavírus predispõe a AVC/derrame e outras complicações cerebrais?** O AVC (acidente vascular cerebral) é uma lesão no cérebro causada por uma inflamação e acúmulo de gordura nas artérias cerebrais (vasos que levam sangue para o cérebro), que assim ficam entupidadas ou se rompem, provocando os sintomas que muita gente conhece de fraqueza em um braço ou perna, fala embolada, perda de consciência (desmaio ou coma), convulsões e até a morte. Assim, doenças que levam a lesões nessas artérias, como diabetes, pressão alta e obesidade são causas frequentes de AVC. Como o AVC é a terceira causa de morte no Brasil, afetando milhares de pessoas, e a COVID-19 também tem afetado milhares de brasileiros, principalmente quem tem diabetes, pressão alta e obesidade, é muito importante entendermos se esse vírus pode levar ao AVC ou piorar o estado de saúde de quem teve um AVC.

**Como esta pesquisa irá investigar a associação entre o novo coronavírus e AVC/derrame e outras complicações cerebrais?** Para realizar esta pesquisa, precisamos de informações sobre sua condição social e sua saúde, que conseguiremos conversando com o(a) senhor(a) e lendo o prontuário hospitalar. apenas se o(a) senhor(a) autorizar ao assinar este termo. Precisaremos ainda saber se você teve ou está com a infecção pelo novo coronavírus, e para isto, um técnico de coleta vai retirar 30 ml de seu sangue (equivale a 2 colheres de sopa) com seringa estéril e descartável em uma veia do seu braço, e coletará secreção de seu nariz e garganta utilizando um longo cotonete flexível (*swab* nasofaríngeo) em cada narina, que encostará lá no fundo de seu nariz e de sua garganta. Pedimos ainda que você forneça um pouco de sua urina e saliva em potinhos.





## Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

Os tubos com sua urina, saliva, sangue e os cotonetes serão levados ao LACEN (Laboratório Central) de Pernambuco, para serem analisados por técnicos de laboratório para detectar o coronavírus (na secreção de nariz e garganta) e substâncias da imunidade contra o coronavírus (no sangue, na urina e na saliva). Um pouco de seu sangue será enviado também para o Laboratório de Virologia da Fiocruz de Pernambuco (LaViTE) onde será usado para pesquisarmos outras substâncias da imunidade e da inflamação. E, se você tiver o líquido da coluna coletado por indicação dos seus médicos, um pouco desse líquido será levado ao LACEN Pernambuco e ao LaViTE para realizarmos todos os esses exames.

Se você permanecer internado devido a AVC, serão coletadas novas amostras de urina, saliva, sangue e secreção de nariz e garganta, a cada semana, para pesquisar substâncias da imunidade (no sangue) e o vírus (na secreção de nariz e garganta, na urina e na saliva) no LACEN Pernambuco. Alguns participantes serão sorteados para terem o seu material genético extraído do sangue e enviado para o Laboratório do Instituto Evandro Chagas no Pará para investigarmos a presença de outros vírus que podem afetar o cérebro e de fatores genéticos (herdados da família) que possam piorar a doença neurológica da COVID-19. Você será informado caso seja sorteado, e receberá os resultados desses testes adicionais.

Suas amostras de sangue ficarão armazenadas no LaViTE por um período de até 5 anos. Durante esse período, se for de nosso interesse utilizar seu material para outras pesquisas, você será consultado(a) para fornecer um novo consentimento. Você precisa saber ainda que após 5 anos, suas amostras serão descartadas conforme as normas vigentes, e que nós utilizaremos seus dados de identificação para buscar informações sobre seu adoecimento futuro nos sistemas de informação do SUS, a fim de saber se as pessoas com infecção pelo novo coronavírus terão mais chance de doenças graves e morte.

**Que benefícios você pode esperar por participar desta pesquisa?** Como benefícios diretos desta pesquisa, você poderá saber se está infectado pelo novo coronavírus no momento da pesquisa (presença do vírus na secreção do nariz e garganta) ou se teve a doença nos últimos meses e está com imunidade contra ela (sorologia positiva para anticorpos de defesa contra o coronavírus no sangue). Além disso, utilizaremos nessa pesquisa um protocolo de atendimento protegido, com todos os cuidados e equipamentos de proteção para evitar contágio entre os profissionais e os participantes da pesquisa. Como benefícios indiretos, esta pesquisa pretende estudar ao todo 2.800 participantes, em vários estados do país, e assim os resultados podem diminuir incertezas sobre as consequências da COVID-19 na população Brasileira, esclarecendo sobre os riscos envolvidos nessa doença e ajudando a encontrar tratamentos direcionadas aos grupos de risco.

**Quais danos e inconvenientes esta pesquisa pode causar a você?** A coleta de sangue é um método rotineiramente utilizado para vários tipos de exames de sangue, com risco mínimo. Porém, algumas complicações leves são dor e mancha de sangue no local da entrada da agulha, que desaparecerá gradualmente, e que raramente inflama, mas melhora com anti-inflamatórios ou antibióticos. A coleta da secreção de nariz e garganta é um exame sem complicações, no entanto é desconfortável, podendo gerar dor, espirros, tosse e ânsia de vômitos no momento da introdução do cotonete. A coleta de urina e saliva não provoca desconfortos. Outro inconveniente desta pesquisa é a doação de minutos do seu tempo para conversar conosco e coletar as amostras de urina, saliva, sangue e secreção do nariz e garganta. Além disso, algumas perguntas podem causar constrangimento, e por isso garantiremos um local reservado para nossas conversas, mas se ainda assim, sentir vergonha, poderá se recusar a responder.

Av. Prof. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária – Campus da UFPE Recife –  
PE. CEP. 50.740-465  
Telefone: (81) 2101.2500 / 2101.2600. [www.cpqam.fiocruz.br](http://www.cpqam.fiocruz.br)

Rubrica do pesquisador



## Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

**Que direitos você tem como participante desta pesquisa?** Sua participação é voluntária, confidencial e livre de qualquer custo, podendo o(a) senhor(a) se recusar a participar da pesquisa ou solicitar por escrito a retirada do seu consentimento e exclusão de seus dados e de suas amostras, a qualquer momento e sem prejuízo ao seu acompanhamento de saúde. Este termo lhe dá a garantia de que sua identificação e outros dados individuais, e os resultados dos exames serão mantidos em sigilo e só serão conhecidos e acessados pela equipe da pesquisa. Você receberá os resultados dos exames realizados pela pesquisa, assim como orientações sobre o significado e implicações deles. Garantimos ainda que ressarciremos despesas com transporte ou alimentação, caso necessite comparecer ao serviço para fins da pesquisa, fora do atendimento de urgência. Por fim, você tem direito garantido por lei à assistência médica integral caso haja algum dano ou complicação resultante da participação na pesquisa ou os exames detectem alguma condição clínica que necessite acompanhamento de saúde, e direito a indenização pelo pesquisador responsável e instituições envolvidas nos casos de danos provocados pela pesquisa.

Se o(a) senhor(a) concordar em participar da pesquisa *Associação do SARS-CoV-2 com doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*, pedimos que rubriche todas as páginas e assine este documento em duas vias, ficando uma delas em sua posse. Caso não consiga assinar este documento, firme com sua impressão digital.

Eu, \_\_\_\_\_ RG N° \_\_\_\_\_,  
declaro que recebi as informações acima descritas e que, após compreendê-las, estou ciente dos meus direitos acima relacionados e concordo em participar da pesquisa *Associação do SARS-CoV-2 com doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*.

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu, Cristiane Campello Bresani Salvi, coordenadora da pesquisa *Associação do SARS-CoV-2 com doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*, declaro que esta foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos (CEP) da Fiocruz Pernambuco (n° CAAE36538320.9.0000.5190), e que este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cumpre os itens obrigatórios das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde-Ministério da Saúde (441/2011 e 466/2012), sendo-lhe entregue no ato da assinatura uma via assinada por mim ou por pesquisador responsável em meu nome.

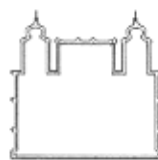
Recife, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**Dra. Cristiane Campello Bresani Salvi (CRM 13559)**

Em caso de dúvidas questionamentos ou preocupações quanto aos seus direitos como participante desta pesquisa, o(a) senhor(a) pode entrar em contato com **Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital da Restauração** (endereço: Avenida da Agamenon Magalhães s/n – 5º Andar - Derby, Recife-PE, CEP: 25.010-040; telefone (81) 3181.5603; e-mail: [eticaempesquisahr@gmail.com](mailto:eticaempesquisahr@gmail.com)) e com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz Pernambuco** (endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-420; telefone (81) 2101 2639; e-mail [comiteetica@cpqam.fiocruz.br](mailto:comiteetica@cpqam.fiocruz.br)), no horário: 08:00 às 12:00h / 13:00 às 15:00h. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando defender os interesses e os direitos dos participantes.



## Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

**Instituição responsável pela pesquisa:** Instituto Aggeu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz, Recife/PE.

**Instituição colaboradora:** Hospital \_\_\_\_\_

Prezado (a) senhor (a), estamos convidando você para participar voluntariamente desta pesquisa chamada *COVID-19 e doenças cerebrovasculares no Brasil*, que tem o objetivo de descobrir se a infecção pelo novo coronavírus leva ao AVC (derrame cerebral). Os coronavírus são vírus que provocam quadros de resfriado ou gripe. Em novembro de 2019, surgiu na China um novo coronavírus que, além de resfriado e gripe, provoca inflamação nos pulmões. Essa nova doença foi chamada de COVID-19, e chegou ao Brasil em fevereiro de 2020. Na maioria das pessoas, a COVID-19 provoca resfriado comum ou uma gripe, porém, a cada dez casos, dois podem ter febre ou tosse que não melhoram, pneumonia e dificuldade de respirar, precisando de internamento e até de aparelhos para ajudar a respirar.

Os cientistas notaram que a COVID-19 é mais grave em pessoas que tem doenças nos vasos do coração ou do cérebro, mas ainda não se sabe se a infecção pelo novo coronavírus pode levar a essas doenças. Assim, esta pesquisa vai investigar se doenças nos vasos do cérebro, como o AVC/derrame, ou outras doenças do cérebro podem estar associadas à infecção pelo novo coronavírus.

Para que você conheça mais detalhes desta pesquisa, antes de decidir se poderá nos ajudar a descobrir um pouco mais sobre a COVID-19, nós esclareceremos algumas questões importantes abaixo, e estaremos disponíveis para responder qualquer outra pergunta que você tenha sobre sua participação na pesquisa. Você pode procurar Dra Cristiane C. Bresani Salvi ou Dra Clarice N. Lins de Moraes (pesquisadoras responsáveis do LaViTE-Fiocruz Pernambuco) nos telefones (81) 2101-2623, 2101-2622; ou \_\_\_\_\_, neurologista responsável pela pesquisa no Hospital \_\_\_\_\_ pelo telefone( ) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_.

**Por que é importante saber se o novo coronavírus predispõe a AVC/derrame e outras complicações cerebrais?** O AVC (acidente vascular cerebral) é uma lesão no cérebro causada por uma inflamação e acúmulo de gordura nas artérias cerebrais (vasos que levam sangue para o cérebro), que assim ficam entupidadas ou se rompem, provocando os sintomas que muita gente conhece de fraqueza em um braço ou perna, fala embolada, perda de consciência (desmaio ou coma), convulsões e até a morte. Assim, doenças que levam a lesões nessas artérias, como diabetes, pressão alta e obesidade são causas frequentes de AVC. Como o AVC é a terceira causa de morte no Brasil, afetando milhares de pessoas, e a COVID-19 também tem afetado milhares de brasileiros, principalmente quem tem diabetes, pressão alta e obesidade, é muito importante entendermos se esse vírus pode levar ao AVC ou piorar o estado de saúde de quem teve um AVC.

**Como esta pesquisa irá investigar a associação entre o novo coronavírus e AVC/derrame e outras complicações cerebrais?** Para realizar esta pesquisa, precisamos de informações sobre sua condição social e sua saúde, que conseguiremos conversando com o(a) senhor(a) e lendo o prontuário hospitalar, apenas se o(a) senhor(a) autorizar ao assinar este termo. Precisaremos ainda saber se você teve ou está com a infecção pelo novo coronavírus, e para isto, um técnico de coleta vai retirar 10 ml de seu sangue (equivale a 1 colher de sobremesa) com seringa estéril e descartável em uma veia do seu braço, e coletará secreção de seu nariz e garganta utilizando um longo cotonete flexível (swab nasofaríngeo) em cada narina, que encostará lá no fundo de seu nariz e de sua garganta.

Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária - Campus da UFPE  
Recife - PE. CEP. 50.740-465  
Telefone: (81) 2101.2500 / 2101.2600. www.cpqam.fiocruz.br

Rubrica do pesquisador



## Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

Os tubos com seu sangue e os cotonetes serão levados ao Laboratório \_\_\_\_\_, para serem analisados por técnicos de laboratório para detectar o coronavírus (na secreção de nariz e garganta) e substâncias da imunidade contra o coronavírus (no sangue). Se você tiver o líquido da coluna coletado por indicação dos seus médicos, um pouco desse líquido também será levado ao Laboratório \_\_\_\_\_ para realizarmos esses mesmos exames. Alguns participantes serão sorteados para terem o seu material genético extraído do sangue e enviado para o Laboratório do Instituto Evandro Chagas no Pará para investigarmos a presença de outros vírus que podem afetar o cérebro e de fatores genéticos (herdados da família) que possam piorar a doença neurológica da COVID-19. Você será informado caso seja sorteado, e receberá os resultados desses testes adicionais. Após a realização de todos esses exames para esta pesquisa, suas amostras serão descartadas de acordo com as normas vigentes.

Você precisa saber ainda que daqui há 5 anos, nós utilizaremos seus dados de identificação para buscar informações sobre seu adoecimento futuro nos sistemas de informação do SUS, a fim de saber se as pessoas com infecção pelo novo coronavírus terão mais chance de doenças graves e morte.

### **Que benefícios você pode esperar por participar desta pesquisa?**

Como benefícios diretos desta pesquisa, você poderá saber se está infectado pelo novo coronavírus no momento da pesquisa (presença do vírus na secreção do nariz e garganta) ou se teve a doença nos últimos meses e está com imunidade contra ela (sorologia positiva para anticorpos de defesa contra o coronavírus no sangue). Além disso, utilizaremos nessa pesquisa um protocolo de atendimento protegido, com todos os cuidados e equipamentos de proteção para evitar contágio entre os profissionais e os participantes da pesquisa. Como benefícios indiretos, esta pesquisa pretende estudar ao todo 2.800 participantes, em vários estados do país, e assim os resultados podem diminuir incertezas sobre as consequências da COVID-19 na população Brasileira, esclarecendo sobre os riscos envolvidos nessa doença e ajudando a encontrar tratamentos direcionadas aos grupos de risco.

### **Quais danos e inconvenientes esta pesquisa pode causar a você?**

A coleta de sangue é um método rotineiramente utilizado para vários tipos de exames de sangue, com risco mínimo. Porém, algumas complicações leves são dor e mancha de sangue no local da entrada da agulha, que desaparecerá gradualmente, e que raramente inflama, mas melhora com anti-inflamatórios ou antibióticos. A coleta da secreção de nariz e garganta é um exame sem complicações, no entanto é desconfortável, podendo gerar dor, espirros, tosse e ânsia de vômitos no momento da introdução do cotonete. Outro inconveniente desta pesquisa é a doação de minutos do seu tempo para conversar conosco e coletar as amostras de sangue e secreção do nariz e garganta. Além disso, algumas perguntas podem causar constrangimento, e por isso garantiremos um local reservado para nossas conversas, mas se ainda assim, sentir vergonha, poderá se recusar a responder.

### **Que direitos você tem como participante desta pesquisa?**

Sua participação é voluntária, confidencial e livre de qualquer custo, podendo o(a) senhor(a) se recusar a participar da pesquisa ou solicitar por escrito a retirada do seu consentimento e exclusão de seus dados e de suas amostras, a qualquer momento e sem prejuízo ao seu acompanhamento de saúde. Este termo lhe dá a garantia de que sua identificação e outros dados individuais, e os resultados dos exames serão mantidos em sigilo e só serão conhecidos e acessados pela equipe da pesquisa. Você receberá os resultados dos exames realizados pela pesquisa, assim como orientações sobre o significado e implicações deles. Garantimos ainda que ressarciremos despesas com transporte ou alimentação, caso necessite comparecer ao serviço para fins da

Av. Prof. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária – Campus da UFPE  
Recife – PE. CEP. 50.740-465  
Telefone: (81) 2101.2500 / 2101.2600. www.cpqam.fiocruz.br

Rubrica do pesquisador



## Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

pesquisa, fora do atendimento de urgência. Por fim, você tem direito garantido por lei à assistência médica integral caso haja algum dano ou complicação resultante da participação na pesquisa ou os exames detectem alguma condição clínica que necessite acompanhamento de saúde, e direito a indenização pelo pesquisador responsável e instituições envolvidas nos casos de danos provocados pela pesquisa.

Se o(a) senhor(a) concordar em participar da pesquisa *Associação do SARS-CoV-2 com doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*, pedimos que rubriche todas as páginas e assine este documento em duas vias, ficando uma delas em sua posse. Caso não consiga assinar este documento, firme com sua impressão digital.

Eu, \_\_\_\_\_ RG N° \_\_\_\_\_,  
residente na \_\_\_\_\_, declaro que recebi as informações acima descritas e que, após compreendê-las, estou ciente dos meus direitos acima relacionados e concordo em participar da pesquisa *Associação do SARS-CoV-2 com doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*.

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu, Cristiane Campello Bresani Salvi, coordenadora da pesquisa *Associação do SARS-CoV-2 com doenças cerebrovasculares e outras manifestações neurológicas*, declaro que esta foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos (CEP) da Fiocruz Pernambuco (n° CAAE36538320.9.0000.5190), e que este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cumpre os itens obrigatórios das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde-Ministério da Saúde (441/2011 e 466/2012), sendo-lhe entregue no ato da assinatura uma via assinada por mim ou por pesquisador responsável em meu nome.

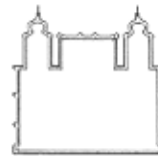
Recife, de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**Dra. Cristiane Campello Bresani Salvi (CRM 13559)**

Em caso de dúvidas questionamentos ou preocupações quanto aos seus direitos como participante desta pesquisa, o(a) senhor(a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fiocruz Pernambuco, no Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-420), pelo e-mail ([comiteetica@cpqam.fiocruz.br](mailto:comiteetica@cpqam.fiocruz.br)) ou telefone (81) 2101 2639 (horário 08:00 às 12:00h / 13:00 às 15:00h. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando defender os interesses e os direitos dos participantes.



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

## Procedimento Operacional Padrão para Recrutamento de Participantes do Estudo NeuroCOVID

<b>TÍTULO:</b> POP: RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES <b>ESTUDO:</b> Caso-Controlle Prospectivo NeuroCOVID <b>CENTRO:</b>	<b>CÓDIGO</b> LaViTE-P001
<b>PALAVRA-CHAVE:</b> RECRUTAMENTO	<b>REVISÃO</b> 00

### SUMÁRIO

1. Objetivo (pg. 1)
2. Campo de Aplicação (pg. 1)
3. Definições (pg. 1)
4. Siglas (pg. 1)
5. Procedimentos (pg. 2-4)
6. Responsabilidades (pg. 4)
7. Documentos de Referência (pg. 4)
8. Histórico da Última Revisão (pg.4)

1. **OBJETIVO:** Estabelecer o fluxo de recrutamento (identificação, verificação de elegibilidade e inclusão) de casos e controles do estudo *NeuroCOVID: Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência, o prognóstico e a patogênese das doenças cerebrovasculares*, visando garantir o N necessário e harmonizar a seleção entre os 11 centros co-participantes, e prevenir vies de seleção e coletas fúteis de dados.

2. **CAMPO DE APLICAÇÃO:** este POP aplica-se à implementação do protocolo de recrutamento dos participantes do *Estudo NeuroCOVID*, durante o trabalho de campo nos centros co-participantes.

### 3. DEFINIÇÕES

3.1. **Identificação:** busca ativa nos setores de emergência/pronto-atendimento, unidades de cuidados intensivos ou enfermarias de neurologia de cada centro, ou verificação *in loco* de casos informados pelos médicos através de contato telefônico com estes.

3.2. **Inelegibilidade:** presença de pelo menos um critério de exclusão.

3.3. **Elegibilidade:** presença de todos os critérios de inclusão.

3.4. **Inclusão:** admissão dos casos e controles elegíveis no estudo.

### 4. SIGLAS

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz.

POP – Procedimento Operacional Padrão

LaViTE – Laboratório de Virologia e Terapia Experimental

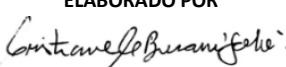
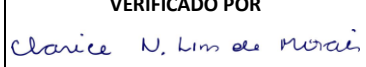
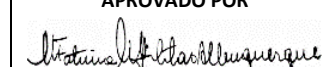
TCLÉ – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SNC – sistema nervoso central

AVC – acidente vascular cerebral

CRF – *Case Report Form* (Formulário de Relato de Caso)

TCE – traumatismo cranioencefálico

ELABORADO POR 	VERIFICADO POR 	APROVADO POR 	DATA 05/10/2020	PÁGINAS 1/4
--	---	--	--------------------	----------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> POP: RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES	<b>CÓDIGO</b> LaVITE-P001
<b>ESTUDO:</b> Caso-Controle Prospectivo NeuroCOVID	
<b>CENTRO:</b>	

## 5. PROCEDIMENTOS

### 5.1 Identificação e inclusão de casos (pesquisadores assistentes e pesquisadores clínicos)

- Busca ativa por **adultos admitidos no mesmo dia ou no dia anterior**, com quadro de **AVC ou outros sintomas de SNC agudo/subagudo** que não podem ser explicados por doença neurológica preexistente ou qualquer outra causa óbvia, ou verificação de casos informados pela equipe da neurologia do serviço.

- Verifica-se a **inelegibilidade**, através de informações do prontuário e médico assistente.

#### Quadro 1 - **NÃO RECRUTAR COMO CASOS**

- **Pacientes com histórico de trauma craniano** (concussão cerebral, hematoma subdural agudo, hematoma subdural crônico); ou cujo **motivo principal do atendimento foi SRAG** e não o quadro neurológico; ou que já estavam **internados por mais de 7 dias em outro serviço**

- **Pacientes com quadro neurológico agudo/subagudo consistente com infecção de SNC:** diagnóstico prévio de sífilis/neurosífilis ou de HIV/Aids evoluindo com sintomas neurológicos focais ou não; quadro compatível com meningite bacteriana;

- **Pacientes sem sinais focais e com sintomas de SNC portadores de outras causas óbvias** (p. exp. convulsões ou alteração aguda da consciência): evidências de Herpes Zoster, síndrome de abstinência, hepatopatia avançada descompensada; IRC em uremia; câncer metastático; epilepsia prévia.

- **Doente neurológico crônico:** sequela de TCE, tumor cerebral, cirurgia de SNC no último ano.

**Nota:** Para evitar viés de seleção, é recomendado que nesta etapa não seja perguntado sobre antecedentes de síndrome gripal ou respiratória.

- Define-se a **elegibilidade**, conforme as situações abaixo:

- **Pacientes com sinais focais:** incluir como caso se é quadro clínico de AVC agudo confirmado por exame de imagem OU suspeito (sinais focais agudos, tais como hemiparesia, paresia de membros ou de face, disartria, nas últimas 72h) mesmo sem resultado de imagem inicial.
- **Pacientes sem sinais focais:** incluir como caso quadros de sintomas de SNC (meningismo, convulsões em pacientes não epiléticos ou alterações agudas da consciência ou do comportamento), outras queixas neurológicas sem etiologia óbvia, que tenham necessitado de coleta de LCR, mesmo sem resultado de imagem inicial.
- **Pacientes com sintomas inespecíficos** (exp.: cefaléia, vertigens, dormências, etc): incluir como controle, mesmo sem o exame de imagem inicial. Estes participantes serão recodificados como caso se a imagem confirmar evento vascular cerebral, caso contrário serão mantidos como controles.

<b>DATA</b> 05/10/2020	<b>PÁGINAS</b> 2/4
---------------------------	-----------------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES</b> <i>Caso-Controlle Prospectivo NeuroCOVID</i>	<b>CÓDIGO</b> LaViTE-P001
--	--	------------------------------

- O pesquisador assistente completa a seção de Triagem do CRF e estabelece um código único para os casos incluídos, e comunica de imediato ao pesquisador clínico a identificação e localização dos casos elegíveis;
- Realiza-se o Processo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide POP LaViTE-P002), após o pesquisador clínico confirmar a elegibilidade dos casos;
- Só então o pesquisador clínico completa o MÓDULO C do CRF, e o pesquisador assistente completa os MÓDULOS A e B do CRF, e procede à coleta das amostras biológicas;
- Comunica-se ao time de coordenação/pesquisador principal do centro os casos incluídos diariamente (ID, nome e diagnóstico inicial) e registra-se na planilha de monitoramento.
- Se houver forte suspeita clínica de meningite bacteriana, aguardar LCR, e incluir apenas se for negativo para meningite bacteriana.
- Se houver dúvida quanto à elegibilidade, é aconselhável discutir o caso com outros especialistas envolvidos nos cuidados do paciente, com o pesquisador principal do centro ou com outros membros do time do estudo, antes de incluir o paciente.

## 5.2 Identificação e inclusão dos controles pareados (pesquisadores assistentes)

- Incluir **2 controles para cada caso**, na mesma semana do recrutamento do caso;
- Busca ativa de controles elegíveis entre pacientes que estejam no hospital por agravos agudos/subagudos não neurológicos e não vasculares;
- Verifica-se a inelegibilidade dos controles, conforme o Quadro 2 abaixo:

### Quadro 2. **NÃO INCLUIR COMO CONTROLES**

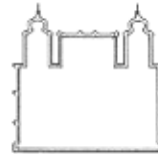
- Pacientes cujo **motivo principal do atendimento foi SRAG** e não o quadro neurológico; ou que já estavam **internados por mais de 7 dias em outro serviço**
- **Contatos dos casos ou controles:** familiares, parentes ou coabitantes.
- **Pacientes com eventos vasculares não cerebrais** (trombose venosa de membros ou abdome, tromboembolia pulmonar, isquemia mesentérica ou de extremidades)
- **Doenças crônicas que não fazem parte do grupo de casos com ou sem sinais focais:** câncer metastático e HIV/Aids.
- **Infecções de SNC agudas ou crônicas**

<b>DATA</b> 05/10/2020	<b>PÁGINAS</b> 3/4
---------------------------	-----------------------





# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b>	<b>POP: RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES</b>	<b>CÓDIGO</b> LaVITE-P001
<b>ESTUDO:</b>	<i>Caso-Controlle Prospectivo NeuroCOVID</i>	
<b>CENTRO:</b>		

- Verifica-se a elegibilidade seguindo o seguinte *rationale* geral:

- **Pacientes com sintomas neurológicos inespecíficos** (exp.: cefaléia, vertigens, dormências, etc): incluir como controle, mesmo sem o exame de imagem inicial. Estes participantes serão recodificados como caso se o exame de imagem confirmar evento vascular cerebral, caso contrário serão mantidos como controles.
- **Pacientes com sintomas clínicos gerais ou outros agravos não neurológicos e não vasculares:** incluir como controle.

- Controles devem ser **do mesmo município e do mesmo sexo do caso**, e **QUANDO POSSÍVEL, da mesma faixa etária do caso**, seguindo-se a seguinte categorização: adolescente (18-20 anos); adulto jovem (20-40 anos); adulto (40-50 anos); meia-idade (50-60 anos); idoso (60-80 anos); ancião (> 80 anos).

- **Não recrutar familiares, parentes ou coabitantes dos casos ou dos controles!**

- O pesquisador assistente completa a seção de Triagem do CRF e estabelece um código único para os controles incluídos;

- Realiza-se o Processo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide POP LaViTE-P002);

- Só então o pesquisador assistente completa os MÓDULOS A e B do CRF e procede à coleta das amostras biológicas;

- Comunica-se ao time de coordenação/pesquisador principal do centro os controles incluídos diariamente (ID, nome e diagnóstico inicial) e registra-se na planilha de monitoramento.

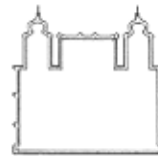
### 5.3 Codificação única do participante no estudo

A codificação do participante no centro, segue a seguinte lógica: **Nº DO CENTRO - seguido de 1 SE FOR CASO E DE 2 SE FOR CONTROLE** – finalizando com o número de **ORDEM NO RECRUTAMENTO MULTICÊNTRICO**. Por exemplo, o 1º caso recrutado no H da Restauração será 81-1-001, e seus controles serão 81-2-002 e 81-2-003; o 2º caso recrutado no H da Restauração será codificado com 81-1-002 e os seus controles com 81-2-004 e 81-2-005. Se logo em seguida, outro centro estiver recrutando o primeiro caso no seu centro, este será codificado com XX-1-006, e o primeiro controle, XX-2-007. Talvez os controles não possam ser incluídos logo em seguida aos casos, então eles seguirão a ordem da entrada no estudo (número de ordem no RECRUTAMENTO que aparece no primeiro campo do CRF no REDCap).

<b>DATA</b>	<b>PÁGINAS</b>
05/10/2020	4/4



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> POP: RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO <b>ESTUDO:</b> <i>Caso-Controlle Prospectivo NeuroCOVID</i> <b>CENTRO:</b>	<b>CÓDIGO</b> LaViTE-P001
---	------------------------------

## 6. RESPONSABILIDADES

### 6.1. Pesquisadores assistentes (enfermeiros/as e médicos residentes):

- Identificar casos e controles elegíveis e inelegíveis;
- Identificar e incluir controles e casos, diariamente;
- Realizar o processo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão dos participantes;
- Obter amostras biológicas;
- Garantir segurança dos dados dos participantes, durante o recrutamento.
- Prezar pelo bom fluxo de informações durante o trabalho de campo, mantendo comunicação diária com o pesquisador clínico e pesquisador principal do centro.
- Alimentar a planilha de monitoramento do recrutamento de casos e controles.

### 6.2. Pesquisadores clínicos (médicos/as do staff e médicos/as residentes):

- Confirmar a elegibilidade dos casos, diariamente;
- Realizar a anamnese e exame neurológico dos casos;
- Garantir a segurança do participante do estudo (confirmar se foi realizado o TCLE);
- Garantir a segurança dos dados dos participantes, durante o recrutamento.
- Prezar pelo bom fluxo de informações durante o trabalho de campo, mantendo comunicação diária com a equipe de assistentes de pesquisa e pesquisador principal.

## 7. HISTÓRICO DA ÚLTIMA REVISÃO: Versão 00

DATA	PÁGINAS
	3/4



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

## Procedimento Operacional Padrão para Consentimento Esclarecido do Estudo NeuroCOVID

<b>TÍTULO:</b> POP: PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	<b>CÓDIGO</b>
<b>ESTUDO:</b> Caso-Controle Prospectivo NeuroCOVID	LaViTE-P002
<b>CENTRO:</b>	
<b>PALAVRA-CHAVE:</b> TCLE	<b>REVISÃO</b> 00

### SUMÁRIO

1. Objetivo (pg. 1)
2. Campo de Aplicação (pg. 1)
3. Definições (pg. 1-2)
4. Siglas (pg. 2)
5. Procedimentos (pg. 2-3)
6. Responsabilidades (pg. 4)
7. Documentos de Referência (pg. 4)
8. Histórico da Última Revisão (pg.4)

### 1. OBJETIVO

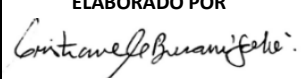
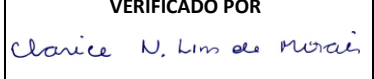
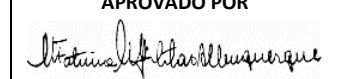
Padronizar o processo de consentimento individual para participar do estudo *NeuroCOVID: Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência, o prognóstico e a patogênese das doenças cerebrovasculares*, entre os centros colaboradores, para que o potencial participante possa se manifestar de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida, seguindo assim os preceitos da ética em pesquisa com seres humanos: respeito, autonomia e segurança contidos na Resolução 466/2012 CNS-MS.

### 2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Este POP aplica-se à implementação do processo de consentimento livre esclarecido, incluindo a assinatura do TCLE pelos participantes do *Estudo NeuroCOVID*, durante o trabalho de campo nos centros colaboradores.

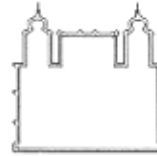
### 3. DEFINIÇÕES

- a. **Potencial participante da pesquisa:** indivíduo que atende aos critérios de seleção.
- b. **Participante da pesquisa:** indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(is) legal(is), aceita ser pesquisado.
- c. **Responsável legal:** pessoa que possui o direito legalmente constituído (genitores, guarda legal ou curatela) de responder por pelo participante incapaz de decidir sobre o consentimento (menor de idade, ou alterações da consciência).
- d. **Consentimento livre esclarecido:** anuência do participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar.

<b>ELABORADO POR</b> 	<b>VERIFICADO POR</b> 	<b>APROVADO POR</b> 	<b>DATA</b> 05/10/2020	<b>PÁGINAS</b> 1/4
---	--	---	---------------------------	-----------------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> POP: PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	<b>CÓDIGO</b>
<b>ESTUDO:</b> Caso-Controlé Prospectivo NeuroCOVID	LaViTE-P002
<b>CENTRO:</b>	

- e. **Privacidade:** significa o direito do participante de pesquisa de ser entrevistado e ou examinado em local reservado.
- f. **Confidencialidade:** diz respeito à segurança da informação contida nos dados coletados do participante.
- g. **Sigilo:** significa o compromisso do entrevistador/examinador em manter segredo sobre as informações do participante a que teve acesso.

#### 4. SIGLAS

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz.

POP – Procedimento Operacional Padrão

LaViTE – Laboratório de Virologia e Terapia Experimental

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CNS/MS – Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde

#### 5. PROCEDIMENTOS

##### 5.1 Esclarecimento sobre o estudo ao potencial participante de pesquisa (caso ou controle):

Dever ser realizado em linguagem acessível e adequada às características sócio culturais do indivíduo.

- Identificar-se ao indivíduo, informando o seu cargo no time de pesquisa e sua qualificação profissional;
- Buscar o momento e o local mais adequados para fornecer os esclarecimentos, se possível, em condição mais reservada para garantir a forma privacidade;
- Explicar de forma clara e sucinta a justificativa (Por que o estudo será realizado?), os objetivos (Para que o estudo vai ser realizado?) e o protocolo do estudo (Como o estudo vai ser realizado?);
- Esclarecer todas as dúvidas e questionamentos feitos pelo convidado/responsável legal;
- Conceder o tempo que for necessário para que o convidado decida sobre a participação e para que consulte seus familiares ou outras pessoas, se desejar.

##### 5.2 Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

- O TCLE deve ser apresentado ao convidado, ou a seu responsável legal para que seja lido e compreendido.

- Auxilie o participante/responsável legal na leitura e compreensão do TCLE, deixando claro e explicando o que significa a inclusão como caso ou como controle e enfatizando os seguintes pontos essenciais do TCLE:

- a) Desconfortos (p. exp. coletas de sangue, secreção nasal e saliva para a pesquisa), riscos (p. exp. acidentes de punção ou flebite no local da punção venosa) e inconvenientes (p. exp. responder ao questionário da pesquisa) decorrentes da participação na pesquisa;

<b>DATA</b>	<b>PÁGINAS</b>
05/10/2020	2/4



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b>	<b>POP: PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>CÓDIGO</b>
<b>ESTUDO:</b>	<i>Caso-Controlle Prospectivo NeuroCOVID</i>	LaViTE-P002
<b>CENTRO:</b>		

- b) Benefícios esperados da participação (p. exp. conhecer o estado de infecção pelo coronavírus e a contribuir para o conhecimento científico);
  - c) Providências para reduzir os inconvenientes decorrentes do estudo (p. exp. garantia de que a permanência hospitalar não será prolongada em razão da pesquisa e que será garantido privacidade durante a coleta de dados);
  - d) Forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento da pesquisa;
  - e) Garantia de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízos à assistência a sua saúde;
  - f) Garantia de manutenção do sigilo e da confidencialidade dos dados durante todas as fases da pesquisa;
  - g) Contato telefônico dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local, orientando o prazo e o contato para informações sobre os resultados dos exames laboratoriais da pesquisa.
- Conceda o tempo que for necessário para que o convidado/responsável possa ler o TCLE e discuti-lo com familiares ou outras pessoas que desejar;
- Após o desejo expresso em participar da pesquisa, oriente o participante/responsável legal a rubricar todas as páginas do TCLE e assiná-lo e datá-lo ao final da última página, em duas vias, ou no caso de orientação do centro para evitar manuseio de papéis durante a epidemia de COVID-19, pedir para o participante ou responsável gravar um áudio dizendo o nome completo do participante, que leu e entendeu o TCLE e que aceita participar da pesquisa NeuroCOVID;
- No caso de TCLE em versão física, datar e assinar ao final da última página das duas vias, e entregar ao participante ou responsável legal uma cópia do TCLE.

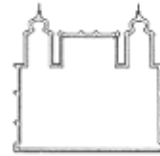
**Nota 1:** Se o paciente está incapaz de decidir sobre o consentimento devido a alterações da consciência, obter o consentimento do representante legal (genitor ou outro representante legalmente constituído), condicionado à assinatura do TCLE se o paciente recuperar a capacidade mental durante o estudo.

**Nota 2:** para participantes com incapacidade para ler e assinar (p. exp. analfabetos), realizar o Processo de Consentimento Livre e Esclarecido oral na presença de uma testemunha não envolvida na pesquisa, coletar a impressão digital do participante e a assinatura da testemunha.

<b>DATA</b>	<b>PÁGINAS</b>
05/10/2020	3/4



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> POP: PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO <b>ESTUDO:</b> <i>Caso-Controle Prospectivo NeuroCOVID</i> <b>CENTRO:</b>	<b>CÓDIGO</b> LaViTE-P002
---	------------------------------

## 6. RESPONSABILIDADES

### 6.1 Pesquisadores assistentes (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas):

- Realizar do Processo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão dos participantes;
- Prezar pela segurança das informações dos participantes na pesquisa, aplicando, manuseando e guardando os TCLEs de forma sigilosa, confidencial e segura.

### 6.2 Pesquisadores clínicos (médicos/as do staff e médicos/as residentes):

- Confirmar a realização do processo de consentimento livre esclarecido;
- Prezar pela segurança das informações dos participantes na pesquisa, aplicando, manuseando e guardando os TCLEs de forma sigilosa, confidencial e segura.
- Relatar ao coordenador de campo desvios de protocolo no processo de consentimento livre e esclarecido, diariamente.

### 6.3 Pesquisador coordenador de campo

- Treinar a equipe para realizar o processo de consentimento livre esclarecido, em conformidade com este POP.
- Verificar a completude dos TCLEs de cada caso e cada controle incluídos diariamente;
- Prezar pela segurança das informações dos participantes na pesquisa, verificando a guarda dos TCLEs no local reservado para tal.
- Registrar e comunicar ao pesquisador principal do centro desvios de protocolo no processo de consentimento livre e esclarecido.

### 6.4 Pesquisador principal do centro

- Prezar pela segurança das informações dos participantes na pesquisa, verificando a completude e garantindo a guarda dos TCLEs.
- Relatar ao patrocinador os desvios de protocolo.

## 7. DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

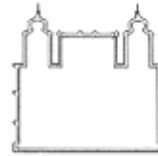
- Ministério da Saúde - Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.
- *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2002 (2015)*

## 8. HISTÓRICO DA ÚLTIMA REVISÃO: Versão 00

DATA	PÁGINAS
05/10/2020	4/4



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

## Procedimento Operacional Padrão para Obtenção de Amostras no Estudo NeuroCOVID

<b>TÍTULO:</b> POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES	<b>CÓDIGO</b>
<b>ESTUDO:</b> Caso-Controlé Prospectivo NeuroCOVID	LaViTE-P003
<b>CENTRO:</b>	
<b>PALAVRA-CHAVE:</b> TCLE	<b>REVISÃO</b> 00

### SUMÁRIO

1. Objetivo (pg. 1)
2. Campo de Aplicação (pg. 1)
3. Definições (pg. 1)
4. Siglas (pg. 1)
5. Materiais e Equipamentos Necessários (pg. 2)
6. Procedimentos (pg. 2-7)
7. Responsabilidades (pg. 7-8)
8. Documentos de Referência (pg. 8)
9. Histórico da Última Revisão (pg.8)
10. Apêndice: Ficha de Amostras (pg. 9)

#### 1. OBJETIVO

Padronizar a qualidade e a reprodutibilidade dos procedimentos e técnicas para obtenção das amostras biológicas dos participantes do estudo *NeuroCOVID: Associação do SARS-CoV-2 com a ocorrência, o prognóstico e a patogênese das doenças cerebrovasculares*, a fim de evitar vieses de informação e desvios de protocolo, e de garantir condições de biossegurança para o coletador e o participante.

#### 2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Este POP aplica-se à obtenção de amostras biológicas, seguindo protocolos adaptados do Ministério da Saúde para identificação, coleta, preparo, armazenamento e transporte de amostras de sangue, muco de naso e orofaringe, saliva, células da língua e urina para testes laboratoriais de SARS-CoV-2 dos participantes do *Estudo NeuroCOVID*, durante o trabalho de campo nos centros co-participantes.

#### 3. DEFINIÇÕES

**Biossegurança:** prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, visando à saúde do homem, dos animais, a preservação do meio ambiente e a qualidade dos resultados".

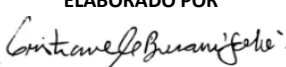
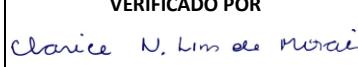
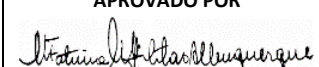
**Boas Práticas Clínicas em Laboratório:** princípios que são relevantes para as análises das amostras de pesquisa clínica, garantindo que se mantenham os propósitos e princípios das Boas Práticas Clínicas, incluindo fiabilidade, qualidade, coerência e integridade dos dados gerados pelos laboratórios clínicos dentro da pesquisa.

#### 4. SIGLAS

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz.

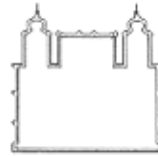
POP – Procedimento Operacional Padrão

LaViTE – Laboratório de Virologia e Terapia Experimental

<b>ELABORADO POR</b> 	<b>VERIFICADO POR</b> 	<b>APROVADO POR</b> 	<b>DATA</b> 05/10/2020	<b>PÁGINAS</b> 1/9
---	--	---	---------------------------	-----------------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES</b> <i>Estudo NeuroCOVID: Caso-Controlé Prospectivo</i>	<b>CÓDIGO</b>  LaViTE-P003
--	--	----------------------------------

## 5. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS:

### - EPIs:

- *face shield* + óculos de proteção
- jaleco manga longa
- toca
- luvas
- máscara N95 descartáveis

### - Etiquetas e caneta para identificação de amostras

### - Estante para tubos de ensaio e tubos cônicos

### - Caixa térmica para transporte de substâncias infecciosas com termômetro, identificada com a logo do estudo NeuroCOVID;

### - Ficha de Registro de Amostras impressa (Vide Apêndice deste POP);

### - Material para coleta de sangue:

- Garrote, algodão hidrófilo e álcool etílico a 70%
- *Scalp*/agulha e seringa descartável ou sistema à vácuo (agulha e suporte/canhão)
- Tubos de coleta a vácuo
- Caixas de papelão específicas para descarte de material biológico

### - Material para coleta de muco de naso e orofaringe:

- *Swabs* de Rayon acondicionados individualmente
- Tubo cônico tipo falcon (15 mL) com 3 mL de meio de transporte viral (PBS 1x)

### - Material para coleta de saliva (APENAS PARA O HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO):

- Tubo cônico tipo falcon (50 mL) com 2 mL de meio de transporte viral (PBS 1x)

### - Material para coleta de esfoliação da língua (APENAS PARA O HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO):

- Escova de citologia cervical
- Tubo cônico tipo falcon (15 mL) com 1 mL de meio de transporte viral (PBS 1x)

### - Material para coleta de urina (APENAS PARA O HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO):

- Recipiente universal estéril para coleta de urina

DATA	PÁGINAS
05/10/2020	2/9





# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES</b> <i>Estudo NeuroCOVID: Caso-Controle Prospectivo</i>	<b>CÓDIGO</b>  LaViTE-P003
--	--	----------------------------------

## 6. PROCEDIMENTOS

### 6.1 Separação do material para cada participante (casos e controles)

#### Participante de **TODOS OS CENTROS**:

- 1 tubo de coleta sanguínea à vácuo seco (lacre vermelho ou laranja)
- 3 swabs de Rayon embalados individualmente
- 1 tubo tipo falcon (15mL)

#### Participante do **HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO**:

- 1 tubo de coleta sanguínea à vácuo seco 8 mL (**lacre vermelho ou laranja**) – sorologias
- 1 tubo de coleta sanguínea à vácuo seco 8 mL (**lacre vermelho ou laranja**) – experimentos
- 1 tubo de coleta sanguínea à vácuo com anticoagulante heparina (**lacre verde**) – experimentos
- 3 swabs de Rayon embalados individualmente – naso-orofaringe
- 1 tubo tipo falcon (15 mL de **tampa azul**) com 3 ml de PBS (1x) – naso-orofaringe
- 1 tubo tipo falcon (50 mL) com 2ml de PBS (1x) – salivação
- 1 tubo tipo falcon (15 mL de **tampa laranja**) com 1 ml de PBS (1x) – esfoliação língua
- 1 recipiente para coleta de urina

### 6.2 Identificação dos tubos de coleta

- Etiqueta-se cada recipiente de coleta com o código laboratorial da amostra no estudo, de acordo com o seguinte *rationale*: **número do centro**, seguido do **número de ordem no recrutamento (ID coleta)**, e da **SIGLA** do tipo de material biológico (SW=swab; SG=sangue, LCR=líquor, SA=saliva, LI=língua, UR=urina). Por exemplo, a primeira amostra de swab coletada no H da Restauração será etiquetada com 81-001-SW.

### 6.2 Coleta das amostras biológicas

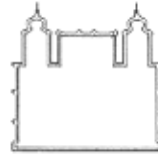
- Deve ser realizada pelo pesquisador assistente no momento da inclusão do caso, ou dentro de 24 horas da inclusão do participante (D0), em centros onde a coleta será realizada pelo staff do hospital (enfermagem, técnico do laboratório ou profissional do Núcleo de Epidemiologia Hospitalar).
- O pesquisador clínico deve estar corretamente paramentado com os EPIs fornecidos pela pesquisa.
- O participante **NÃO** precisa estar em jejum matinal para as coletas previstas neste protocolo.
- Receba o participante com cortesia e cordialidade e, a cada etapa, explique os procedimentos aos quais ele vai ser submetido, de modo a transmitir-lhe tranquilidade e segurança.
- Registre na **Ficha de Registro de Amostras** (Vide Apêndice): código laboratorial, data e horário da coleta, e número de amostras coletadas e alíquotas de LCR resgatadas.

**Nota:** o participante do **H. DA RESTAURAÇÃO** deve ser orientado para que **não se alimente e não escove os dentes** até que se conclua as coletas de todas as amostras biológicas.

<b>DATA</b>  05/10/2020	<b>PÁGINAS</b>  3/9
-------------------------------	---------------------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES</b> <i>Estudo NeuroCOVID: Caso-Controle Prospectivo</i>	<b>CÓDIGO</b>  LaViTE-P003
--	--	----------------------------------

## - Coleta de sangue:

- 1º Conferir com o participante (ou responsável) o seu nome;
- 2º Montar o equipamento:
  - a. Coleta com seringa e scalp/agulha: coloque o *scalp/agulha* na seringa sem retirar a capa protetora e sem tocar na parte inferior da agulha; teste a seringa, puxando o êmbolo e empurrando-o para retirar todo o ar.
  - b. Coleta com sistema à vácuo: rosqueie a agulha no adaptador, sem retirar a capa protetora.
- 3º Ajuste o garrote e escolha a veia (preferencialmente na fossa antercubital do membro não dominante);
- 4º Faça a antissepsia do local da coleta com algodão umedecido em álcool 70% (não toque mais no local desinfetado!);
- 5º Retire a capa protetora da agulha e faça a punção venosa;
- 6º Puxe o êmbolo da seringa (ou introduza o tubo de coleta no canhão do sistema à vácuo, pressionando-o até o limite);
- 7º Solte o garrote assim que o sangue começar a fluir na seringa ou no tubo do sistema à vácuo;
- 8º Colete aproximadamente 10 mL de sangue por tubo;
- 9º Retire o equipamento cuidadosamente e pressione a veia puncionada com algodão;
- 10º Oriente o paciente que permaneça pressionando com algodão a veia puncionada, mantendo o braço estendido, sem dobrá-lo, durante 1 min, e coloque o adesivo no local da punção.
- 11º Para coletas múltiplas, transfira o sangue da seringa para os tubos (ou introduza os tubos no canhão do sistema à vácuo) nesta ordem: 1º tubo **lacre vermelho ou laranja** (seco), 2º outro tubo **lacre vermelho ou laranja** (seco), 3º tubo **lacre verde** (heparina); deixando que o sangue escorra delicadamente pela parede dos tubos (este procedimento evita a hemólise da amostra!).  
**Nota:** Este procedimento de coletas múltiplas será utilizado apenas no H DA RESTAURAÇÃO.
- 12º Descarte os equipamentos, sem desconectá-los, diretamente na caixa de papelão para descarte;
- 13º Mantenha os tubos secos (**lacre vermelho/laranja**) em temperatura ambiente, até observar a formação do coágulo;
- 14º Acondicione os tubos na caixa térmica que deve estar refrigerada à temperatura de 2-8 °C.

<b>DATA</b>  05/10/2020	<b>PÁGINAS</b>  4/9
-------------------------------	---------------------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES</b> <i>Estudo NeuroCOVID: Caso-Controle Prospectivo</i>	<b>CÓDIGO</b>  LaViTE-P003
--	--	----------------------------------

## **- Coleta de muco naso e orofaríngeo por swab:**

- 1º) Confere-se com o participante (ou responsável) o seu nome;
- 2º) Introduza um primeiro *swab* por uma das narinas, paralelamente ao palato, suavemente até que atinja o meato nasal posterior, quando sentirá uma resistência à progressão; neste momento realize a fricção das paredes da cavidade nasal: movimento o *swab* para cima e para baixo à direita e à esquerda, depois movimento o *swab* de um lado para outro acima e embaixo.
- 3º) Repita o mesmo procedimento introduzindo um segundo *swab* pela narina contralateral;
- 4º) Coloque ambos os *swabs* nasais no mesmo tubo falcon (15 mL com **tampa azul**);
- 5º) Agora introduza o terceiro *swab* na cavidade oral do participante, tomando cuidado para não tocar a língua, até que a ponta atinja a orofaringe; neste momento realize a fricção do *swab*: realize um único movimento circular friccionando a tonsila de um lado e depois do outro, ou a parede lateral da orofaringe de um lado e depois do outro;
- 6º) Coloque o *swab* orofaríngeo no mesmo tubo falcon onde estão os *swabs* da nasofaringe, e feche-o;
- 7º) Acondicione o tubo na caixa térmica que deve estar refrigerada à temperatura de 2-8 °C.

## **- Coleta de saliva por salivacão (APENAS NO CENTRO H. DA RESTAURAÇÃO):**

- 1º) Confere-se com o participante (ou responsável) o seu nome;
- 2º) Solicite ao participante que, primeiramente bocheche um pouco de água e cuspa na pia antes de realizar a coleta da saliva para o estudo. Não é necessário escovar os dentes! Solicite ao participante que bocheche um pouco de saliva e cuspa (cerca de 1 ml) diretamente dentro do tubo falcon de 50 mL;
- 3º) Acondicione o tubo na caixa térmica que deve estar refrigerada à temperatura de 2-8 °C.

## **- Coleta de células da língua por esfoliação (APENAS NO CENTRO H. DA RESTAURAÇÃO)**

- 1º) Confere-se com o participante (ou responsável) o seu nome;
- 2º) Pressione a escova de citologia contra a borda lateral da língua (em seu terço posterior) e gire-a dando dez voltas completas. Repita o mesmo procedimento na borda contralateral.
- 3º) Introduza a ponta da escova no tubo falcon (15 mL com **tampa laranja**) e corte haste para liberar a escova dentro do tubo, e feche-o adequadamente;
- 4º) Acondicione o tubo na caixa térmica que deve estar refrigerada à temperatura de 2-8 °C.

<b>DATA</b>  05/10/2020	<b>PÁGINAS</b>  5/9
-------------------------------	---------------------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES</b> <i>Estudo NeuroCOVID: Caso-Controle Prospectivo</i>	<b>CÓDIGO</b>  LaViTE-P003
--	--	----------------------------------

- **Coleta de urina** (APENAS NO CENTRO H. DA RESTAURAÇÃO):

- 1º) Confere-se com o participante (ou responsável) o seu nome;
- 2º) Entregue-se ao participante o recipiente de coleta de urina, orientando-o a urinar o primeiro jato na latrina e só então urinar pelo menos 5 mL diretamente no recipiente;
- 3º) Acondicione o recipiente na caixa térmica que deve estar refrigerada à temperatura de 2-8 °C.

**Nota: TODAS as amostras de urina devem ser enviadas ao laboratório no mesmo dia da coleta!**

- **Obtenção de LCR**

- As amostras de LCR serão coletadas pelo staff do centro, de acordo com a solicitação dos médicos assistentes do paciente, e entregues à equipe de coleta do estudo.

- O LCR deve estar armazenado em refrigerador a 4°C.

- O pesquisador assistente deve resgatar as amostras de LCR no mesmo dia em que foram coletadas, acondicionando-as na caixa térmica à temperatura de 2 a 8 °C.

**Nota: As alíquotas de LCR devem ser enviadas ao laboratório no mesmo dia da coleta!**

### 6.3 Armazenamento das amostras nos centros

- Mantenha o tubo com tampa vermelha (tubo seco) à temperatura ambiente até observar a formação do coágulo, antes de armazenar.

- Todas as amostras (sangue, nasofaringe, saliva, língua, urina e LCR) devem ser mantidas refrigeradas a temperaturas entre 2 e 8°C até o momento do transporte.

- As amostras **não devem ser congeladas!**

- O material deve ser enviado ao laboratório no mesmo dia em que for coletado.

- Se não for possível enviar as amostras no mesmo dia da coleta, apenas as amostras de sangue e swab naso-orofaríngeo poderão permanecer armazenadas por até 48h no centro, mantidas refrigeradas a temperaturas entre 2 e 8°C até o momento do transporte.

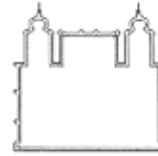
- Excepcionalmente, se houver dificuldade de envio dentro dos prazos toleráveis de 24h (urina e LCR) e de 48h (sangue e swab), as amostras devem ser congeladas à temperatura menor ou igual a -70°C e transportadas usando gelo seco para que não ocorra descongelamento.

**Nota:** No centro H DAS CLÍNICAS DA UFG (Goiás), as amostras de *swab* nasofaríngeo e LCR serão rotineiramente congeladas a -70°C ou menos, e transportadas a esta temperatura por equipe especializada até o LACEN do Distrito Federal, em um segundo momento.

DATA	PÁGINAS
05/10/2020	6/9



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES</b> <i>Estudo NeuroCOVID: Caso-Controle Prospectivo</i>	<b>CÓDIGO</b>  LaViTE-P003
--	--	----------------------------------

## 6.4 Transporte e entrega das amostras biológicas ao laboratório parceiro

- O transporte das amostras deve ser realizado, preferencialmente, no mesmo dia da coleta, seguindo o fluxo estabelecido para cada centro, em transporte apropriado do centro ao laboratório parceiro.

- **Excepcionalmente, o envio pode ocorrer em até 48 hs da coleta de amostras de sangue e swab, e em até 24 hs da coleta de amostras de urina e LCR.**

1º) O pesquisador assistente deve acondicionar as amostras em caixa térmica com baterias de gelo. A caixa deve estar etiquetada com a identificação da pesquisa; entregar ao transportador a Ficha de Registro de Amostras, juntamente com a caixa térmica; e orientá-lo a entregar a caixa e a ficha em mãos ao laboratorista responsável pelo estudo no laboratório parceiro.

2º) O laboratorista deve conferir imediatamente os dados na ficha com o conteúdo da caixa (quantidade e tipo) e a adequação das amostras (temperatura e qualidade do conteúdo).

3º) Em caso de amostra inadequada ou perda do material, o laboratorista deve comunicar de imediato à coordenação do centro e ao pesquisador assistente, para que se repita a coleta no dia seguinte.

## 6.5 Descarte de rejeitos produzidos na coleta

- O descarte do lixo produzido deve ser feito de acordo com as normas estabelecidas para o trato do lixo hospitalar.

- Todos os objetos perfurocortantes devem ser descartados em caixa de papelão específica para descarte de material biológico.

- O algodão e os coágulos devem ser colocados em sacos plásticos e identificados como material potencialmente infectante.

- Todo esse material deve ser encaminhado ao lixo hospitalar do centro co-participante.

## 7. RESPONSABILIDADES

### 7.1. Pesquisadores assistentes:

- Garantir que a coleta seja executada dentro dos procedimentos de biossegurança e de Boas Práticas Clínicas em Laboratório;

- Identificar corretamente as amostras e preencher as fichas de coleta com a identificação (nome e ID dos participantes, tipo de material e quantitativo de amostras coletadas);

- Garantir o correto acondicionamento das amostras no centro co-participante e que o transporte seja realizado conforme fluxo estabelecido para o seu centro.

<b>DATA</b>  05/10/2020	<b>PÁGINAS</b>  7/9
-------------------------------	---------------------------



# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife – PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

<b>TÍTULO:</b> <b>ESTUDO:</b> <b>CENTRO:</b>	<b>POP: OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES</b> <i>Estudo NeuroCOVID: Caso-Controle Prospectivo</i>	<b>CÓDIGO</b>  LaViTE-P003
--	--	----------------------------------

## 7.2 Pesquisadores laboratoristas:

- Receber as amostras biológicas em mãos ou designar um técnico do laboratório parceiro;
- Checar o quantitativo e a qualidade das amostras entregues, e conferir a identificação das mesmas conforme a ficha de amostras enviada em conjunto;
- Informar ao centro as inadequações diárias com as amostras recebidas;
- Processar e encaminhar para os testes preconizados em todos os centros (pesquisa de IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 no soro e LCR e detecção molecular do SARS-CoV-2 em amostras de swab nasofaríngeo e LCR);

## 7.3 Investigador Principal do centro:

- Realizar a dupla checagem entre o número de participantes incluídos, amostras coletadas em seu centro e o que foi recebido pelo laboratório parceiro, diariamente.

**Nota:** No HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO, a checagem deve levar em consideração as amostras sequenciais coletadas dos casos neurológicos internados.

- Proceder conforme protocolo do centro nos casos de acidentes com material biológico, e comunicar à coordenação geral do estudo, pelos contatos:

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 Sr. Clintiano)

## 8. DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

- Técnicas para coleta de sangue, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0108tecnicas\\_sangue.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0108tecnicas_sangue.pdf)
- Introdução às Boas Práticas Clínicas em Laboratório, The Global Health Network, Global Health Training Centre, disponível em: <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/introducao-boas-praticas-clinicas-em-laboratorio/>
- MS. Guia para Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil. Brasília-DF: 2016, disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_laboratorial\\_influenza\\_vigilancia\\_influenza\\_brasil.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf)

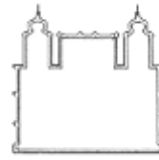
## 9. HISTÓRICO DA ÚLTIMA REVISÃO: Versão 00

<b>DATA</b>  05/10/2020	<b>PÁGINAS</b>  8/9
-------------------------------	---------------------------





# Estudo NeuroCOVID



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Rua Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE  
Cidade Universitária, CEP 50670-420  
Recife - PE - BRASIL  
Tel.: (81) 2101-2500

## 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 biorepositório 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)

### **\*\*Triagem Pré Código AVC Protegido\*\***

#### **Pré-Triagem: no contato de referenciamento ou com o serviço de remoção**

- O paciente está apresentando algum sintoma infeccioso? (Triagem 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**

- Triagem 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 FiO<sub>2</sub> (>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 Triagem de Controle de Infecção <b>POSITIVA</b> e/ou história de viagem <b>POSITIVA</b>	Paciente transferido de outro serviço <b>SEM</b> Triagem de Controle de Infecção e histórico de viagem	Informações confusas/impossibilidade de informar ou <b>QUALQUER</b> achado sugestivo de diagnóstico
<b>descrição e julgamento clínicos</b>		
<b>CÓDIGO AVC <u>Protegido</u></b>		



## 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**

## ANEXO – CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS

THE LANCET  
Neurology

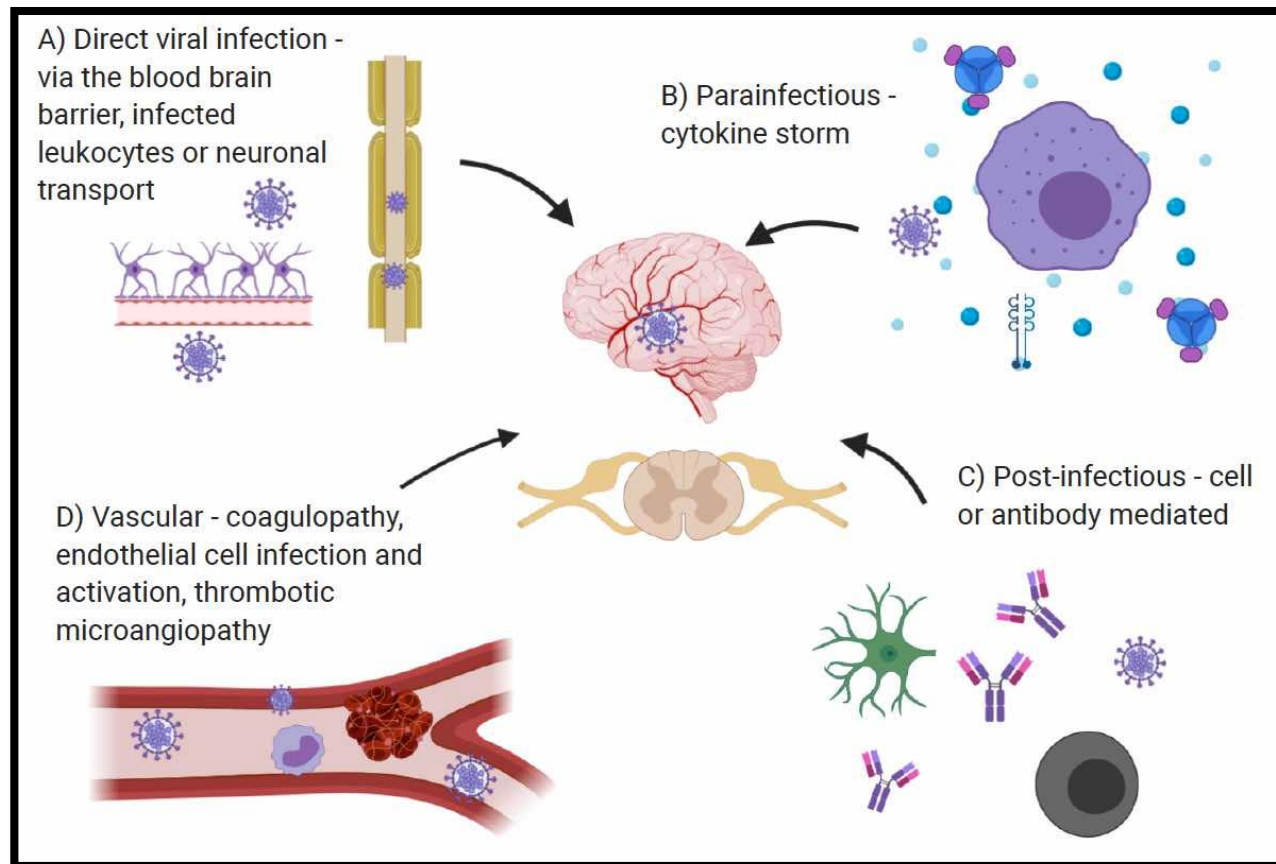
### Neurological Associations of COVID-19 - Supplementary Material

Mark Ellul MRCP, Laura Benjamin PhD, Bhagteshwar Singh MRCP, Suzannah Lant MBChB, Benedict Daniel Michael PhD, Ava Easton PhD, Rachel Kneen FRCPCH, Sylviane Defres MRCP, Jim Sejvar MD, Tom Solomon FRCP.

*Lancet Neurol* 2020; S1474-4422(20)30221-0; published online July 2.

<https://doi.org/10.1016/>

## Appendix 2. Potential mechanisms of COVID-19 neurological disease based on knowledge of other viruses



BBB= blood-brain barrier

A) Virus may enter the nervous system across the blood brain barrier, possibly by infected leukocytes, or through retrograde transport along the olfactory or other cranial or peripheral neurons.<sup>8</sup> Viruses can enter neurons to cause cytopathology.

B) Innate immune responses to viral infection and resultant inflammation may cause tissue damage, as is thought to occur in acute encephalopathy syndromes in influenza infection.<sup>9</sup>

C) Pathological adaptive immune responses include damage caused by cytotoxic T cells<sup>10</sup> and antibody mediated response against host tissue, either in the central or peripheral nervous system.<sup>11,12</sup> The latter may be caused by molecular mimicry between the pathogen and host epitopes, or tissue damage may result in failure of tolerance to self-antigens.

D) Viral infection may cause blood vessel damage either by direct infection or immune-mediated vasculitis.<sup>13</sup> Alternatively, the virus may activate the vessel endothelium triggering inflammatory and thrombotic pathways with release of microparticles leading to thrombotic microangiopathy, as part of a secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis,<sup>14</sup> a syndrome of excessive inflammation and tissue destruction due to abnormal immune activation, thought to be related to excessive and inadequately regulated lymphocyte and macrophage activity.

## Appendix 3. Case definitions for neurological syndromes

### i. Meningitis<sup>1</sup>

Level 1 Meningitis	Level 2 Possible meningitis	Level 3 Meningism	Level 4 Suspected meningitis
Suspected meningitis with no other diagnoses apparent, but does not fulfil level 3 criteria			
<input type="checkbox"/> Absence of an alternative diagnosis for symptoms AND <input type="checkbox"/> Neck stiffness OR <input type="checkbox"/> Kernig's sign positive OR <input type="checkbox"/> Brudzinsky's sign positive			
<input type="checkbox"/> Fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )			
<input type="checkbox"/> CSF total white cell count $> 5 \text{ cells/mm}^3$			
<input type="checkbox"/> Meningeal enhancement seen on contrast enhanced CT or MRI			
<input type="checkbox"/> Level 1 Meningitis	<input type="checkbox"/> Level 2 Possible meningitis	<input type="checkbox"/> Level 3 Meningism	<input type="checkbox"/> Level 4 Suspected meningitis

## ii. Encephalitis<sup>2,3,4</sup>

Level 1 Encephalitis	Level 2 Possible encephalitis	Level 3 Encephalopathy	Level 4 Suspected encephalopathy
<input type="checkbox"/> Suspected encephalopathy (an alteration in consciousness, cognition, personality or behaviour) with no other diagnosis apparent, but does not fulfill level 3 criteria			
<input type="checkbox"/> Acute or sub-acute (<4 weeks) alteration in consciousness, cognition (including delirium* or coma <sup>^</sup> ), personality or behaviour persisting for more than 24 hours <b>AND</b> <input type="checkbox"/> Absence of an alternative diagnosis for symptoms			
<input type="checkbox"/> New onset seizure <b>OR</b> <input type="checkbox"/> New focal neurological signs <b>OR</b> <input type="checkbox"/> Fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) <b>OR</b> <input type="checkbox"/> New movement disorder (includes: Parkinsonism, oromotor dysfunction etc.) <b>OR</b> <input type="checkbox"/> EEG with focal abnormalities			
<input type="checkbox"/> CSF total white cell count $> 5 \text{ cells/mm}^3$ <b>OR</b> <input type="checkbox"/> Neuroimaging compatible with encephalitis <b>OR</b> <input type="checkbox"/> Confirmation of brain inflammation on brain biopsy			
<input type="checkbox"/> Level 1 Encephalitis	<input type="checkbox"/> Level 2 Possible encephalitis	<input type="checkbox"/> Level 3 Encephalopathy	<input type="checkbox"/> Level 4 Suspected encephalopathy

\***Delirium<sup>4</sup>** is defined as a clinical manifestation of encephalopathy, with the following features:

- A) Disturbance in attention (reduced ability to direct, focus, sustain, and shift attention) and awareness (reduced orientation to the environment);
- B) Develops over a short period of time, represents a change from baseline attention and awareness, and tends to fluctuate in severity during the course of the day;
- C) An additional disturbance in cognition (e.g. memory deficit, disorientation, language, visuospatial ability, or perception);
- D) Criteria A & C are not explained by another pre-existing, established, or evolving neurocognitive disorder, and do not occur in the context of a severely reduced level of arousal, like coma.
- E) There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the disturbance is a direct physiologic consequence of another medical condition, substance intoxication or withdrawal, or exposure to a toxin, or is because of multiple etiologies.

Where a patient has acute cognitive changes that are compatible with delirium but not all of these features are present, this is defined clinically as **subsyndromal delirium**.

<sup>^</sup>**Coma<sup>4</sup>** is defined as a state of severely depressed responsiveness defined using diagnostic systems such as the Glasgow Coma Score (GCS) or the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score.

### iii. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)<sup>5,6</sup>

Level 1 ADEM	Level 2 Probable ADEM	Level 3 Suspected ADEM
<input type="checkbox"/> Suspected ADEM with no other diagnosis apparent, but does not fit level 2 criteria		
<input type="checkbox"/> unifocal or multifocal clinical CNS event OR <input type="checkbox"/> alteration in consciousness or behavioural change (encephalopathy) unexplained by fever/systemic illness/postictal symptoms AND <input type="checkbox"/> abnormal brain MRI with typical diffuse, poorly demarcated lesions >1cm		
<input type="checkbox"/> no new clinical or MRI findings 3 months or more after symptom onset OR <input type="checkbox"/> signs/symptoms/MRI findings consistent with multiphasic ADEM*		
<input type="checkbox"/> Level 1 ADEM	<input type="checkbox"/> Level 2 Probable ADEM	<input type="checkbox"/> Level 3 Suspected ADEM

\*Multiphasic ADEM – two episodes of Level 2 ADEM separated by three months but not followed by any further events. The second ADEM event can involve either new or re-emergence of prior neurological symptoms/signs/MRI findings. Beyond a second event, the diagnosis is no longer consistent with multiphasic ADEM

#### iv. Myelitis <sup>7</sup>

Level 1 Myelitis	Level 2 Possible myelitis	Level 3 Myelopathy	Level 4 Suspected myelopathy
<input type="checkbox"/> Weakness or sensory disturbance of upper and/or lower limbs, developing to its worst severity between 4h and 21d following onset of symptoms *			
<input type="checkbox"/> Absence of an alternative diagnosis for symptoms  <b>WITH</b> <input type="checkbox"/> Brisk reflexes or extensor plantar response  <b>OR</b> <input type="checkbox"/> Bladder or bowel dysfunction  <b>OR</b> <input type="checkbox"/> Clearly defined sensory level			
<input type="checkbox"/> Absence of extra-axial compressive aetiology by neuroimaging (MRI or CT myelography)  <b>AND</b> <input type="checkbox"/> Absence of flow voids on the surface of the spinal cord suggestive of arteriovenous malformation on neuroimaging (MRI)			
<input type="checkbox"/> CSF total white cell count >5 cells/mm <sup>3</sup>  <b>OR</b> <input type="checkbox"/> MRI changes consistent with myelitis (gadolinium enhancement or T2 hyperintensity)  <b>OR</b> <input type="checkbox"/> Elevated IgG index			
<input type="checkbox"/> Level 1 Myelitis	<input type="checkbox"/> Level 2 Possible myelitis	<input type="checkbox"/> Level 3 Myelopathy	<input type="checkbox"/> Level 4 Suspected myelopathy

\*if the patient wakes up with symptoms, symptoms must continue to worsen from the point of waking



## v. Guillain-Barré syndrome (GBS)<sup>8</sup>

Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
<input type="checkbox"/> Suspected GBS with no other diagnosis apparent, but does not fulfil level 3 criteria			
<input type="checkbox"/> Bilateral and flaccid weakness of the limbs <b>AND</b> <input type="checkbox"/> Absence of an alternative diagnosis for weakness <b>AND</b> <input type="checkbox"/> Decreased or absent deep tendon reflexes in affected limbs <b>AND</b> <input type="checkbox"/> Monophasic illness pattern with weakness nadir between 12 hours and 28 days, followed by clinical plateau			
<input type="checkbox"/> CSF total white cell count < 50 cells/mm <sup>3</sup> <b>OR</b> <input type="checkbox"/> If CSF results unavailable, electrophysiological findings consistent with GBS			
<input type="checkbox"/> CSF protein level above laboratory normal value <b>AND</b> CSF total white cell count < 50 cells/mm <sup>3</sup> <b>AND</b> <input type="checkbox"/> Electrophysiological findings consistent with GBS			
<input type="checkbox"/> Level 1	<input type="checkbox"/> Level 2	<input type="checkbox"/> Level 3	<input type="checkbox"/> Level 4

## vi. Cerebrovascular disease<sup>9,10,11</sup>

### Stroke and Transient ischaemic attack (TIA):

	Definitions
Central Nervous System (CNS) infarction	Brain, spinal cord, or retinal cell death attributable to ischemia, based on:  [ ] clinical evidence of cerebral, spinal cord, or retinal focal ischemic injury based on symptoms persisting ≥24 hours or until death, and other etiologies excluded (CNS infarction includes hemorrhagic infarctions, types I and II, see 'Intracerebral hemorrhage')  OR  [ ] pathological, imaging, or other objective evidence of cerebral, spinal cord, or retinal focal ischemic injury in a defined vascular distribution
Silent CNS infarction	[ ] Imaging or neuropathological evidence of CNS infarction, without a history of acute neurological dysfunction attributable to the lesion.
Ischemic stroke	[ ] An episode of neurological dysfunction caused by focal cerebral, spinal, or retinal infarction.
Intracerebral hemorrhage	[ ] A focal collection of blood within the brain parenchyma or ventricular system that is not caused by trauma. (Intracerebral hemorrhage includes parenchymal hemorrhages after CNS infarction, type I - petechiae of blood along the margins of the infarction, and type II - confluent petechiae within the infarction but without a space-occupying effect.)
Silent cerebral hemorrhage	[ ] A focal collection of chronic blood products within the brain parenchyma, subarachnoid space, or ventricular system on neuroimaging or neuropathological examination that is not caused by trauma and without a history of acute neurological dysfunction attributable to the lesion.
Stroke caused by intracerebral hemorrhage	[ ] Rapidly developing clinical signs of neurological dysfunction attributable to a focal collection of blood within the brain parenchyma or ventricular system that is not caused by trauma.
Subarachnoid hemorrhage	[ ] Bleeding into the subarachnoid space (the space between the arachnoid membrane and the pia mater of the brain or spinal cord)
Stroke caused by subarachnoid hemorrhage	[ ] Rapidly developing signs of neurological dysfunction and/or headache because of bleeding into the subarachnoid space (the space between the arachnoid membrane and the pia mater of the brain or spinal cord), which is not caused by trauma.
Stroke caused by cerebral venous thrombosis	[ ] Infarction or hemorrhage in the brain, spinal cord, or retina because of thrombosis of a cerebral venous structure. Symptoms or signs caused by reversible edema without infarction or hemorrhage do not qualify as stroke.
Stroke, not otherwise specified	[ ] An episode of acute neurological dysfunction presumed to be caused by ischemia or hemorrhage, persisting ≥24 hours or until death, but without sufficient evidence to be classified as one of the above.
Transient ischemic attack (TIA)	[ ] A transient episode of neurological dysfunction caused by focal brain, spinal cord, or retinal ischemia, without acute infarction

### Central Nervous System Vasculitis:

	Definite	Possible
Central Nervous System (CNS) vasculitis	Clinical presentation compatible with CNS vasculitis with exclusion of alternative possible diagnoses and of primary systemic vasculitic syndrome  <b>AND</b>  Positive CNS histology (biopsy or autopsy) showing CNS angiitis (granulomatous, lymphocytic or necrotising), including evidence of vessel wall damage.	Clinical presentation compatible with CNS vasculitis with exclusion of alternative possible diagnoses and of primary systemic vasculitic syndrome  <b>AND</b>  Laboratory and imaging support for CNS inflammation (elevated levels of CSF protein and/or cells, and/or the presence of oligoclonal bands and/or MR scan evidence compatible with CNS vasculitis), with angiographic* exclusion of other specific entities, but without histological proof of vasculitis.

\*Certain disorders, perhaps most particularly moyamoya disease, may require formal contrast angiography for definitive diagnosis.

### References for neurological syndrome case definitions

1. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016; 72: 405-38.
2. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1114–28.
3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12): 835-44.
4. Slooter AJ, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine*. 2020 Feb; 13: 1-3.
5. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immunemediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J* 2013; 19(10): 1261-7.
6. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25(31): 5771-92.
7. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59: 499-505.
8. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; 29(3): 599-612.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 2013; 44: 2064–89.
10. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2009; 40: 2276–93.
11. Rice CM, Scolding NJ, The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Practical Neurology* 2020; 20: 109-114.