

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA – DFISIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA – PPGFT

Ana Flávia Silveira

Monitorização da Complacência Intracraniana em Pacientes com COVID-19: estudo observacional multicêntrico.

São Carlos

2022

Ana Flávia Silveira

Monitorização da Complacência Intracraniana em Pacientes com COVID-19: estudo observacional multicêntrico.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo.

São Carlos

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA – DFISIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA – PPGF

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Ana Flavia Silveira, realizada em 23/02/2022.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo (UFSCar)
Profa. Dra. Renata Gonçalves Mendes (UFSCar)
Prof. Dr. Sergio Paulo Brasil Lima (USP)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Dedico este trabalho a Deus, seu amor e misericórdia me mantiveram em pé nos meus objetivos. Aos meus pais, e em especial ao Jailison (*in memoriam*): Jajá, essa foi para você, te alcancei...

AGRADECIMENTOS

Segundo o dicionário online de Português “agradecer” é, na forma de verbo transitivo direto, “dar uma compensação de mesmo valor”. Tola de mim se eu pensasse que conseguiria retribuir a cada pessoa que cruzou minha vida e me ajudou a construir a mulher fisioterapeuta e pesquisadora que sou hoje. Porém, esse mesmo dicionário diz que aquela palavra é, também, “demonstrar gratidão”, e isso eu posso fazer.

Agradeço, primeiramente, a Deus, que mesmo eu sendo apenas quem eu sou, se manteve em minha vida. Sua bondade, seu amor e misericórdia são as razões de eu não ter sido consumida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Thiago, eu nunca me esquecerei do dia que resolvi prestar o mestrado na UFSCar, pesquisei sobre os professores e decidi me inscrever com o senhor. Eu não poderia ter acertado mais. Te agradeço, não por “apenas” ter me orientado na pesquisa, mas por ser um pai, que me educa, me corrige, dá dinheiro (piada interna) e se mantém como um professor e orientador impecável. Eu sempre tive grandes sonhos para mim e sempre soube onde queria chegar, obrigada por ter os mesmos sonhos e objetivos para mim e pela confiança ao me designar esse trabalho.

Aos companheiros do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Neurológica (LaFiN), os momentos juntos fisicamente foram encurtados pela pandemia, mas o apoio e trabalho em equipe não diminuiu. Obrigada por tudo. À agência de fomento CAPES e à empresa Brain4Care, obrigada pelo financiamento para que essa pesquisa pudesse realizada.

A cada professor com quem eu tive a honra de aprender, desde a UFTM até a UFSCar, em cada disciplina, em cada supervisão de estágio e em cada reunião discente. Eu sou extremamente sortuda em carregar o nome de cada um no meu currículo acadêmico e vida pessoal.

À Dra. Gisele Sampaio e toda a equipe dos hospitais em que fiz as coletas, obrigada por me receberem, me auxiliarem e fazerem com que essa pesquisa acontecesse. Impossível não relembrar de cada voluntário, da alegria ao vê-los com alta hospitalar ou da dor ao receber a notícia de seu falecimento, quando me vacinei foi inevitável não pensar em cada um de vocês. Que ninguém mais morra por falta de vacina! Sem vocês nada disso teria acontecido.

À banca, muito obrigada por aceitarem participar e acrescentar ainda mais neste trabalho.

Aos meus amigos, de diferentes tempos e locais, a minha vida é mais leve pela presença de cada um. Queridas Mariana e Thuany, obrigada por me acolherem em São Paulo e em toda a vida. Alice, obrigada por não me deixar desistir, por ser a irmã do meu coração e me aturar

na faculdade (e depois dela também). Aos meus pós-humilhados e agregados, especialmente a Bia, Beca, Gu, Fe, Isa e Murilo: obrigada por serem minha família nova, por me abraçarem e me ajudarem a ser melhor em tudo, a vida ficou ainda melhor com vocês. A cada pessoa que cruzou meu caminho nesses últimos anos, me ajudando de diferentes formas, obrigada (Lucas, você não está incluído aqui não, brincadeira. Obrigada pelos memes de ótima qualidade, Mendeley mandou um abraço). Eu, que sempre tive medo de mudanças e distâncias, descobri que tenho vários lares, desde que eu tenha cada um de vocês, meus amigos, na minha vida: obrigada por serem minha casa!

Há alguns anos, meu irmão, quando defendeu o seu mestrado, disse que ‘se hoje sou mestre, é porque vocês (pai e mãe) toda a vida foram doutores’. Tomarei a liberdade de usar sua frase. Mãe e pai (Olávia e Nilson) eu disse que sempre sonhei grande, e se sempre fiz isso é porque sempre tive a certeza de que vocês construíram tal comigo. Vocês são a base de tudo o que sou e de tudo o que quero ser. Obrigada por me entenderem, por me apoiarem e fazer (mais) esse sonho acontecer. Aos meus irmãos, Josias e Junior, obrigada pelo apoio e amor incondicional. Ao Jailison (*in memoriam*) obrigada por não me deixar ficar com medo. Aos meus sobrinhos, o sorriso de vocês é combustível para eu não parar.

Obrigada a todos!

“Apesar de você, amanhã
há de ser outro dia!”

(Chico Buarque)

RESUMO

A pandemia de COVID-19 sobrecarregou os sistemas de saúde ao redor do mundo pelo grande número de pessoas hospitalizadas. Em muitos casos, a gravidade da doença demanda por cuidados intensivos, sendo a intubação necessária para a manutenção da vida. Parte das pessoas com COVID-19 apresentam sintomas neurológicos, mas a fisiopatologia da infecção no sistema nervoso central (SNC) não é completamente estabelecida. A disfunção endotelial, presente naqueles acometidos pela COVID-19, é um potencial mecanismo relacionado a mudanças na hemodinâmica cerebrovascular. A capacidade compensatória de manutenção dos volumes intracranianos em decorrência de variações de pressão é chamada de complacência intracraniana (CIC) e pode auxiliar a compreender se o SNC pode ser afetado de acordo com a gravidade da doença, através de sua monitorização. Desta forma, o objetivo deste estudo foi caracterizar a CIC em pacientes com COVID-19 intubados e não intubados. Metodologia: Trata-se de um estudo multicêntrico e observacional que incluiu pacientes com COVID-19 e intubação orotraqueal (IOT) e não intubados com até 14 dias de sintomas e até 72h de admissão hospitalar. Foram incluídos ainda dois grupos controles, um intubado sem COVID-19 e um saudável. A monitorização da pressão intracraniana (PIC) ocorreu de forma não invasiva com um sensor desenvolvido pela BrainCare posicionado no osso temporal. A morfologia da onda da PIC foi avaliada pelos seus 3 picos: P1 (pico sistólico), P2 (repercussão vascular) e P3 (fechamento da válvula aórtica). Em condições fisiológicas essa relação se dá por $P1 > P2 > P3$. A avaliação da morfologia da CIC ocorreu em um único momento por até 60 minutos e utilizamos como variáveis de desfecho a relação $P2/P1$ e de *Time To Peak* (TTP). Um test T independente foi utilizado para comparação dos grupos COVID-19 VMI e COVID-19 não VMI, COVID-19 VMI e controle VMI e, por fim, os grupos COVID-19 não VMI e controle saudável. Resultados: Setenta e oito indivíduos foram incluídos e divididos em 4 grupos: 1) COVID-19 VMI (n=15); 2) COVID-19 não VMI (n=24); 3) Controle VMI (n=15); e 4) Saudável (n=24). O grupo COVID-19 VMI mostrou um aumento da relação $P2/P1$ quando comparado ao grupo COVID-19 não VMI, além de um TTP significativamente maior do que o grupo controle VMI. Não houve diferenças para $P2/P1$ ou TTP entre os grupos não intubados. Conclusão: A CIC parece estar alterada em indivíduos intubados com COVID-19.

Palavras-chave: Hemodinâmica Cerebrovascular. Pressão Intracraniana. Complacência Intracraniana. Coronavírus 2019. SARS-CoV-2. COVID-19.

ABSTRACT

COVID-19 pandemic overloaded health system around the world due to high number of hospitalized patients. In many cases the disease severity can demand intensive unit care orotracheal intubation included to maintain life. Neurological symptoms were reported in subjects with COVID-19, however, the physiopathology about how coronavirus infects the Nervous Central System (NCS) is not well established. Endothelium dysfunction is one pathway that can explain changes in Cerebrovascular Hemodynamic (CVH). The compensatory capacity to maintain intracranial volumes as result from pressure alteration is knowledge as Intracranial Compliance (ICC) and can help to understand the COVID-19 action on NCS. Thus the aim of this study is to characterize ICC in patients intubated and non-intubated with COVID-19. Methods: This is a multicenter observational study which enrolled intubated and non-intubated patients with COVID-19 within 14 days onset and until 72h from hospital admission. Two control groups were also monitored (one control under Orotracheal Intubation [OTI] and other with healthy subjects). ICC monitoring was performed by *Brain4Care*'s non-invasive sensor, positioned on temporal bone. ICP wave morphology was evaluated using its 3 peaks: P1 (systolic pulse); P2 (vascular pulse) and P3 (aortic valve closure). In physiological conditions this relation is characterized by $P1 > P2 > P3$. The ICC monitoring occurred once during 60 minutes. and we used P2/P1 and Time To Peak (TTP) ratio as outcome. An independent T test was used to compare COVID-19 OTI with COVID-19 non-OTI, COVID-19 OTI with control OTI and, COVID-19 non-OTI with healthy control group. Results: 78 subjects were enrolled in this study and divided in 4 groups: 1) COVID-19 OTI (n = 15); 2) COVID-19 non-OTI (n = 24); 3) OTI control (n = 15) and 4) healthy control (n = 24). The COVID-19 OTI showed to have a bigger average of P2/P1 ratio when it was compared to COVID-19 non-OTI and TTP ratio than OTI control group. Both non-intubated group had no difference between them. Conclusion: Individuals with COVID-19 under invasive mechanical ventilation appears to have an ICC impairment.

Keywords: Cerebrovascular Hemodynamic. Intracranial Pressure. Intracranial Compliance. Coronavirus 2019. SARS-CoV-2. COVID-19.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Ilustração da morfologia de onda da CIC em situações fisiológicas, potencialmente patológicas e patológicas; | 21 |
| Figura 2 - Posicionamento do sensor para avaliação de CIC e demonstração dessa em situações fisiológicas e patológicas; | 29 |
| Figura 3 - Fluxograma do estudo; | 33 |
| Figura 4 - Representação de P2/P1 e TTP de todos os grupos; | 41 |
| Figura 5 - Evolução clínica entre o dia da avaliação até o 15º dia pós-avaliação dos grupos hospitalizados; | 42 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Caracterização dos voluntários nos grupos experimentais; | 35 |
| Tabela 2 - Dados referentes a sintomatologia e de admissão hospitalar dos grupos COVID-19; | 38 |
| Tabela 3 - Dados clínicos e laboratoriais do primeiro dia de monitorização; | 39 |
| Tabela 4 - Escala Modificada de Rankin no 15º dia após avaliação em porcentagem. | 43 |

;

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Adm. hosp. – Admissão hospitalar;
AVC – Acidente Vascular Cerebral;
BHI - *Breathing-Holding Index*;
BP - Beneficência Portuguesa de São Paulo;
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa;
CIC - Complacência Intracraniana;
CO₂ - Dióxido de Carbono;
COVID-19 - Doença do Coronavírus de 2019;
COVID-19 VMI - COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva;
DM-2 - Diabetes *Mellitus* do Tipo 2;
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;
DRC - Doença Renal Crônica;
ECA-2 - Enzima Conversora de Angiotensina do Tipo 2;
FC - Frequência Cardíaca;
FiO₂ - Fração Inspirada de Oxigênio;
FR - Frequência Respiratória;
FSC - Fluxo Sanguíneo Cerebral;
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica;
HCV - Hemodinâmica Cerebrovascular;
HSP - Hospital São Paulo;
IL-2 - Interleucinas-2;
IL-5 - Interleucinas-5;
IL-6 - Interleucinas-6;
IMC - Índice de Massa Corporal;
IOT - Intubação Orotraqueal;
LCR - Líquido Cefalorraquidiano;
mRS - escala Modificada de Rankin;
OMS - Organização Mundial de Saúde;
PA - Pressão Arterial;
PAD - Pressão Arterial Diastólica;
PaO₂ - Pressão Parcial de Oxigênio;
PaO₂/FiO₂ - Relação Pressão Parcial de Oxigênio e Fração Inspirada de Oxigênio;
PAS - Pressão Arterial Sistólica;

pCO₂ - Pressão Parcial de Dióxido de Carbono;
PEEP - *Pressure Expiratory Ending Positive*;
PIC - Pressão Intracraniana;
P1 - Pico 1;
P2 - Pico 2;
P3 - Pico 3;
RCV - Resistência Cerebrovascular;
RVM - Reatividade Vasomotora
RT-PCR - *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*;
SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda Severa Relacionada ao Coronavírus do Tipo 2;
SNA - Sistema Nervoso Autônomo;
SNC - Sistema Nervoso Central;
SpO₂ - Saturação de Oxigênio;
SPSS - *Statistical Package Social Sciences*;
SUS - Sistema Único de Saúde;
TC - Tomografia Computadorizada;
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
TNF α - *Tumor Necrosis Factor - alpha*;
TTP – *Time To Peak*;
UFSCar - Universidade Federal de São Carlos;
UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo;
UTI – Unidade de Terapia Intensiva;
VMI - Ventilação Mecânica Invasiva;

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| PREFÁCIO | 15 |
| REVISÃO DA LITERATURA | 17 |
| MANUSCRITO: COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA EM PACIENTES COM COVID-19: UM ESTUDO OBSERVACIONAL MULTICÊNTRICO. | 24 |
| 1. INTRODUÇÃO | 25 |
| 2. METODOLOGIA | 27 |
| 2.1 DESENHO DO ESTUDO | 27 |
| 2.2 RECRUTAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS E ASPECTOS ÉTICOS | 27 |
| 2.3 MONITORIZAÇÃO E ANÁLISE DA CIC | 28 |
| 2.4 COLETA DE DADOS | 30 |
| 2.4.1 Grupos hospitalizados | 30 |
| 2.4.2 Controle saudável | 30 |
| 2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 31 |
| 3. RESULTADOS | 32 |
| 4. DISCUSSÃO | 44 |
| 5. CONCLUSÃO | 48 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 49 |
| REFERÊNCIAS | 50 |
| ANEXO A - STROBE CHECK LIST | 61 |
| ANEXO B - ESCALA MODIFICADA DE RANKIN | 64 |
| APÊNDICE A - TCLE UNIFESP | 65 |
| APÊNDICE B - TCLE HOSPITAL SAMARITANO | 70 |
| APÊNDICE C - TCLE BENEFICÊNCIA PORTUGUESA | 74 |
| APÊNDICE D - TCLE GRUPO CONTROLE SAUDÁVEL | 79 |
| APÊNDICE E - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP UNIFESP | 85 |
| APÊNDICE F - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP UNIFESP: USO BANCO DE DADOS UFSCar | 87 |
| APÊNDICE G - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP UFSCar | 89 |
| CÚRRÍCULO DA ALUNA | 91 |

PREFÁCIO

Esta dissertação de mestrado é oriunda da parceria entre o Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Neurológica (LaFiN) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), a empresa de tecnologia em saúde *Brain4Care* e o grupo de pesquisa da Profa. Dra. Gisele Sampaio Silva, neurologista da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). É necessário destacar a participação de outros pesquisadores como a Dra. Nelci Zanon Collange, Dra. Samantha Longhi Simões de Almeida e o Dr. Salómon Rojas, que facilitaram todo acesso à estrutura e aos pacientes das unidades hospitalares participantes, Hospital São Paulo, Samaritano/Higienópolis e Beneficência Portuguesa de São Paulo, respectivamente. Um estudo multicêntrico e multidisciplinar foi desenvolvido com a parceria de todos os envolvidos.

Este trabalho é inserido na linha de pesquisa “Processos básicos, desenvolvimento e recuperação funcional do sistema nervoso - Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia”, sendo inovador e pioneiro por introduzir a temática do cuidado ao paciente crítico com COVID-19 e a monitorização neurológica na UFSCar.

O estudo deu origem a um artigo científico intitulado “*Intracranial Compliance in Patients with COVID-19: a multicenter observational study*”, submetido à *Critical Care*, tendo a mestrandia como primeira autora. Ainda como fruto desta dissertação, os resumos “*Could Time Of Mechanical Ventilation Affect Intracranial Compliance In COVID-19 Patients?*” e “*Hipercapnia e complacência intracraniana em indivíduos intubados com COVID-19*” foram apresentados de forma online no congresso “Neurocritical Care Society - 19th Annual Meeting” e no “XXVI Congresso Brasileiro de Medicina Intensiva”, respectivamente.

Em relação às suas publicações, em 2021, a mestrandia publicou seu trabalho de conclusão de curso no periódico “*Research, Society and Development*” (JCR: 2020/21 1.78), intitulado “Treinamento físico sem prescrição não reduz níveis glicêmicos e medidas antropométricas de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 fisicamente ativos”. A mestrandia foi a primeira autora do artigo e foi orientada pela Profa. Dra. Luciana Duarte Novais Silva da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Em parceria com o LaFiN, a mestrandia foi coautora do artigo “*Prognostic molecular markers for motor recovery in acute hemorrhagic stroke: a systematic review*”, no periódico *Clinica Chimica Acta* (JCR 2020: 3.786).

No ano de 2020, a mestrandia publicou um capítulo intitulado “Avaliação Funcional do Equilíbrio” no livro “Avaliação Neurológica Funcional”, editado por Profa. Dra. Luciane Aparecida Pascucci Sande de Souza e Gustavo J. Luvizutto da UFTM.

Em relação a sua experiência didática, em 2021 ministrou a aula “Sequelas neurológicas secundárias à COVID-19” no curso online “COVID-19: Da infecção à reabilitação”, e apresentou o trabalho “Avaliação da capacidade funcional de diabéticos suficientemente ativos participantes de um ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro” no “XXIII Congresso Brasileiro de Fisioterapia”, trabalho fruto do TCC na UFTM. Participou ativamente do estágio supervisionado “Fisioterapia em Neurologia” tanto de forma remota, quanto de forma presencial, através do Estágio Supervisionado de Capacitação Docente (PESCD), auxiliando os alunos de graduação nas avaliações dos pacientes, elaboração de objetivos e condutas e execução das práticas, além das discussões teóricas sobre os casos clínicos e afins.

A mestrandia também foi membro da Comissão Organizadora do “XXVII Simpósio de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos”. Participou da atividade de extensão “Curso de Capacitação em Terapia por Contensão Induzida: Protocolo Membros Inferiores”, desenvolvida pelo grupo Contensão Induzida e Departamento de Fisioterapia da UFSCar, sob orientação da Profa. Dra. Natália Duarte Pereira.

O link para o currículo Lattes e ORCID da mestrandia estão disponíveis abaixo:

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5078047156161144>.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3539-9579>.

Finalmente, em relação ao impacto social deste estudo e informações ao público leigo, os achados mostraram que a COVID-19 não piora a capacidade de regulação dos volumes do cérebro, sangue e líquido dentro da cabeça de pessoas intubadas. Isso é importante para evitar que a pressão, dentro da cabeça, aumente e danifique o cérebro.

REVISÃO DA LITERATURA

A Doença do Coronavírus de 2019 (COVID-19), causada pela Síndrome Respiratória Aguda Severa Relacionada ao Coronavírus do Tipo 2 (SARS-CoV-2), fez com que o mundo mudasse drasticamente e um estado de pandemia fosse instalado, gerando profundos impactos nas relações sociais e na economia dos países (GAO *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; JIN *et al.*, 2020; WANG, C. *et al.*, 2020). Por ser transmitida pelas vias aéreas e a partir de aerossóis sua taxa de contaminação é alta (ATALAN, 2020; HU *et al.*, 2020; TONG *et al.*, 2020). Até o início de janeiro de 2022, mais de 330 milhões de pessoas foram contaminadas, sendo contabilizados cerca de 5 milhões de óbitos por conta da COVID-19 (HOPKINS, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). Esse contexto gerou uma repercussão que ainda está sendo mensurada nos sistemas de saúde dos países. Por exemplo, em um estudo realizado por Requi *et al.*, (2020) estimou-se que, dos 5,572 municípios brasileiros, 69% não possuiria leitos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) suficientes para a demanda, caso não fossem implantadas medidas de prevenção como o isolamento social e o uso de máscaras (HONEIN *et al.*, 2020).

Entre setembro de 2020 e novembro de 2021 algumas variantes da SARS-CoV-2 foram identificadas em diferentes países, sendo as principais a B.1.1.7 (*Alpha*), B.1.351 (*Beta*), P.1 (*Gamma*), B.1.617.2 (*Delta*) e a B.1.1.529 (*Ômicron*). Essas variantes possuem sintomas e desfechos clínicos diferentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a, 2022). A respeito da isoforma original (D 614), foco deste estudo, os desfechos mais recorrentes foram categorizados em 5 principais condições: 1,2% dos casos são relacionados a pessoas infectadas assintomáticas; 80,9% são casos leves a moderados; 13,8% severos; 4,7% críticos; e 2,3% são mortes (CDC, 2020; JIN *et al.*, 2020).

A idade avançada e a presença de comorbidades como Diabetes *Mellitus* do Tipo 2 (DM2), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e obesidade estão relacionados com maior fator de risco para o desenvolvimento da forma severa da doença e até mesmo morte (BRASIL; RENCK; *et al.*, 2021; ITO *et al.*, 2021; RICHARDSON *et al.*, 2020; TRESKOVA-SCHWARZBACH *et al.*, 2021; WANG, C. *et al.*, 2020).

Em relação à sintomatologia vinculada à COVID-19, os sintomas comumente reportados na literatura são febre e tosse, enquanto diarreia é menos comum (CHAN *et al.*, 2020; GOËRTZ *et al.*, 2020; KAKODKAR; KAKA; BAIG, 2020; YANG *et al.*, 2021). Além disso, em mais da metade dos casos ocorre o aparecimento de dispnéia (CHAN *et al.*, 2020). Entre os sintomas neurológicos mais recorrentes estão: hipogeusia, hiposmia, cefaleia, vertigem, convulsão, fadiga e mialgia; em conjunto, representam cerca de 36% dos sintomas

em pessoas infectadas (MAO *et al.*, 2020). Ademais, sintomas como manifestações do trato córtico-espinhal e agitação foram reportados em 67% dos pacientes. Por fim, a Síndrome de *Guillain-Barré* também foi associada a infecção da SARS-CoV-2 (ELLUL *et al.*, 2020; HELMS *et al.*, 2020; SEDAGHAT; KARIMI, 2020; TOSCANO *et al.*, 2020; TUNG, 1997; UNOKI *et al.*, 2009; VIRANI *et al.*, 2020; WINTERS; REIFF, 2010; ZHAO *et al.*, 2020).

Em relação ao manejo clínico destes pacientes, o uso da Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) é comum entre os pacientes com COVID-19 que apresentam a forma grave da doença, visto que eles possuem um quadro de hipoxemia severa, com redução da relação Pressão Parcial de Oxigênio (PaO₂) e Fração Inspirada de Oxigênio (FiO₂) (PaO₂/FiO₂), e Frequência Respiratória (FR) acima de 35 rpm. A VMI é utilizada principalmente para o descanso da musculatura respiratória, assim como, para recrutamento alveolar através de manobras de pressão positiva, entre outros fatores como manutenção das vias áreas pérvias em casos de rebaixamento do nível de consciência (BARBARASH *et al.*, 1990; CAMPOROTA *et al.*, 2022; GRASSELLI *et al.*, 2020; ROBBA *et al.*, 2019; SHAFI *et al.*, 2008; SWAIN *et al.*, 2016).

A fisiopatologia da doença evidencia o acometimento de distintos órgãos, principalmente em decorrência do sítio de ligação da proteína *Spike* do vírus ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina do Tipo 2 (ECA-2) (CASCELLA *et al.*, 2020; CHENG; WANG; WANG, 2020; DONOGHUE, MARY *et al.*, 2003). Logo, a característica sistêmica da doença ocorre devido à distribuição dos receptores de ECA-2 nos diferentes órgãos e tecidos, incluindo o Sistema Nervoso Central (SNC) (DONOGHUE, M. *et al.*, 2000; DOOBAY *et al.*, 2007; HARMER *et al.*, 2002; TIPNIS *et al.*, 2000; XIA; LAZARTIGUES, 2008).

Existem alguns mecanismos descritos na literatura sobre de que forma o coronavírus adentra ao SNC (BAIG, 2020; BAIG *et al.*, 2020; DESFORGES *et al.*, 2019; DOOBAY *et al.*, 2007; DUBÉ *et al.*, 2018; MORIGUCHI *et al.*, 2020; NETLAND *et al.*, 2008; TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020; VARGA *et al.*, 2020; VIRANI *et al.*, 2020; WILSON, M. H.; IMRAY, 2016; XU *et al.*, 2020). A placa cribiforme, no bulbo olfatório, tem sido reportada como importante porta de entrada do vírus, explicando em parte os sintomas de hiposmia e anosmia que os pacientes apresentam (NETLAND *et al.*, 2008). Já a forma hematogênica de acesso do vírus no SNC se deve à existência de receptores ECA-2 nos tecidos gliais, neurônios e vasos cerebrais (CHEN, R. *et al.*, 2021; CHENG; WANG; WANG, 2020; DOOBAY *et al.*, 2007).

Outra via de acesso descrita na literatura envolve o transporte axonal anterógrado e retrógrado, pelas proteínas cinesinas dos neurônios (BAIG *et al.*, 2020). Além disso, foi encontrado no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) amostras do vírus, que podem indicar possível comprometimento da barreira hematoencefálica (XU *et al.*, 2020). O neurotropismo do vírus

também pode ser evidenciado macroscopicamente como na presença de edema cerebral em cadáveres de pessoas que tiveram COVID-19 (MORIGUCHI *et al.*, 2020; PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020).

O SNC pode também ser prejudicado em decorrência da intensa resposta imunológica contra a infecção viral (MCGONAGLE *et al.*, 2020; DEANA *et al.*, 2021; LAMAR; HURLEY; TABER, 2011). Com o desequilíbrio entre a produção de citocinas pró- e anti-inflamatórias pode ocorrer uma tempestade de citocinas (MEHTA *et al.*, 2020). Esta ação está relacionada a ativação de células CD4+ do sistema imune, as quais ativam macrófagos que liberam citocinas como Interleucinas-6 (IL-6), -2 (IL-2), -5 (IL-5) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor - alpha*, TNF- α) (PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020; YE; REN; LV, 2020). Com o intenso ataque do sistema imune ao organismo a permeabilidade vascular pode se alterar, comprometendo a integralidade da barreira hematoencefálica, das trocas gasosas e, conseqüentemente, o Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) (BROCQ *et al.*, 2008; DHONT *et al.*, 2020; DIAS *et al.*, 2014; DONNELLY *et al.*, 2016; LACOBONE *et al.*, 2009; POKORSKI; TAKEDA; OKADA, 2016; TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020).

O FSC é determinado pela relação entre Pressão Arterial (PA), Pressão Intracraniana (PIC) e Resistência Cerebrovascular (RCV), em que $FSC = PA - PIC / RCV$ (DONNELLY *et al.*, 2016). A manutenção desse fluxo depende de uma série de fatores centrais e periféricos como a regulação do tônus vascular. Os fatores centrais dessa manutenção estão relacionados com as arteríolas cerebrais e suas respostas às mudanças no metabolismo cerebral, além do líquido, tecido e volume sanguíneo cerebral, que são referentes a PIC (BOWTON *et al.*, 1989; CAVUS *et al.*, 2006; NAKAGAWA; TSURU; YADA, 1974; PIECHNIK *et al.*, 2001). Qualquer fator que desregule esses parâmetros pode influenciar na hemodinâmica cerebral, como por exemplo a presença do Dióxido de Carbono (CO₂) no sangue arterial, o qual age como um vasodilatador cerebral, podendo causar aumento da PIC em situações de hipercapnia, comum em pacientes com hipoxemia (DIAS *et al.*, 2014; GUYENET, 2014; KEIR *et al.*, 2019; PORTNOY; CHOPP, 1981; UNNERBÄCK; OTTESEN; REINSTRUP, 2019). Ademais, no contexto do paciente crítico, a necessidade de uso da VMI pode contribuir para o aumento da sobrecarga cardíaca, aumentando a pressão venosa central e jugular. Esse aumento na pressão venosa pode reduzir o retorno venoso cerebral e gerar elevação da PIC (POMSCHAR *et al.*, 2013; ROBBA *et al.*, 2020, 2021; STEVENS; LAZARIDIS; CHALELA, 2008).

Sonkaya; Oztürk; Karadaş, (2021) com o objetivo de avaliar a Hemodinâmica Cerebrovascular (HCV) em pacientes com COVID-19, encontraram que a Reatividade Vasomotora (RVM) estava menor, enquanto que a velocidade basal de fluxo sanguíneo cerebral

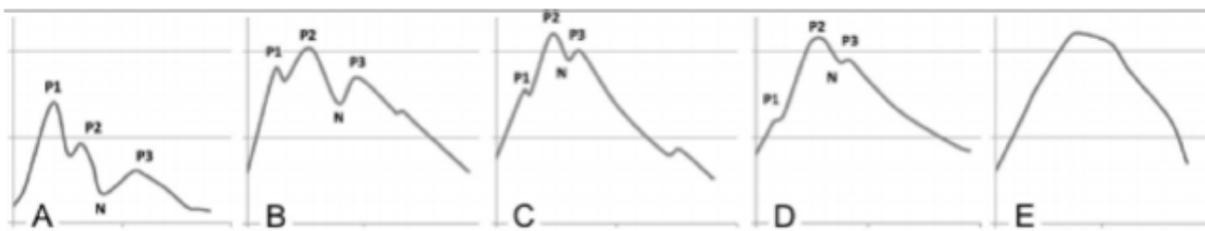
estava maior em pessoas com COVID-19, comparado a pessoas saudáveis. Brasil; *et al.*, (2021) corroboram com estes achados de alteração da HCV em pessoas com COVID-19 e, além disso, mostram que a Complacência Intracraniana (CIC) está reduzida em indivíduos intubados com COVID-19.

A CIC pode ser definida como a capacidade cerebral quanto a resolução das alterações volumétricas frente a mudanças de pressão (MARMAROU; SHULMAN; LAMORGESE, 1975a, b; MARMAROU; SHULMAN; ROSENDE, 1978). Essa complacência (C), pode ser empregada como a variação do volume (ΔV) pela variação da pressão (ΔP) causada naquele tecido ($C = \Delta V / \Delta P$), logo, em situações fisiológicas é responsável pela manutenção da homeostase intracraniana (DONNELLY *et al.*, 2016; KALISVAART *et al.*, 2020; MARMAROU; SHULMAN; LAMORGESE, 1975a; OCAMOTO *et al.*, 2021; ZAMIR *et al.*, 2018). A CIC é também conhecida como o inverso da elastância intracraniana (para revisão ver OCAMOTO *et al.*, 2021). Uma série de fatores podem influenciar essa capacidade de manutenção da pressão intracraniana, dentre eles: a regulação do FSC, a rigidez vascular, a Pressão Parcial de Dióxido de Carbono (pCO_2) e a função endotelial (CZOSNYKA, M.; PICKARD, 2004; KAZIMIERSKA *et al.*, 2021).

A literatura mostra que a monitorização da PIC por métodos invasivos, no contexto do paciente neurocrítico, é frequente para se inferir sobre a CIC. Dados como pico de amplitude e amplitude média da PIC são variáveis consideradas relevantes para acompanhar a evolução de um quadro de hipertensão intracraniana, como no traumatismo cranioencefálico e no pós-Acidente Vascular Cerebral (AVC) (OCAMOTO *et al.*, 2021).

Contudo, outras variáveis como a forma de onda da PIC, ainda menos explorados pela literatura, merecem atenção pois podem trazer informações sobre a CIC (OCAMOTO *et al.*, 2021). Pela análise da forma de onda, é possível visualizar três pulsos pressóricos na PIC: Pico 1 (P1) correspondente a contração sistólica, Pico 2 (P2) a repercussão ventricular e vascular e Pico 3 (P3) ao fechamento da válvula aórtica durante a diástole (BOLLELA *et al.*, 2017; BRASIL; *et al.*, 2021a; CABELLA *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2021; RABELO *et al.*, 2021; RICKLI *et al.*, 2021; SLVEIRA *et al.*, 2021; VILELA *et al.*, 2016). Em condições normais, espera-se que P1 seja mais alta que as demais ondas, e P2 maior que P3 ($P1 > P2 > P3$) (figura 1 A). Entretanto, em condições em que a CIC pode estar reduzida, as ondas P2 e P3 se elevam, podendo se igualar à P1 e até mesmo ultrapassá-la devido ao agravamento do quadro (figura 1 B, C). Também pode ocorrer um arredondamento dessa onda, sendo difícil a visualização dos 3 picos (figura 1 D, E) (BALLESTERO *et al.*, 2017; BRASIL; RENCK; *et al.*, 2021; MASCARENHAS *et al.*, 2012; NUCCI *et al.*, 2016; VILELA *et al.*, 2016).

Figura 1 - Ilustração da morfologia de onda da CIC em situações fisiológicas, potencialmente patológicas e patológicas.



Fonte: Nucci et al., 2016. A: Onda em situação fisiológica ($P1 > P2 > P3$, relação $P2/P1 < 1$); B e C: Onda potencialmente alterada, com elevação de P2 acima de P1 ($P2 > P1 > P3$, relação $P2/P1 \sim 1$); D e E: Onda patológica, com elevação de P2 e P3 acima de P1, podendo ser possível a não identificação das ondas como na figura E (relação $P2/P1 > 1$).

Essas medidas são derivadas por métodos invasivos de monitorização, como a inserção de um cateter, geralmente em um dos ventrículos cerebrais laterais. Trata-se de um procedimento cirúrgico, com chances de infecção, de custo elevado e que exige equipe experiente para realização. Contudo, com a evolução das tecnologias de saúde, novas formas de mensuração da PIC e da CIC foram desenvolvidas. Medidas não invasivas mostram-se promissoras para o campo da monitorização do paciente crítico, pois permitem acompanhar o paciente em tempo real, de forma contínua, por longos períodos de tempo e também com medidas confiáveis e válidas em relação aos métodos invasivos. Neste sentido, a empresa brasileira *Brain4Care Inc.* desenvolveu um sensor que avalia a deformação na calota craniana, provocado por micro oscilação da PIC (BOLLELA *et al.*, 2017; BRASIL; SOLLA; *et al.*, 2021b; CABELLA *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2021; RICKLI *et al.*, 2021; SLVEIRA *et al.*, 2021). O equipamento registra os dados por meio de um sistema eletrônico, convertendo as expansões e reduções da calota a valores numéricos e gráficos, para que estas informações possam ser visualizadas e interpretadas (BALLESTERO *et al.*, 2017; BRASIL; SOLLA; *et al.*, 2021b, a; CABELLA *et al.*, 2016).

Embora seja clara a importância da monitorização não invasiva da PIC e da CIC no cuidado ao paciente neurocrítico, outras condições de saúde também poderiam ser beneficiadas, principalmente àquelas em que fatores que influenciam a CIC possam estar alterados, como a pCO_2 , tensão vascular e função endotelial prejudicadas; além dos diversos sistemas, como hepático, cardiovascular, renal e respiratório (ARNOLD *et al.*, 2016; BRASIL; RENCK; *et al.*, 2021; BRASIL; TACCONE; *et al.*, 2021; CHO *et al.*, 2020; CZOSNYKA, MAREK; CITERIO, 2012; CZOSNYKA, Z. H. *et al.*, 2021; PASCHOAL JUNIOR *et al.*, 2017; RICKLI *et al.*, 2021). Brasil; *et al.*, (2021b) observaram em seu estudo que a morfologia da onda da CIC, avaliada de forma não invasiva, é correlacionada com a morfologia da onda da PIC quando

avaliada pelo seu padrão ouro para as variáveis de P2/P1 e *Time to Peak* (TTP) (r 0,72 e r 0,85 respectivamente), em indivíduos com a calota craniana intacta.

Logo, frente a todo o distúrbio hemodinâmico causado pela COVID-19 (hipoxemia severa, hipercapnia, alteração da permeabilidade vascular, comprometimento da barreira hematoencefálica e até mesmo a necessidade de suporte ventilatório, entre outros) é possível hipotetizar que exista um acometimento da CIC em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com COVID-19 que estejam intubados. Contudo, mesmo indivíduos que não passaram pela intubação e que foram infectados por COVID-19 também apresentam comprometimentos neurológicos, teriam estes indivíduos também alterações da CIC? Estes achados podem contribuir para a recomendação da monitorização da PIC e CIC de forma não invasiva na rotina clínica, subsidiando a tomada de decisão da equipe médica e multiprofissional focada em medidas neuroprotetivas e de maior resolutividade.

OBJETIVOS GERAIS

O objetivo geral do presente estudo foi caracterizar a CIC em pacientes hospitalizados por COVID-19 sob intubação orotraqueal e sem intubação orotraqueal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar se a intubação orotraqueal causa modificações na CIC em indivíduos intubados com COVID-19 quando comparados com indivíduos não intubados com COVID-19;

Avaliar se a COVID-19 causa alteração na CIC em indivíduos intubados quando comparado com indivíduos intubados por causas que não a COVID-19;

Avaliar se a COVID-19 causa alterações na CIC em indivíduos com COVID-19 não intubados quando comparado com indivíduos previamente saudáveis;

**MANUSCRITO: COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA EM PACIENTES COM
COVID-19: UM ESTUDO OBSERVACIONAL MULTICÊNTRICO.**

Autores: Ana Flávia Silveira ¹, Marcella Barreto Santos ², Nelci Zanon Collange ^{3,4}, Cintya Yukie Hayashi ^{5,6}, Gustavo Frigieri ⁶, Samantha Longhi Simões de Almeida ⁷, João Brainer Clares de Andrade ^{8,9}, Salómon Rojas ^{10,11}, Fabiano Moulin de Moraes ⁸, Viviane cordeiro Veiga¹⁰, Uri Adrian Prync Flato¹², Thiago Luiz de Russo ¹, Gisele Sampaio Silva ⁸.

¹.Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil;². Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil; ³ Médica Assistente de Neurocirurgia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil, ⁴ Departamento de Neurologia, Coordenação do CENEPE; ⁵ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, São Paulo, Brasil; ⁶ Braincare Desenvolvimento e Inovação Tecnológica S.A.; ⁷ Gerente Médico na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Samaritano/Higienópolis, São Paulo, Brasil; ⁸ Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Neurologia, São Paulo, Brasil; ⁹ Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil; ¹⁰ Unidade de Terapia Intensiva na Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brasil; ¹¹ Professor na Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ¹². Hospital Samaritano, America Serviço Médico, Unidade de Terapia Intensiva, São Paulo, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

No final de 2019 ocorreu o primeiro caso da Doença do Coronavírus de 2019 (COVID-19), causada pela Síndrome Respiratória Aguda Severa Relacionada ao Coronavírus do Tipo 2 (SARS-CoV-2) (GUO *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020). A COVID-19 logo se tornou uma pandemia, infectando até meados de janeiro de 2022 aproximadamente 330 milhões de pessoas, com 5 milhões e 500 mil mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b) O risco de mortalidade é maior nos indivíduos mais velhos e/ou com comorbidades prévias (ABDI *et al.*, 2020; BRASIL; RENCK; *et al.*, 2021; HARBUWONO *et al.*, 2021; HU *et al.*, 2020; ITO *et al.*, 2021; KAKODKAR; KAKA; BAIG, 2020; KUMAR *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2020; YANG, *et al.*, 2021). Os sintomas mais reportados são relacionados ao sistema respiratório, como dispneia e tosse seca, mas sintomas como febre e diarreia também são relatados (HAN *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2020; YANG, *et al.*, 2020). Além destes, sintomas neurológicos foram reportados em 36% de uma amostra com 214 indivíduos, sendo eles: cefaleia, vertigem, mialgia, hipoguesia/ageusia e hiposmia/anosmia (MAO *et al.*, 2020; ZAMANIAN *et al.*, 2021).

O receptor da Enzima Conversora de Angiotensina do Tipo 2 (ECA-2) é o meio de ligação, através da glicoproteína *Spike*, para internalização do vírus (CAROD-ARTAL, 2020; DONOGHUE, M. *et al.*, 2000). Estes receptores estão distribuídos, além do epitélio pulmonar, em diversas outras estruturas, como no Sistema Nervoso Central (SNC) (BAIG, 2020; BAIG *et al.*, 2020; DONOGHUE, *et al.*, 2000; VARGA *et al.*, 2020; XIA; LAZARTIGUES, 2008). Estão presentes também em estruturas como o bulbo olfatório e outras regiões de controle cardiovascular no SNC, as quais são responsáveis pela regulação da pressão sanguínea e homeostase corporal (OHTSUKI *et al.*, 2010; VARGA *et al.*, 2020). Assim sendo, o vírus pode causar uma série de complicações neurológicas, com mecanismos fisiopatológicos por vias diretas (encefalites, destruição da barreira hematoencefálica e edema cerebral) ou indiretas (estresse por hipóxia, tempestade de citocinas e alteração da função endotelial) (BOHMWALD *et al.*, 2018; CHEN, C. *et al.*, 2020; DEANA *et al.*, 2021; DIVANI *et al.*, 2020; DONNELLY *et al.*, 2016; DUBÉ *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2020; TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020; WANG, FAN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020).

Em 2021, foi realizado um estudo avaliando a Hemodinâmica Cerebrovascular (HCV), através da avaliação da velocidade do Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) e a Reatividade Vasomotora (RVM) pelo método de índice de apneia (do inglês *Breathing-Holding Index* BHI) em pacientes com COVID-19 não intubados. Os autores deste estudo encontraram que, quando comparados com indivíduos saudáveis, a velocidade do FSC estava aumentada, enquanto que

a RVM estava diminuída no grupo COVID-19 (SONKAYA; ÖZTÜRK; KARADAŞ, 2021). Essa RVM é uma medida que, segundo Aaslid, (2006) e Newell; Aaslid, (1992) permite avaliar a capacidade de autorregulação cerebral, o que parece estar prejudicada na população com COVID-19. Um estudo piloto, conduzido por Brasil; *et al.*, (2021) mostrou que pacientes com COVID-19, intubados, possuem alteração da Complacência Intracraniana (CIC) e uma HCV também alterada, dados esses que podem predizer cerca de 80% das mortes, quando combinados. Esses últimos autores avaliaram a CIC através das variações da Pressão Intracraniana (PIC) na calota craniana. Entretanto, por apresentarem objetivos preditivos, este estudo não apresentou grupo controle e os pacientes foram recrutados de um único centro. Desta forma, mais estudos são necessários para a caracterização da CIC em pacientes com COVID-19, tanto intubados quanto não intubados.

Diante da necessidade de entender a fisiopatologia da COVID-19, a avaliação da CIC deve contribuir para a implementação de terapias mais eficazes para a proteção do SNC. Logo, o objetivo do presente estudo é caracterizar a CIC em pacientes com COVID-19 sob Intubação Orotraqueal (IOT) ou não, e também comparar com pacientes intubados por outras causas que não COVID-19 e a sujeitos saudáveis. As principais hipóteses são que aqueles indivíduos com COVID-19 VMI apresentarão maior prejuízo da CIC quando comparados aos outros grupos, e que aqueles com COVID-19, mas sem ventilação invasiva, também apresentarão uma CIC comprometida quando comparados com o grupo saudável.

2. METODOLOGIA

A metodologia do presente estudo está subdividida em: desenho do estudo, recrutamento dos voluntários e aspectos éticos, monitorização e análise da CIC, coleta de dados (grupos hospitalizados e control saudável) e análise estatística.

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo, observacional e multicêntrico que ocorreu na cidade de São Paulo/SP, Brasil (nos hospitais: Hospital São Paulo [Universidade Federal de São Paulo], Hospital Samaritano/Higienópolis e Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo [BP]) e na cidade de São Carlos/SP, Brasil, no departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). O presente estudo é um recorte de um estudo longitudinal de 7 dias consecutivos. Este estudo seguiu as recomendações da STROBE (STROBE STATEMENT, 2007; VON ELM *et al.*, 2007) e seu protocolo foi previamente publicado no *Clinical Trials* sob o parecer 31589920.7.1001.5505.

2.2 RECRUTAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS E ASPECTOS ÉTICOS

A coleta ocorreu de junho de 2020 a setembro de 2021, sendo incluídos, por amostra de conveniência, indivíduos de ambos os sexos, ≥ 18 anos de idade, sem doença neurológica aguda e sem lesões na região parietal da calota craniana (devido à necessidade de colocação do sensor). Os pacientes com COVID-19 foram recrutados entre junho a outubro de 2020 e os controles saudáveis entre setembro de 2020 a outubro de 2021.

Os indivíduos hospitalizados foram divididos em três grupos: 1) COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva (COVID-19 VMI); 2) grupo COVID-19 não VMI; 3) grupo controle VMI. Como critérios adicionais para inclusão dos grupos sob VMI (COVID-19 ou controle) considerou-se o tempo de até 72h entre a admissão hospitalar e a admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI); já para os pacientes não VMI COVID-19, que foram internados em enfermaria, considerou-se o tempo de 72h entre a admissão hospitalar e a inclusão no estudo. Todos os indivíduos com COVID-19 tiveram o diagnóstico confirmado por RT-PCR (do inglês *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). O tempo entre o início dos sintomas e a inclusão no estudo deveria ser <15 dias.

Um quarto grupo (controle saudável) foi pareado aos indivíduos COVID-19 não VMI para fins de comparação. Nele os indivíduos saudáveis não poderiam apresentar quaisquer

sintomas de COVID-19 nos últimos 15 dias e não poderiam apresentar qualquer tipo de comorbidade.

Os grupos COVID-19 (tanto em ventilação invasiva quanto não) foram coletados entre junho a outubro de 2020, já os grupos não COVID-19 foram coletados entre julho de 2020 a setembro de 2021, em decorrência das ondas de infecção.

Todos os grupos tiveram acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e só foram incluídos após a assinatura do mesmo. Para a inclusão dos indivíduos sob VMI, uma ligação foi realizada pelo pesquisador para o familiar responsável, na qual todo o protocolo foi explicado e a solicitação autorizada. O estudo seguiu a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das Universidades Federais de São Paulo e São Carlos sob os protocolos 31589920.7.1001.5505 e 32338920.5.0000.5504, respectivamente.

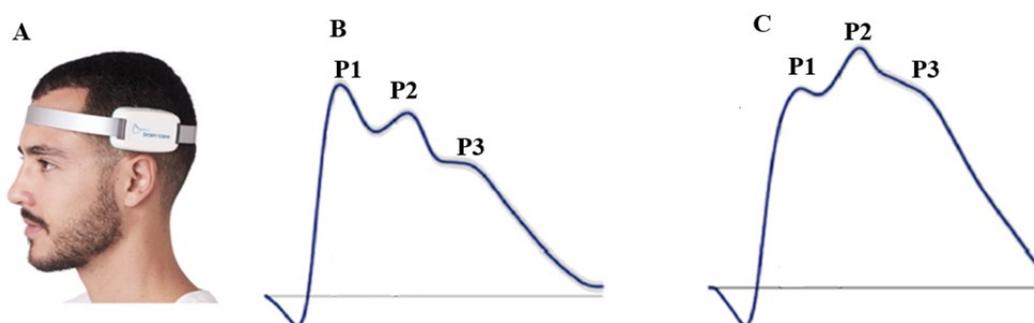
2.3 MONITORIZAÇÃO E ANÁLISE DA CIC

A monitorização da CIC foi realizada pelo equipamento da *Brain4Care* de forma não invasiva e seu sensor pode ser posicionado na região temporoparietal (entre os pontos C5-6 das coordenadas do eletroencefalograma), como representado na Figura 2A. Uma *headband* foi utilizada para manter o sensor no local correto. A pressão usada para o posicionamento foi aquela necessária para garantir a fixação do sensor à cabeça e visualmente pela observação da forma de onda em monitor portátil. O sensor da *Brain4Care* foi conectado a um *smartphone* ou *tablet* com seu aplicativo instalado, utilizando conexão *bluetooth*. Esse aplicativo permitia a monitorização em tempo real. Todas as monitorizações foram coletadas por pesquisadores previamente treinados.

A análise dos dados da forma de onda da PIC foi realizada pelo software *Brain4Care Analytics System* (ANDRADE *et al.*, 2021). O *software* obtém uma média da onda de pulso da PIC em relação ao intervalo de tempo de interesse, utilizando um nível de significância de 95%. Este sensor analisa a morfologia da PIC de forma automática e em tempo real, utilizando um modelo matemático que mede a relação de picos de pulso, que são três: Pico 1 (P1) a repercussão que ocorre devido à pressão sistólica sendo transmitida; Pico 2 (P2) a onda de distribuição relacionada à CIC e Pico 3 (P3), conhecida como onda dicrótica, relacionada ao fechamento da válvula aórtica durante a diástole (GOMES *et al.*, 2021). Pela morfologia da onda da PIC é possível a derivação de duas importantes variáveis: a relação entre P2 e P1 (P2/P1) e a latência para determinação de P1 (*Time To Peak*, TTP). Em condições fisiológicas espera-se uma morfologia de onda onde $P1 > P2 > P3$ (Figura 2b). Já em contextos de alteração

da CIC é esperado um aumento da relação $P2/P1$ como exemplificado na Figura 2c. A análise é realizada minuto a minuto, comparada com valores previamente descritos (BRASIL; *et al.*, 2021a). O monitor, ainda, calcula o número de pulsos úteis, o que é utilizado para o cálculo da frequência cardíaca enquanto a PIC é monitorada. Tais pulsos úteis são considerados como a quantidade de pulsos passíveis de reconhecimento por um algoritmo pré-determinado, baseado no pulso da pressão arterial periférica. Desta forma, ocorre uma estratificação do sinal, mantendo os ruídos fora da interpretação dos dados (BRASIL; *et al.*, 2021a).

Figura 2 - Posicionamento do sensor para avaliação de CIC e demonstração dessa em situações fisiológicas e patológicas.



Fonte: Imagem cedida pela BrainCare Desenvolvimento e Inovação Tecnológica S.A.A: Posição do sensor não invasivo para monitorização da PIC na região temporoparietal. B: Demonstração da CIC em condições fisiológicas $P1 > P2$; C: Demonstração da CIC em condições patológicas $P2 > P1$.

A transformada de Hilbert foi utilizada para identificar cada componente pulsátil em cada pulso, a fim de eliminar possíveis artefatos. Uma segunda estratificação foi realizada para separar aqueles pulsos com valores de $P2/P1$ abaixo de 0,5 ou acima de 1,8 e TTP abaixo de 0 ou acima de 0,5; seguindo outras metodologias já propostas com esse sensor e suas análises (BOLLELA *et al.*, 2017; BRASIL; *et al.*, 2021a; BRASIL; *et al.*, 2021; CABELLA *et al.*, 2016; MASCARENHAS *et al.*, 2012; VILELA *et al.*, 2016). Feito isto, os pulsos foram alinhados através de uma correlação linear entre cada um desses pulsos e suas médias. Esse processo foi repetido até que nenhum outro pulso houvesse grandes diferenças daquela média. Ao fim, a média dos pulsos foi calculada utilizando os pulsos válidos e alinhados e seus correspondentes Intervalos de Confiança (IC) foram calculados através de uma medida de reamostragem com dados não paramétricos com 1000 replicações, considerando um IC de 95% e ($\alpha = 0,05$). As variáveis de $P2/P1$ e TTP foram consideradas como desfecho principal da CIC.

2.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados está subdivida em grupos hospitalizados e controle saudável.

2.4.1 Grupos hospitalizados

Informações demográficas (idade, sexo, dia de admissão hospitalar, comorbidades prévias), antropométricas (peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corporal [IMC]), clínicas durante admissão hospitalar (tipo de sintomas de COVID-19, duração dos sintomas, Frequência Cardíaca [FC], Frequência Respiratória [FR], Saturação de Oxigênio [SpO₂], uso ou não de suporte ventilatório, Pressão Arterial Sistólica [PAS] e Diastólica [PAD], raio-x de tórax, gasometria arterial e exames laboratoriais) foram obtidas nos prontuários médicos dos pacientes. Todas as informações sobre estado de saúde prévio foram colhidas pelos profissionais que atenderam aqueles pacientes em anamnese. O IMC foi usado para classificação entre os parâmetros, já estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de valores ideais de peso (IMC entre 18 e 25), acima do peso (IMC > 24) e obesidade (IMC > 29) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

A monitorização ocorreu em até 72h da admissão hospitalar ou na UTI de acordo com a descrição prévia dos grupos, o tempo de monitorização foi entre 20 a 60 minutos. Sinais vitais foram monitorados durante a avaliação. Eventuais movimentações ou procedimentos mecânicos, como aspiração, foram anotados pelo avaliador e os sinais foram excluídos durante a análise. No 15º dia após a inclusão no estudo, o desfecho clínico dos participantes foi avaliado pela escala Modificada de Rankin (mRS) (CINCURA *et al.*, 2009; QUINN *et al.*, 2009; WILSON *et al.*, 2002).

A mRS foi aplicada por uma pesquisadora certificado pela *Global Stroke Alliance*. Os hospitalizados foram avaliados de forma presencial e aqueles que receberam alta por chamada telefônica. Perguntas sobre se eles conseguiram realizar suas atividades de vida diária, como andar, retornar ao trabalho, tomar banho, e se necessitavam da ajuda de mais alguém foram feitas. Um score >2 ou morte dentro de 15 dias os classificavam em desfecho desfavorável (HUANGFU *et al.*, 2020).

2.4.2 Controle saudável

O grupo controle, ao chegar no local para avaliação foi mantido em uma sala com temperatura e umidade controlados e em posição supina por cerca de 20 minutos, a fim de

estabilizar suas condições cardiovasculares. Neste grupo a monitorização ocorreu uma única vez com um tempo em torno de 30 minutos. Previamente às avaliações, os voluntários foram orientados a não realizarem exercícios físicos moderados ou vigorosos em pelo menos 48h prévias aos testes, não ingerir nenhum tipo de bebida estimulante e nem alcoólica por pelo menos 12h antes da avaliação.

A fim de evitar efeitos do ciclo circadiano todos os testes foram realizados no período da manhã e as mulheres deveriam estar nos primeiros setes dias do período menstrual (evitando assim grandes efeitos hormonais). Exames de sangue e de capacidade funcional foram realizados em um laboratório especializado daquela universidade por uma equipe treinada. Os dados sociodemográficos, antropométricos e de comorbidades prévias foram obtidos através de uma entrevista com os participantes.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados referentes à monitorização morfologia da onda da CIC foram calculados pelo *software* da B4C, *Analytics System*, sendo que dados não paramétricos foram usados para calcular a inferência estatística sobre seus pulsos. A relação P2/P1 e TTP foram obtidas a partir de uma média considerando todos os pulsos úteis por minuto, interferências externas foram definidas como valores $<0,5$ ou $>1,8$ para P2/P1 e <0 ou $>0,5$ para TTP.

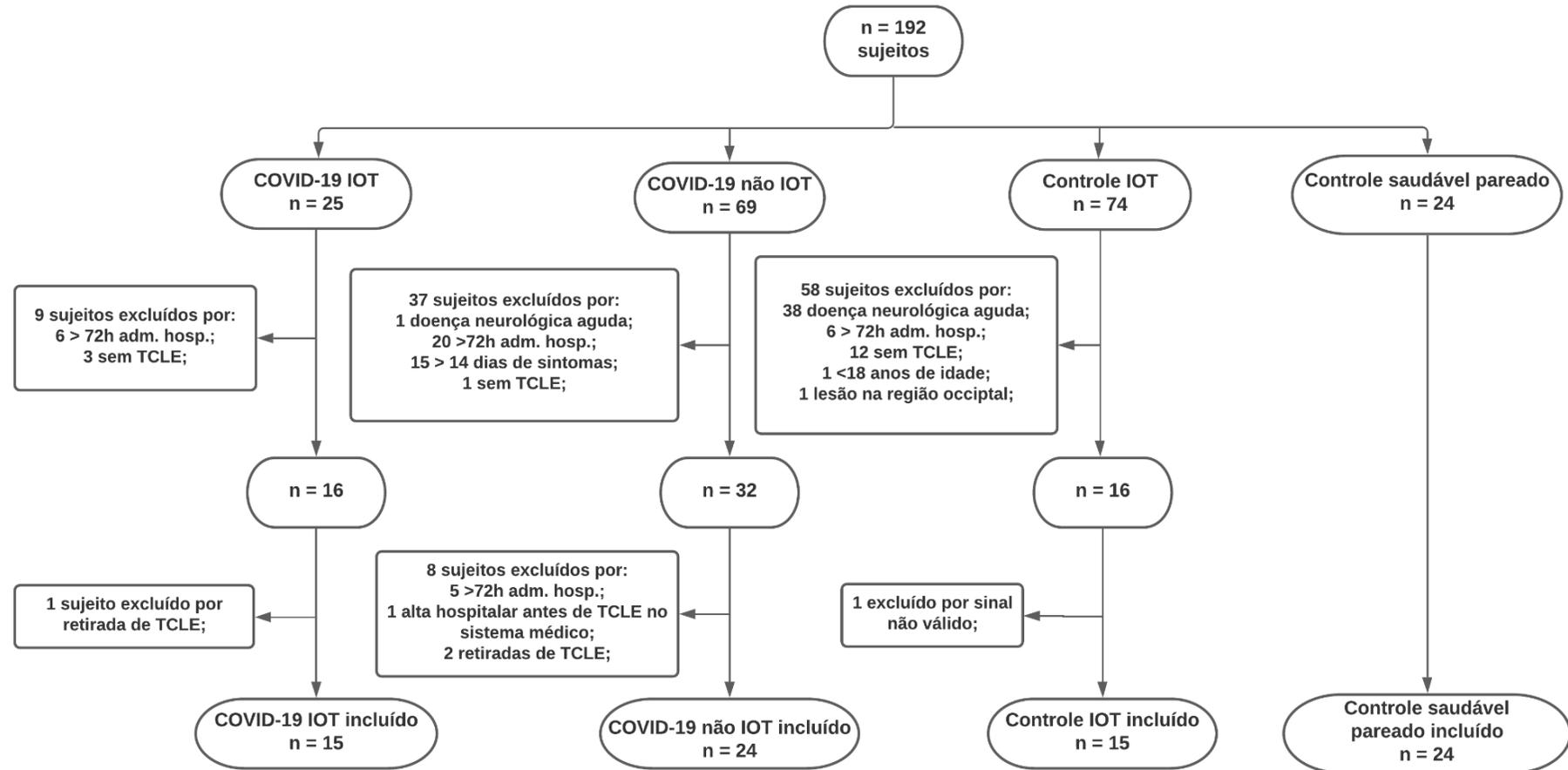
Variáveis contínuas foram apresentadas como média (\pm) ou mediana (25,75), de acordo com suas distribuições, já as categóricas ou nominais em %. Um teste T de amostras independentes foi utilizado para a comparação entre os indivíduos quanto o sexo, Mann-Whitney para a comparação de idade e IMC. As comparações entre os grupos COVID-19 VMI e COVID-19 não VMI, COVID-19 VMI e controle VMI, COVID-19 não VMI e controle saudável foram realizadas pelo teste T de amostras independentes.

Para todas as análises um alfa de 5% foi considerado estatisticamente significativo ($p < 0,05$). O programa Pacote Estatístico Ciências Sociais Estatísticas (do inglês *Statistical Package Social Sciences* - SPSS) versão 20 foi utilizado para avaliações das variáveis descritivas e suas comparações. Já o programa de análise pelo *software* R versão 4.0.5 (2021) foi utilizado para a comparação de P2/P1 e TTP entre seus respectivos grupos.

3. RESULTADOS

Inicialmente 192 pessoas potencialmente elegíveis foram triadas, sendo incluídos no estudo, ao final, 78 voluntários. Eles foram distribuídos em 4 grupos, como demonstrado no fluxograma (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma do estudo.



Fonte: elaborada pelos autores; Abreviações: COVID-19 VMI = Grupo COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva; COVID-19 não VMI = Grupo COVID-19 sem Ventilação Mecânica Invasiva; Controle VMI = Grupo controle sob Ventilação Mecânica Invasiva; Adm. hosp. = Admissão hospitalar; TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os grupos foram compostos majoritariamente por homens, sendo o grupo COVID-19 VMI significativamente mais velho que o grupo COVID-19 não VMI (Tabela 1). Nos grupos hospitalizados foram reportados em seus prontuários comorbidades prévias, sendo as mais comuns HAS, DM2, obesidade, ser fumante e Doença Renal Crônica (DRC). Outras comorbidades dos grupos COVID-19 VMI, COVID-19 não VMI e controle VMI foram descritas como histórico de câncer (13%, 8% e 7%), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (13%, 0% e 13%), histórico de transplante (13%, 8% e 0%), infarto agudo do miocárdio (7%, 4% e 0%), asma (7%, 8% e 7%), doenças neurológicas prévias (7%, 4% e 7%) e ex-fumantes (0%, 4% e 7%), respectivamente.

Tabela 1 - Caracterização dos voluntários nos grupos experimentais.

| | COVID-19 VMI n = 15 | COVID-19 não VMI n = 24 | Controle VMI n = 15 | Controle Saudável n = 24 |
|------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Sexo (Homem) - % | 60 | 67 | 60 | 67 |
| Idade - mediana (IQ) anos | 66 (53, 72) * | 52 (45, 65) * | 55 (42, 70) | 45 (43,55) |
| IMC - mediana (IQ) | 26 (24, 28) | 31 (27,32) ⁺ | 25 (23,27) | 24 (22,26) ⁺ |
| Classificação IMC - % | | | | |
| Baixo peso | 7 | 0 | 7 | 0 |
| Peso ideal | 20 | 13 | 40 | 58 |
| Sobrepeso | 53 | 33 | 47 | 42 |
| Obesidade | 21 | 54 | 0 | 0 |
| Valores ausentes | 0 | 0 | 7 | 0 |
| Comorbidades prévias- % | | | | |
| HAS | 60 | 42 | 20 | 0 |
| DM2 | 60 | 33 | 20 | 0 |
| Obesidade | 21 | 54 | 0 | 0 |
| Fumantes | 27 | 17 | 40 | 0 |
| DRC | 20 | 21 | 13 | 0 |

Continua na próxima página

| | | | | |
|--------|----|----|----|---|
| Outras | 60 | 28 | 41 | 0 |
|--------|----|----|----|---|

Fonte: elaborada pelos autores; Abreviações: COVID-19 VMI = Grupo COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva; COVID-19 não VMI= Grupo COVID-19 sem Ventilação Mecânica Invasiva; Controle VMI = Grupo controle sob Ventilação Mecânica Invasiva; IQ = Intervalo Interquartil; IMC= Índice de Massa Corporal, DM2 = Diabetes *Mellitus* do Tipo 2, HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica, DRC = Doença Renal Crônica. *Diferença significativa para a variável idade entre os grupos COVID-19 VMI e COVID-19 não VMI (teste Mann-Whitney valor de $p=0,036$); + Diferença significativa para a variável IMC entre os grupos COVID-19 não VMI e controle saudável (teste de Mann-Whitney com $p < 0.001$).

O tempo de sintomatologia de COVID-19 foi relatado pelos voluntários ou seus familiares na admissão hospitalar e somada até o momento de inclusão no estudo (tabela 2). Sintomas como confusão mental (7%) e vertigem (7%) foram reportados apenas no grupo COVID-19 VMI, ao passo que, alteração do nível de consciência e fadiga foram relatados em ambos os grupos COVID-19. Do grupo COVID-19 VMI 14% apresentaram alguma alteração do nível de consciência reportado no prontuário médico, já do grupo COVID-19 não VMI, 4% o apresentou. Em relação a fadiga, do grupo COVID-19 VMI 7% comunicaram tal sintoma, contra 21% do outro grupo (tabela 2).

Tabela 2 - Dados referentes a sintomatologia e de admissão hospitalar dos grupos COVID-19

| | COVID-19 VMI n = 15 | COVID-19 não VMI n = 24 |
|--|------------------------|----------------------------|
| Tempo de sintomas até inclusão no estudo - média (DP) (dias) | 10 ± 3 | 8 ± 3 |
| COVID-19 Sintomas - % | | |
| Assintomático | 7 | 4 |
| Sintomas neurológicos | 20 | 4 |
| Sintomas não neurológicos | 33 | 17 |
| Sintomas neurológicos e não neurológicos | 40 | 75 |
| COVID-19 sintomas neurológicos - % | | |
| Mialgia | 20 | 33 |
| Fraqueza muscular | 20 | 33 |
| Cefaleia | 20 | 29 |
| Disgeusia/ ageusia | 7 | 50 |
| Anosmia | 7 | 42 |
| Outros | 35 | 25 |
| COVID-19 sintomas não neurológicos - % | | |
| Tosse seca | 47 | 46 |
| Febre | 40 | 54 |
| Dispneia | 33 | 59 |
| Gastrointestinal | 30 | 17 |
| Raio-x na admissão hospitalar - % | | |
| Vidro fosco | 80 | 92 |
| Consolidação | 53 | 71 |
| Derrame pleural | 7 | 4 |

Fonte: elaborada pelos autores; Abreviações: COVID-19 VMI = Grupo COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva; COVID-19 não VMI= Grupo COVID-19 sem Ventilação Mecânica Invasiva; DP = Desvio Padrão.

Quanto ao suporte ventilatório durante a avaliação, o grupo COVID-19 não VMI possuía grande parte em respiração espontânea, porém com suporte de oxigênio de baixo fluxo. Uma pequena parcela utilizou o suporte de ventilação mecânica não invasiva em algum momento nas 24h que antecederam a monitorização da morfologia da CIC (Tabela 3). Os exames laboratoriais das pessoas incluídas no estudo também podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados clínicos e laboratoriais do primeiro dia de monitorização.

| | COVID-19 VMI n = 15 | COVID-19 não VMI n = 24 | Controle VMI n = 15 |
|--|------------------------|----------------------------|------------------------|
| Suporte ventilatório | | | |
| RE em AA - % | 0 | 25 | 0 |
| Oxigenoterapia de baixo fluxo - % | 0 | 63 | 0 |
| Oxigenoterapia de alto fluxo - % | 0 | 13 | 0 |
| VNI nas últimas 24h - % | 0 | 13 | 0 |
| Intervalo de tempo entre IOT e a inclusão no estudo - mediana (IQ) | 24 (24; 48) | - | 48 (24; 48) |
| Sinais vitais | | | |
| PAS mmHg – mediana (IQ) | 125 ± 21 | 121 ± 21 | 125 ± 49 |
| PAD mmHg – mediana (IQ) | 61 (54; 70) | 73 (65; 90) | 60 (50; 72) |
| FC bpm - média (DP) | 89 ± 27 | 80 ± 13 | 89 ± 22 |
| FR rpm- mediana (IQ) | 26 (24; 28) | 28 (24; 32) | 22 (20; 25) |
| SpO ₂ %- mediana (IQ) | 96 (94; 97) | 94 (93; 96) | 97 (93; 98) |
| Gasometria arterial | | | |
| pH - mediana (IQ) | 7,32 (7,22; 7,35) | 7.42 (7.41; 7.45) | 7,32 (7,27; 7,41) |
| PaO ₂ mmHg - média (DP) | 100 ± 34 | 67 ± 19 | 95 ± 31 |
| PaCO ₂ mmHg- média (DP) | 47 ± 10 | 34 ± 3 | 44 ± 8 |

Continua na próxima página

| | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| HCO ₃ mEq/L - média (DP) | 23 ± 5 | 23 ± 4 | 23 ± 3 |
| SaO ₂ %- mediana (IQ) | 95 (94; 98) | 93 (21; 26) | 96 (93; 99) |
| Exames laboratoriais | | | |
| Glicose capilar - mediana (IQ) | 175 (145; 199) | 156 (93; 203) | 130 (93; 166) |
| Hemoglobina - média (DP) | 13 ± 2 | 14 ± 2 | 12 ± 2 |
| Plaquetopenia - média (DP) | 163,000 ± 90,000 | 197.000 ± 95.000 | 70,000 ± 133,000 |
| Leucometria - mediana (IQ) | 11,000 (11,000; 17000) | 8.000 (5.000; 11.000) | 16,000 (11,000; 29,000) |
| Ureia - mediana (IQ) | 67 (49; 83) | 47 (38; 87) | 100 (35; 157) |
| Creatina - mediana (IQ) | 2 (1; 3) | 0.8 (0.8; 1.6) | 1 (0,79; 3) |
| Proteína C Reativa - mediana (IQ) | 185 (27; 349) | 20 (10; 182) | 421 (421; 421) |
| Sódio - média (DP) | 135 ± 9 | 138 ± 4 | 141 ± 7 |
| Potássio - mediana (IQ) | 5 (4,5; 5) | 4 (4; 5) | 4 (4; 5) |

Fonte: elaborada pelos autores; Abreviação: COVID-19 VMI = Grupo COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva; COVID-19 não VMI= Grupo COVID-19 sem Ventilação Mecânica Invasiva; Controle VMI = Grupo controle sob Ventilação Mecânica Invasiva; VNI = Ventilação Mecânica Não Invasiva; mmHg = Milímetros de Mercúrio; bpm = Batimento Por Minuto; rpm = Respiração Por Minuto; mEq/L = Miliequivalentes por litro; IQ = Intervalo Interquartil; DP = Desvio Padrão; RE em AA = Respiração Espontânea em Ar Ambiente; PAS= Pressão Arterial Diastólica, PAD= Pressão Arterial Diastólica, FC= Frequência Cardíaca, FR= Frequência Respiratória, SpO₂ = Saturação de Oxigênio, pH = Potencial hidrogeniônico, PaO₂ = Pressão Parcial de Oxigênio, pCO₂ = Pressão Parcial de Dióxido de Carbono, HCO₃ = Bicarbonato; - não avaliado.

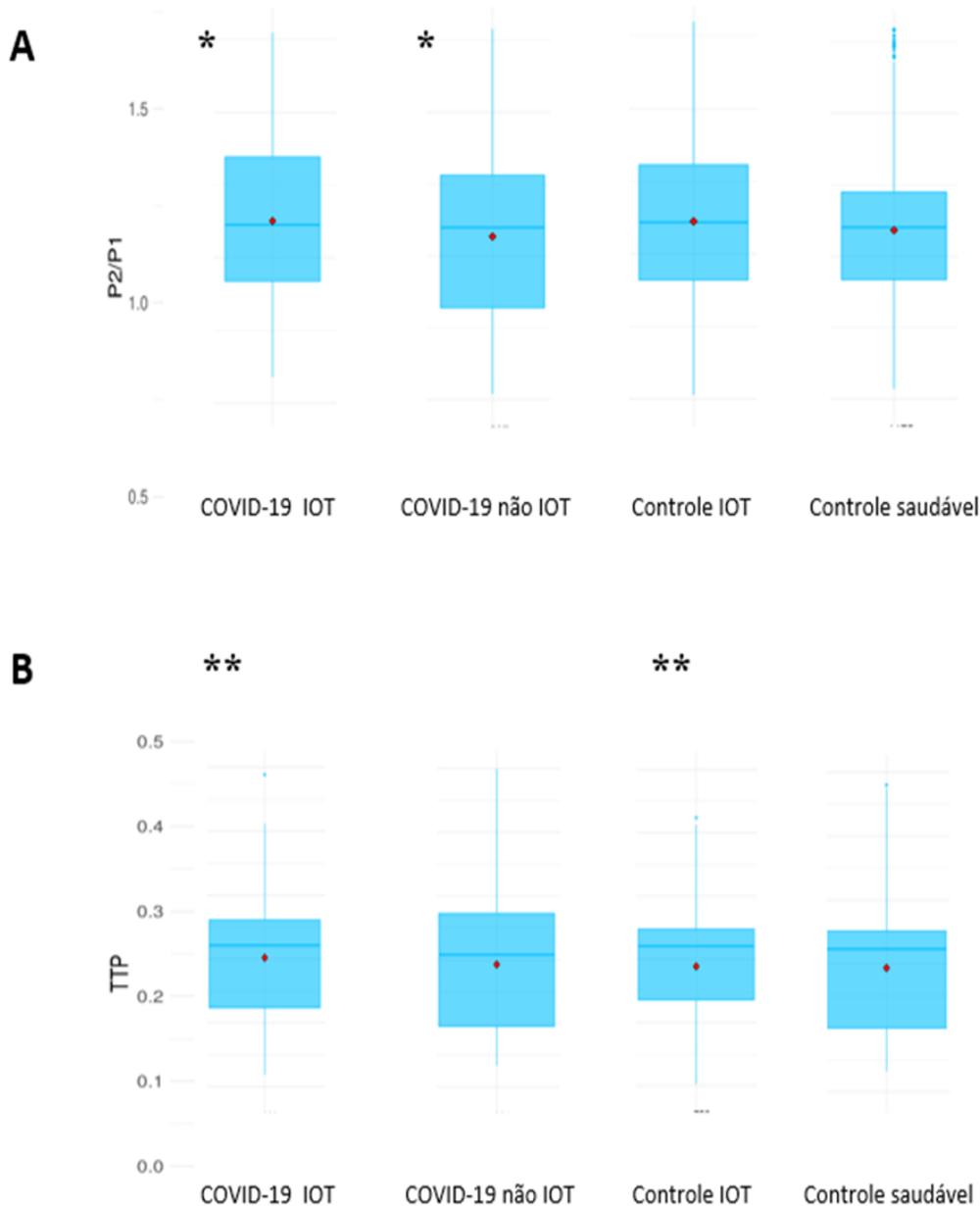
As variáveis da morfologia da CIC, P2/P1 e TTP, mostraram que o grupo COVID-19 VMI obteve uma média significativamente maior na relação P2/P1 ao grupo COVI-19 sem ventilação invasiva (figura 4, p<0,001) enquanto que não houve mudança para o TTP (p=0.056; Fig.4).

Por outro lado, quando COVID-19 VMI foi comparado ao controle VMI não foi observado diferença significativa entre os grupos (p = 0,321, figura 4) para a relação P2/P1,

mas sim um aumento no TTP do grupo COVID-19 VMI em relação controle VMI ($p < 0,001$, Fig. 4).

Em relação às comparações entre os grupos COVID-19 não VMI e controle saudável não foram observadas diferenças entre os grupos para as variáveis P2/P1 ($p = 0,09$) ou TTP ($p = 0,779$) (Figura 4).

Figura 4 - Representação de P2/P1 e TTP de todos os grupos.

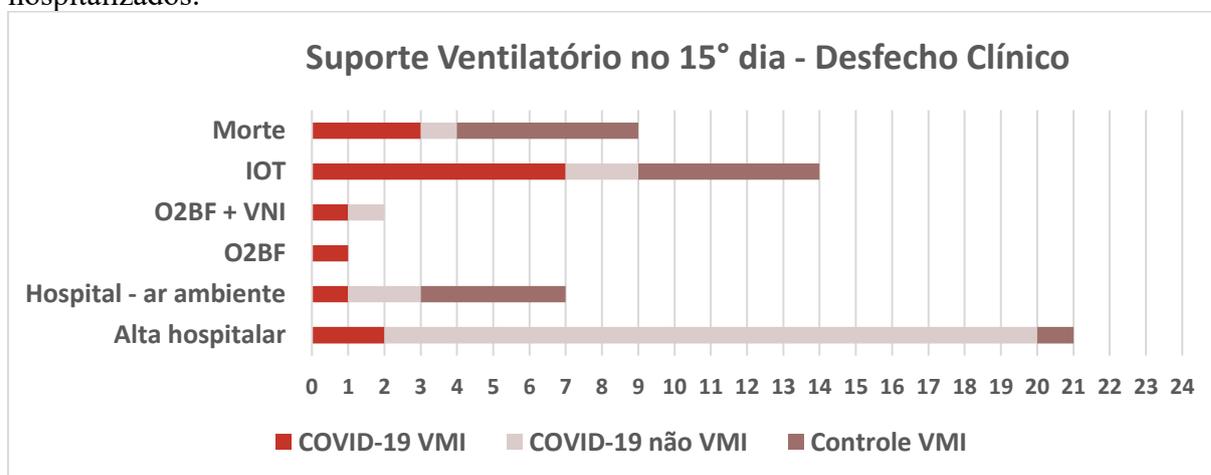


Fonte: elaborada pelos autores; Representado em *box-plot* a média dos pulsos de P2/P1 e TTP dos quatro grupos: A: avaliação de P2/P1. * Diferença significativa entre os grupos COVID-19 VMI e COVID-19 não VMI ($p < 0,001$) pelo teste-T de amostras independentes; B: avaliação do TTP: ** diferença significativa entre os grupos COVID-19 VMI e controle VMI ($p < 0,001$) pelo teste-T de amostras independentes; COVID-19 VMI = Grupo COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva; COVID-19 não VMI = Grupo COVID-19 sem Ventilação Mecânica Invasiva; Controle VMI = Grupo controle sob Ventilação Mecânica Invasiva.

Para a compreensão da evolução clínica das pessoas monitoradas, desfechos no 15º dia foram identificados como morte, manutenção do suporte respiratório invasivo, oxigenoterapia de baixo fluxo, ventilação mecânica não invasiva, respiração espontânea em ar ambiente e alta hospitalar dos indivíduos. A figura 5 sintetiza estes achados. É possível observar que os grupos COVID-19 VMI e controle VMI tiveram como desfecho clínico a manutenção da VMI (47% e 33%, respectivamente) ou a morte (20 e 33%, respectivamente), enquanto que o grupo COVID-19 não VMI teve grande parte dos seus participantes em alta hospitalar (75%).

Os participantes hospitalizados tiveram seus desfechos categorizados em favoráveis e desfavoráveis pela mRS e pelo desfecho óbito. Os grupos intubados possuíram a maior parte como desfecho desfavorável (mRS > 2 ou óbito), sendo COVID-19 VMI = 87% e o controle VMI = 80%. O grupo COVID-19 não VMI, por outro lado, teve 46% de desfecho favorável (tabela 4); no entanto, 8 indivíduos foram classificados como dados omissos visto que não foi possível estabelecer contato para a avaliação da mRS, pois estavam entre os participantes que receberam alta hospitalar entre o dia de inclusão no estudo e o 15º dia após.

Figura 5 - Evolução clínica entre o dia da avaliação até o 15º dia pós-avaliação dos grupos hospitalizados.



Fonte: elaborada pelos autores; Representado em gráfico de barras o número (n) dos participantes hospitalizados em seus desfechos clínicos entre o dia de monitorização e o 15º dia após; COVID-19 VMI = Grupo COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva, COVID-19 não VMI = Grupo COVID-19 sem Ventilação Mecânica Invasiva; Controle VMI = Grupo controle sob Ventilação Mecânica Invasiva; O₂BF = Oxigenoterapia de Baixo Fluxo; VNI = Ventilação Mecânica Não Invasiva.

Tabela 4 - Escala Modificada de Rankin no 15º dia após avaliação em porcentagem.

| | COVID-19 VMI n = 15 | COVID-19 não VMI n = 24 | Controle VMI n = 15 |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
| Desfecho favorável (0-2) | 13 | 46 | 20 |
| Desfecho desfavorável (3-5 ou óbito) | 87 | 21 | 80 |
| Dados omissos | 0 | 33 | 0 |

Fonte: elaborada pelos autores; Todos os dados estão representados em %; COVID-19 VMI = Grupo COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva; COVID-19 não VMI= Grupo COVID-19 sem Ventilação Mecânica Invasiva; Controle VMI = Grupo controle sob Ventilação Mecânica Invasiva.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que pacientes com COVID-19 sob Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) podem apresentar maiores valores de P2/P1 comparado a pessoas com COVID-19 sem ventilação mecânica invasiva. Além disso, aqueles possuem maiores valores de TTP que pessoas sob ventilação mecânica invasiva, mas sem COVID-19. Por fim, pessoas com COVID-19 sem necessidade de suporte invasivo possuem valores de P2/P1 e TTP similares a pessoas controle saudáveis. Juntos estes dados sugerem que o suporte respiratório invasivo na população com COVID-19 estudada pode causar alterações da complacência intracraniana.

Existem poucos estudos publicados sobre essa nova tecnologia de monitoramento no contexto da COVID-19. Brasil e colaboradores., (2021) avaliaram a forma da onda da CIC e outros parâmetros da hemodinâmica cerebral em pacientes obesos e não obesos que estavam infectados pelo SARS-COV-2 e em intubação há 72 horas. Neste trabalho, os autores demonstraram que a CIC e HCV estão mais alteradas em indivíduos obesos do que aqueles não obesos. Um outro estudo (BRASIL; *et al.*, 2021) mostrou que a relação P2/P1 estava alterada em 66% dos indivíduos infectados e intubados e que a combinação entre a mensuração da relação P2/P1 com a HCV, medida por ultrassom Doppler, é capaz de prever em 85% a morte em pacientes graves. As variáveis utilizadas para a avaliação da HCV foram a velocidade da artéria cerebral média, o índice de pulsatilidade (velocidade do pulso sistólico – diastólico) / velocidade média do fluxo) e pressão de perfusão cerebral.

O presente estudo corrobora os achados destes estudos prévios (BRASIL; *et al.*, 2021; BRASIL; *et al.*, 2021) e avança no conhecimento a partir da comparação com controles intubados e também COVID-19 não intubados. A alteração da forma da onda da CIC pode ser explicada pelo neurotropismo do vírus, através da via hematogênica, pela alteração da barreira hematoencefálica, via transporte axonal anterógrado ou retrógrado e/ou em decorrência do alto processo inflamatório que acomete essa população. Isso porque todas essas vias podem acometer os fatores que mantêm a homeostase cerebral, sendo eles o FSC, a complacência vascular, os níveis de dióxido de carbono no sangue e a função endotelial (CZOSNYKA, MAREK; CITERIO, 2012; CZOSNYKA, *et al.*, 2021). Nosso estudo não avaliou nenhum exame de imagem cerebral, não podendo afirmar com precisão sobre possíveis acometimentos nesse tecido, porém, já foi reportado na literatura achados compatíveis com edema cerebral em indivíduos que evoluíram para óbito em decorrência da COVID-19, assim como a presença do coronavírus no LCR (XU *et al.*, 2020).

O TTP, ou seja, a latência para que o maior pico pressórico (P1) ou de repercussão vascular (P2) seja detectado, foi maior no grupo COVID-19 VMI comparado a indivíduos

intubados, mas sem COVID-19. Tais achados podem ser explicados pelo possível aumento de estresse oxidativo em pessoas com COVID-19 e também à disfunção endotelial, que juntos poderiam alterar a complacência dos vasos sanguíneos, tornando-os menos flexíveis. Além do mais, a coagulopatia que se instala nestes indivíduos poderia, em parte, modificar a viscosidade sanguínea, mudando a velocidade de condução dentro dos vasos (MENDES-PINTO; RODRIGUES-MACHADO, 2019; MONAHAN-EARLEY; DVORAK; AIRD, 2013; SAEED; MANCIA, 2021; SCHNAUBELT *et al.*, 2021). Já foram descritos inúmeros casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em indivíduos com COVID-19, corroborando as hipóteses aqui levantadas (CRIPPA *et al.*, 2020; DIVANI *et al.*, 2020). Ainda é necessário destacar que a alta proporção de pessoas com DM e HAS no grupo COVID-19 VMI poderia refletir em uma maior rigidez arterial, modificando a velocidade de onda de pulso (AJAZ *et al.*, 2021; LEUNG; VANHOUTTE, 2017; TESAURO; CARDILLO, 2011). Estudos futuros deveriam avaliar vias inflamatórias, da disfunção endotelial, da coagulação e da rigidez arterial na COVID-19 para confirmar essas hipóteses.

Em relação aos possíveis efeitos da ventilação mecânica invasiva sobre a PIC, uma revisão narrativa da literatura (CHEN, S. *et al.*, 2019) identificou em 11 estudos que o uso da Pressão Expiratória Final Positiva (do inglês *Pressure Expiratory Ending Positive* - PEEP) estava associado ao aumento da pressão intracraniana. Borsellino *et al.*, (2016) realizou uma revisão sistemática sobre a influência da VMI na PIC, concluindo que a PEEP pode levar à uma redução do FSC. Esses artigos respaldam nossos achados, indicando uma possível influência da VMI sobre a PIC e conseqüentemente na CIC. Entretanto, os estudos citados avaliaram indivíduos com doenças neurológicas, diferindo da amostra aqui apresentada.

Interessante observar que pessoas com COVID-19 não intubadas apresentam valores de P2/P1 e TTP similares a pessoas saudáveis. Mesmo apresentando sintomas neurológicos sensoriais e motores, os mecanismos de regulação cerebral mantêm-se preservados. Possivelmente outras alterações periféricas, como neuropatias e atrofia muscular podem ajudar a explicar as alterações como a fadiga e dor muscular. Alguns estudos têm demonstrado a presença de receptor de ECA-2 em áreas cerebrais como nos núcleos da base, hipoglossos e córtex motor primário. Essas áreas são responsáveis pela motricidade, propriocepção e tato, além de conduzirem informações dos sistemas vestibular e cerebelar ao córtex cerebral. É possível que o ataque a essas áreas do SNC justifiquem em parte o acometimento musculoesquelético, alteração de marcha, equilíbrio e propriocepção que esses indivíduos sofrem, mesmo com a CIC inalterada (MCGONAGLE *et al.*, 2020; BAIG *et al.*, 2020;

DESFORGES *et al.*, 2019; DOOBAY *et al.*, 2007; NETLAND *et al.*, 2008; PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020).

Essas alterações periféricas também podem ser explicadas pela etiologia multicausal da COVID-19, entre eles o acometimento cardiorrespiratório e o musculoesquelético (HUANG *et al.*, 2020; MARTILLO *et al.*, 2021; MOGHIMI *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021; ZHENG *et al.*, 2020). A fadiga apresentada por eles pode ser em decorrência da redução do aporte de oxigênio. A troca gasosa pode estar prejudicada por alguns fatores, entre eles em decorrência da alteração da função endotelial que contribui para o depósito de colágeno e fibronectina em tecidos pulmonares. Em relação às fibras musculares, alterações como dano ao sarcolema, desorganização das junções neuromusculares e atrofia muscular, ajudam a explicar a fadiga e fraqueza muscular que pacientes com COVID-19 podem apresentar. As respostas imunológicas observadas também podem ser a razão para a neuropatia periférica que se instala. (CROOK *et al.*, 2021; DHONT *et al.*, 2020; FISHER, 2020; MOGHIMI *et al.*, 2021).

A interpretação dos achados deste estudo também precisa ser contextualizada diante dos desfechos clínicos dos pacientes hospitalizados ao longo de 15 dias. A maioria das pessoas COVID-19 VMI permaneceram intubadas e com desfecho desfavorável segundo a escala de Rankin modificada, enquanto os indivíduos COVID-19 não VMI receberam alta e tiveram melhores escores na Rankin. Um estudo prévio mostrou que sobreviventes da COVID-19, que ficaram hospitalizados em UTIs, apresentaram algum grau de comprometimento segundo a escala Rankin 1 mês após a internação, entretanto este estudo não avaliou os componentes da HCV (MARTILLO *et al.*, 2021).

A síndrome pós-COVID-19, nome dado a persistência das sequelas adquiridas com a COVID-19, não é exclusiva de pacientes críticos (CROOK *et al.*, 2021; TOWNSEND *et al.*, 2021; WANG, FUZHOU; KREAM; STEFANO, 2020). Cerca de 47% de pessoas que tiveram COVID-19 de indivíduos hospitalizados ou não apresentava fadiga muscular, sem relação com a gravidade da doença (TOWNSEND *et al.*, 2021). O presente estudo também demonstrou que indivíduos COVID-19 não intubados também apresentam comprometimentos avaliados pela escala Rankin modificada e alertam para a necessidade de inclusão destas pessoas em programas de reabilitação que otimizem sua independência e reinserção social (MOGHIMI *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021).

Apesar de ser um estudo multicêntrico exploratório existem algumas limitações que precisam ser destacadas. Embora haja estudos elucidando a técnica aqui utilizada, eles ainda são poucos e há muito mais o que se obter dessa ferramenta não invasiva, como os pontos de corte mais específicos. Além disso, o P2 é uma variável que pode oscilar conforme há alteração

da pressão intracraniana e não há ainda na literatura dados que validem se essa oscilação é mais em relação ao pico sistólico ou diastólico, desta forma é um dado estimado e não real. O uso de outras ferramentas para avaliação da hemodinâmica cerebral, como o ultrassom Doppler, poderia auxiliar na interpretação dos achados de CIC. Felizmente, houve grande estabilidade do quadro clínico dos pacientes, mas o acompanhamento a longo prazo para a estratificações entre grupos com desfechos clínicos como morte vs. alta da UTI poderia trazer informações relevantes sobre a evolução da CIC nos diferentes contextos da evolução da COVID-19 e seus complicadores.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, a CIC parece estar alterada em pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica invasiva. Estes resultados respaldam a relevância de estratégias de monitoramento da morfologia da CIC no contexto do paciente crítico com COVID-19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou a importância da monitorização da morfologia de onda da CIC em indivíduos com COVID-19 nas UTIs, visto que essa população pode apresentar alterações neurológicas e não neurológicas. A doença e a ventilação mecânica invasiva parecem ser responsáveis modificações na forma de pulso da CIC, levando a um aumento da relação P2/P1 e TTP. O uso de tecnologias para monitoramento da CIC pode contribuir para a tomada de decisão da equipe clínica, visando a proteção do SNC.

REFERÊNCIAS

- AASLID, R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Frontiers of neurology and neuroscience*, v. 21, p. 216–228, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290140/>>. Acesso em: 12 jan. 2022.
- ABDI, A. *et al.* Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Edinburgh: Diabetes Res Clin Pract. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711003/>>. Acesso em: 14 dez. 2021. , 1 ago. 2020
- AJAZ, S. *et al.* Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, v. 320, n. 1, p. C57–C65, 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpcell.00426.2020>>. Acesso em: 27 jul. 2021.
- ANDRADE, R. D. A. P. *et al.* A Nanometer Resolution Wearable Wireless Medical Device for Non Invasive Intracranial Pressure Monitoring. *IEEE Sensors Journal*, v. 21, n. 20, p. 22270–22284, 15 out. 2021.
- ARNOLD, R. *et al.* Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovascular Disease*, v. 5, p. 204800401667768, jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867500/>>. Acesso em: 7 jan. 2022.
- ATALAN, A. Is the lockdown important to prevent the COVID-19 pandemic? Effects on psychology, environment and economy-perspective. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 56, p. 38–42, 1 ago. 2020.
- BAIG, A. M. *Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome*. *ACS Chemical Neuroscience*. [S.l.]: ACS Chem Neurosci. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275404/>>. Acesso em: 27 jul. 2021. , 16 dez. 2020
- BAIG, A. M. *et al.* Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 11, n. 7, p. 995–998, 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acscchemneuro.0c00122>>. Acesso em: 22 jul. 2021.
- BALLESTERO, M. F. M. *et al.* Prediction of intracranial hypertension through noninvasive intracranial pressure waveform analysis in pediatric hydrocephalus. *Child's Nervous System*, v. 33, n. 9, p. 1517–1524, 1 set. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28623520/>>. Acesso em: 23 set. 2020.
- BARBARASH, R. A. *et al.* Mechanical ventilation. *DICP: the annals of pharmacotherapy*, v. 24, n. 10, p. 959–970, 1990. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2244410/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.
- BOHMWALD, K. *et al.* Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Lausanne: Front Cell Neurosci. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416428/>>. Acesso em: 6 jan. 2022. , 26 out. 2018
- BOLLELA, V. R. *et al.* Noninvasive intracranial pressure monitoring for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 50, n. 9, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20176392>>. Acesso em: 24 set. 2020.
- BORSELLINO, B. *et al.* Mechanical ventilation in neurocritical care patients: a systematic literature review. *Expert Review of Respiratory Medicine*. [S.l.]: Taylor and Francis Ltd. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635737/>>. Acesso em: 7 nov. 2020. , 2 out. 2016
- BOWTON, D. L. *et al.* Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Critical care medicine*, v. 17, n. 5, p. 399–403, 1989. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2495896/>>. Acesso em: 1 fev. 2022.

BRASIL, S.; SOLLA, D. J. F.; *et al.* A novel noninvasive technique for intracranial pressure waveform monitoring in critical care. *Journal of Personalized Medicine*, v. 11, n. 12, p. 1302, 5 dez. 2021a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34945774/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

BRASIL, S.; TACCONE, F. S.; *et al.* Cerebral hemodynamics and intracranial compliance impairment in critically ill covid-19 patients: A pilot study. *Brain Sciences*, v. 11, n. 7, 1 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208937/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

BRASIL, S.; SOLLA, D. J. F.; *et al.* Intracranial compliance assessed by intracranial pressure pulse waveform. *Brain Sciences*, v. 11, n. 8, 1 ago. 2021b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439590/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

BRASIL, S.; RENCK, A. C.; *et al.* Obesity and its implications on cerebral circulation and intracranial compliance in severe COVID-19. *Obesity Science and Practice*, v. 7, n. 6, p. 751–759, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226849/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

BROCQ, M. LE *et al.* Endothelial dysfunction: From molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxidants and Redox Signaling*, v. 10, n. 9, p. 1631–1673, 1 set. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18598143/>>. Acesso em: 8 out. 2021.

CABELLA, B. *et al.* Validation of a new noninvasive intracranial pressure monitoring method by direct comparison with an invasive technique. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, v. 122, p. 93–96, 1 maio 2016.

CAMPOROTA, L. *et al.* Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. *Current Opinion in Critical Care*. Hagerstown: Curr Opin Crit Care. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34907979/>>. Acesso em: 1 fev. 2022. , fev. 2022

CAROD-ARTAL, F. J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Revista de Neurologia*, v. 70, n. 9, p. 311–322, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329044/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

CASCELLA, M. *et al.* Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). [S.l.]: StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>>. Acesso em: 28 jun. 2020.

CAVUS, E. *et al.* Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, v. 71, n. 1, p. 97–106, out. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16942830/>>. Acesso em: 1 fev. 2022.

CDC. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032. *中华医学杂志*, v. 2, n. 8, p. 113–122, 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 514–523, 15 fev. 2020. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673620301549/fulltext>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

CHEN, C. *et al.* [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, v. 36, n. 0, p. E005, 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32114747>>. Acesso em: 3 jan. 2022.

CHEN, R. *et al.* The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Frontiers in Neurology*, v. 11, 20 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551947/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

CHEN, S. *et al.* Determination of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a prognostic biomarker of acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clinica Chimica Acta*, v. 492, p. 72–77, 1 maio 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771300/>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

CHENG, H.; WANG, Y.; WANG, G. Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 7, p. 726–730, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221983/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

CHO, M. J. *et al.* The acute effects of interrupting prolonged sitting with stair climbing on vascular and metabolic function after a high-fat meal. *European Journal of Applied Physiology*, v. 120, n. 4, p. 829–839, 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065258/>>. Acesso em: 17 ago. 2021.

CINCURA, C. *et al.* Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovascular Diseases*, v. 27, n. 2, p. 119–122, fev. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19039215/>>. Acesso em: 19 jul. 2020.

CRIPPA, S. *et al.* Stroke in a young adult with mild COVID-19 suggesting endotheliitis. *New Microbes and New Infections*, v. 38, 1 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072334/>>. Acesso em: 28 jul. 2021.

CROOK, H. *et al.* Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *The BMJ*, v. 374, 26 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34312178/>>. Acesso em: 8 fev. 2022.

CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 75, n. 6, p. 813–821, jun. 2004. Disponível em: <www.jnnp.com>. Acesso em: 21 jul. 2020.

CZOSNYKA, MAREK; CITERIO, G. Brain compliance: The old story with a new “et cetera”. *Intensive Care Medicine*, v. 38, n. 6, p. 925–927, jun. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22527086/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

CZOSNYKA, Z. H. *et al.* Lower Breakpoint of Intracranial Amplitude-Pressure Relationship in Normal Pressure Hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. Wien: Acta Neurochir Suppl, 2021. v. 131. p. 307–309. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839863/>>. Acesso em: 6 jan. 2022.

DEANA, C. *et al.* Insights into neurological dysfunction of critically ill COVID-19 patients. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. [S.l.]: Elsevier. , 1 fev. 2021

DESFORGES, M. *et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*, v. 12, n. 1, 20 dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861926/>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

DHONT, S. *et al.* The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, v. 21, n. 1, p. 198, 28 jul. 2020. Disponível em: <<https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01462-5>>. Acesso em: 23 set. 2020.

DIAS, C. *et al.* Pressures, flow, and brain oxygenation during plateau waves of intracranial pressure. *Neurocritical Care*, v. 21, n. 1, p. 124–132, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072460/>>. Acesso em: 6 nov. 2020.

DIVANI, A. A. *et al.* Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 29, n. 8, 1 ago. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32689643/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

DONNELLY, J. *et al.* Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. *Critical Care*, v. 20, n. 1, 5 maio 2016. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145751/>>. Acesso em: 23 set. 2020.

DONOGHUE, M. *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation research*, v. 87, n. 5, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10969042/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

DONOGHUE, MARY *et al.* Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 35, n. 9, p. 1043–1053, 1 set. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12967627/>>. Acesso em: 27 jun. 2020.

DOOBAY, M. F. *et al.* Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v. 292, n. 1, p. 373–381, jan. 2007. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpregu.00292.2006>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

DUBÉ, M. *et al.* Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *Journal of Virology*, v. 92, n. 17, set. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925652/>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

ELLUL, M. A. *et al.* Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 9, p. 767–783, 1 set. 2020. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S1474442220302210/fulltext>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

FISHER, H. K. Hypoxemia in COVID-19 patients: An hypothesis. *Medical Hypotheses*, v. 143, p. 110022, 1 out. 2020.

GAO, Q. *et al.* The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China. *Medicine (United States)*, v. 99, n. 23, p. 2020.03.07.20031393, 21 maio 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20031393v2>>. Acesso em: 28 jun. 2020.

GOËRTZ, Y. M. J. *et al.* Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*, v. 6, n. 4, p. 00542–02020, out. 2020. Disponível em: <<https://pmc/articles/PMC7491255/>>. Acesso em: 26 jul. 2021.

GOMES, I. *et al.* Comparison of Waveforms Between Noninvasive and Invasive Monitoring of Intracranial Pressure. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, v. 131, p. 135–140, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839834/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

GRASSELLI, G. *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 16, p. 1574–1581, 28 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250385/>>. Acesso em: 1 fev. 2022.

GUO, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Military Medical Research*, v. 7, n. 1, 13 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/>>. Acesso em: 3 jan. 2022.

GUYENET, P. G. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. *Comprehensive Physiology*, v. 4, n. 4, p. 1511–1562, 1 out. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428853/>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

HAN, R. *et al.* Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *American Journal of Roentgenology*, v. 215, n. 2, p. 338–343, 1 ago. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181672/>>. Acesso em: 18 dez. 2021.

HARBUWONO, D. S. *et al.* Impact of diabetes mellitus on COVID-19 clinical

symptoms and mortality: Jakarta's COVID-19 epidemiological registry. *Primary Care Diabetes*, v. 16, n. 1, p. 65–68, nov. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857490/>>. Acesso em: 6 dez. 2021.

HARMER, D. *et al.* Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters*, v. 532, n. 1–2, p. 107–110, 4 dez. 2002.

HELMS, J. *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 23, p. 2268–2270, 4 jun. 2020. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2008597>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

HONEIN, M. A. *et al.* Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 49, p. 1860–1867, 11 dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301434/>>. Acesso em: 8 fev. 2021.

HOPKINS, J. *COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.* [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html%0Ahttps://coronavirus.jhu.edu/data/mortality%0Ahttps://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 20 jan. 2022. , 2020

HU, Z. *et al.* Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*, v. 63, n. 5, p. 706–711, 1 maio 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>>. Acesso em: 26 jan. 2022.

HUANGFU, X. Q. *et al.* Utility of serum amyloid A as a potential prognostic biomarker of acute primary basal ganglia hemorrhage. *Clinica Chimica Acta*, v. 505, p. 43–48, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088210/>>. Acesso em: 30 dez. 2021.

ITO, J. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 in Kobe, Japan: a single-center, retrospective, observational study. *Journal of Anesthesia*, v. 35, n. 2, p. 213–221, 1 abr. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484361/>>. Acesso em: 7 dez. 2021.

JIN, Y. *et al.* *Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. Viruses.* [S.l.]: MDPI AG. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>>. Acesso em: 23 set. 2020. , 2020

KAKODKAR, P.; KAKA, N.; BAIG, M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, v. 12, n. 4, 6 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269893/>>. Acesso em: 15 dez. 2021.

KALISVAART, A. C. J. *et al.* An update to the Monro–Kellie doctrine to reflect tissue compliance after severe ischemic and hemorrhagic stroke. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328490/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

KAZIMIERSKA, A. *et al.* Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. *Acta Neurochirurgica*, v. 163, n. 7, p. 1979–1989, 1 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852065/>>. Acesso em: 6 jan. 2022.

KEIR, D. A. *et al.* Simultaneous assessment of central and peripheral chemoreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity and ventilation in healthy young men. *Journal of Physiology*, v. 597, n. 13, p. 3281–3296, 1 jul. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087324/>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

KUMAR, A. *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and*

Reviews, v. 14, n. 4, p. 535–545, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32408118/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

LACOBONE, E. *et al.* Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. out. 2009, New York: Crit Care Med, out. 2009. p. 331–336. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20046118/>>. Acesso em: 28 jun. 2020.

LAMAR, C. D.; HURLEY, R. A.; TABER, K. H. Sepsis-associated encephalopathy: Review of the neuropsychiatric manifestations and cognitive outcome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 23, n. 3, p. 237–241, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21948885/>>. Acesso em: 28 jun. 2020.

LEUNG, S. W. S.; VANHOUTTE, P. M. *Endothelium-dependent hyperpolarization: age, gender and blood pressure, do they matter?* *Acta Physiologica*. [S.l.]: Acta Physiol (Oxf). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26548576/>>. Acesso em: 26 jan. 2022. , 1 jan. 2017

MAO, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 6, p. 683–690, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

MARMAROU, A.; SHULMAN, K.; LAMORGESE, J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Journal of Neurosurgery*, v. 43, n. 5, p. 523–534, 1975a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1181384/>>. Acesso em: 30 dez. 2021.

MARMAROU, A.; SHULMAN, K.; LAMORGESE, J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Journal of Neurosurgery*, v. 43, n. 5, p. 523–534, 1975b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1181384/>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

MARMAROU, A.; SHULMAN, K.; ROSENDE, R. M. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *Journal of Neurosurgery*, v. 48, n. 3, p. 332–344, 1978. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/632857/>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

MARTILLO, M. A. *et al.* Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study from a New York City Critical Care Recovery Clinic*. *Critical Care Medicine*, v. 49, n. 9, p. 1427–1438, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33769771/>>. Acesso em: 8 fev. 2022.

MASCARENHAS, S. *et al.* The new ICP minimally invasive method shows that the monro-kellie doctrine is not valid. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, v. 114, p. 117–120, 2012.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. London: Elsevier. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673620306280/fulltext>>. Acesso em: 23 jul. 2021. , 28 mar. 2020

MENDES-PINTO, D.; RODRIGUES-MACHADO, M. DA G. Applications of arterial stiffness markers in peripheral arterial disease. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 18, 14 mar. 2019. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/jvb/a/dWTPqpX7qYt5HytxVKzDFFg/?lang=pt>>. Acesso em: 7 fev. 2022.

MOGHIMI, N. *et al.* The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. [S.l.]: Curr Neurol Neurosci Rep. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181102/>>. Acesso em: 26 jul. 2021. , 28 set. 2021

MONAHAN-EARLEY, R.; DVORAK, A. M.; AIRD, W. C. *n. Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Oxford: J Thromb Haemost. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23809110/>>. Acesso em: 13 ago. 2021. , jun. 2013

MORIGUCHI, T. *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 94, p. 55–58, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251791/>>. Acesso em: 3 jan. 2022.

NAKAGAWA, Y.; TSURU, M.; YADA, K. Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial hypertension. *Journal of Neurosurgery*, v. 41, n. 4, p. 427–434, 1 out. 1974. Disponível em: <<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/41/4/article-p427.xml>>. Acesso em: 1 fev. 2022.

NETLAND, J. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *Journal of Virology*, v. 82, n. 15, p. 7264–7275, 1 ago. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18495771/>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

NEWELL, D. W.; AASLID, R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, v. 4, n. 2, p. 122–143, 1992. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1627439/>>. Acesso em: 12 jan. 2022.

NUCCI, C. G. *et al.* Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. *Acta Neurochirurgica*, v. 158, n. 3, p. 581–588, 1 mar. 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00701-015-2672-5>>. Acesso em: 23 set. 2020.

OCAMOTO, G. N. *et al.* Intracranial Compliance Concepts and Assessment: A Scoping Review. *Frontiers in Neurology*, v. 12, 25 out. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34759884/>>. Acesso em: 31 dez. 2021.

OHTSUKI, M. *et al.* Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *International Journal of Cardiology*, v. 145, n. 2, p. 333–334, 19 nov. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060185/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

PANIZ-MONDOLFI, A. *et al.* Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medical Virology*. New York: John Wiley and Sons Inc. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314810/>>. , 1 jul. 2020

PASCHOAL JUNIOR, F. M. *et al.* Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. São Paulo: Arq Neuropsiquiatr. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746435/>>. Acesso em: 7 jan. 2022. , 2017

PIECHNIK, S. K. *et al.* Cerebral venous blood outflow: A theoretical model based on laboratory simulation. *Neurosurgery*, v. 49, n. 5, p. 1214–1223, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11846915/>>. Acesso em: 1 fev. 2022.

POKORSKI, M.; TAKEDA, K.; OKADA, Y. Oxygen sensing mechanisms: A physiological penumbra. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 952, p. 1–8, 1 set. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573643/>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

POMSCHAR, A. *et al.* MRI evidence for altered venous drainage and intracranial compliance in mild traumatic brain injury. *PloS one*, v. 8, n. 2, 6 fev. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23405151/>>. Acesso em: 24 jan. 2022.

PORTNOY, H. D.; CHOPP, M. Cerebrospinal fluid pulse wave form analysis during hypercapnia and hypoxia. *Neurosurgery*, v. 9, n. 1, p. 14–27, 1981. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7279168/>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

QI, Z.; YU, Y. Epidemiological Features of the 2019 Novel Coronavirus Outbreak in China. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 13, p. 1137–1140, 21 fev. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>>. Acesso em: 23 set. 2020.

QUINN, T. J. *et al.* Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke*, v. 40, n. 10, p. 3393–3395, out. 2009.

RABELO, N. N. *et al.* Is It Possible to Monitor the Wave Form with Noninvasive Methods? *World Neurosurgery*, v. 152, p. 231–232, 1 ago. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340281/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

REQUIA, W. J. *et al.* Risk of the Brazilian health care system over 5572 municipalities to exceed health care capacity due to the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Science of the Total Environment*, v. 730, 15 ago. 2020.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 26 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

RICKLI, C. *et al.* Use of non-invasive intracranial pressure pulse waveform to monitor patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). *PLoS ONE*, v. 16, n. 7 July, 1 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292964/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

ROBBA, C. *et al.* Effects of Positive End-Expiratory Pressure on Lung Recruitment, Respiratory Mechanics, and Intracranial Pressure in Mechanically Ventilated Brain-Injured Patients. *Frontiers in Physiology*, v. 12, 18 out. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34733173/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

ROBBA, C. *et al.* Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive care medicine*, v. 46, n. 12, p. 2397–2410, 1 dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175276/>>. Acesso em: 1 fev. 2022.

ROBBA, C. *et al.* Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: From pathophysiology to clinical practice. *Critical Care*. [S.l.]: BioMed Central Ltd. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31791375/>>. Acesso em: 7 nov. 2020. , 2 dez. 2019

SAEED, S.; MANCIA, G. Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship. *Journal of Clinical Hypertension*, v. 23, n. 6, p. 1099–1103, 1 jun. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951308/>>. Acesso em: 26 jan. 2022.

SCHNAUBELT, S. *et al.* Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *Journal of Internal Medicine*, v. 290, n. 2, p. 437–443, 1 ago. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651387/>>. Acesso em: 26 jan. 2022.

SEDAGHAT, Z.; KARIMI, N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 76, p. 233–235, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651387/>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

SHAFI, S. *et al.* Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, v. 64, n. 2, p. 335–340, fev. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18301195/>>. Acesso em: 11 nov. 2020.

SILVA, R. N. *et al.* Cardiorespiratory and skeletal muscle damage due to COVID-19: making the urgent case for rehabilitation. *Expert Review of Respiratory Medicine*, v. 15, n. 9, p. 1107–1120, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606567/>>. Acesso em: 9 fev. 2022.

SLVEIRA, D. *et al.* Intracranial pressure and laboratory parameters in high- And low-risk pregnant women. *Surgical Neurology International*, v. 12, p. 1–7, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34221581/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

SONKAYA, A. R.; ÖZTÜRK, B.; KARADAŞ, Ö. Cerebral hemodynamic alterations in patients with Covid-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 51, n. 2, p. 435–439, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021761/>>. Acesso em: 8 jan. 2022.

STEVENS, R. D.; LAZARIDIS, C.; CHALELA, J. A. *The Role of Mechanical Ventilation in Acute Brain Injury*. *Neurologic Clinics*. [S.l.]: Neurol Clin. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514826/>>. Acesso em: 24 jan. 2022. , maio 2008

STROBE STATEMENT. STROBE Statement: Available checklists. p. 2015, 2007. Disponível em: <<https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>>. Acesso em: 24 set. 2020.

SUN, J. *et al.* COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends in Molecular Medicine*, v. 26, n. 5, p. 483–495, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359479/>>. Acesso em: 15 dez. 2021.

SWAIN, A. *et al.* Mechanical ventilation in neurological and neurosurgical patients. *Neurology India*, v. 64, n. 3, p. 485–493, 1 maio 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147158/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

TESAURO, M.; CARDILLO, C. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome. *Acta Physiologica*, v. 203, n. 1, p. 279–286, set. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439028/>>. Acesso em: 13 ago. 2021.

THE ROLE OF CYTOKINES INCLUDING INTERLEUKIN-6 IN COVID-19 INDUCED PNEUMONIA AND MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME-LIKE DISEASE. In: In: MCGONAGLE, Dennis *et al.* *Autoimmunity Reviews*. Amsterdam: Autoimmun Rev, 1 jun. 2020. v. 19. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251717/>>. Acesso em: 27 jul. 2021.

TIPNIS, S. R. *et al.* A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*, v. 275, n. 43, p. 33238–33243, 27 out. 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924499/>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

TOBIN, M. J.; LAGHI, F.; JUBRAN, A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 202, n. 3, p. 356–360, 1 ago. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539537/>>. Acesso em: 23 set. 2020.

TONG, Z. D. *et al.* Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, v. 26, n. 5, p. 1052–1054, 1 maio 2020. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198_article>. Acesso em: 28 jun. 2020.

TOSCANO, G. *et al.* Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 26, p. 2574–2576, 17 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009191>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

TOWNSEND, L. *et al.* Persistent poor health after covid-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 18, n. 6, p. 997–1003, 1 jun. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413026/>>. Acesso em: 8 fev. 2022.

TRESKOVA-SCHWARZBACH, M. *et al.* Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Medicine*, v. 19, n. 1, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34446016/>>. Acesso em: 6 dez. 2021.

TUNG, A. Indications for mechanical ventilation. *International anesthesiology clinics*, v. 35, n. 1, p. 1–17, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9113518/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

UNNERBÄCK, M.; OTTESEN, J. T.; REINSTRUP, P. Increased Intracranial Pressure Attenuates the Pulsating Component of Cerebral Venous Outflow. *Neurocritical Care*, v. 31, n. 2, p. 273–279, 1 out. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240621/>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

UNOKI, T. *et al.* Autonomic nervous system function and depth of sedation in adults receiving mechanical ventilation. *American Journal of Critical Care*, v. 18, n. 1, p. 42–51, jan.

2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19116404/>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. London: Lancet Publishing Group. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325026/>>. Acesso em: 30 set. 2020. , 2 maio 2020

VILELA, G. H. F. *et al.* Validation of a new minimally invasive intracranial pressure monitoring method by direct comparison with an invasive technique. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, v. 122, p. 97–100, 1 maio 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165885/>>. Acesso em: 23 set. 2020.

VIRANI, A. *et al.* Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*, v. 20, 1 jan. 2020.

VON ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Annals of Internal Medicine*, v. 147, n. 8, p. 573–577, 16 out. 2007.

WANG, C. *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 470–473, 15 fev. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/S0140-6736>>. Acesso em: 23 set. 2020.

WANG, FAN *et al.* Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in covid-19 pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*, v. 221, n. 11, p. 1762–1769, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227123/>>. Acesso em: 3 jan. 2022.

WANG, FUZHOU; KREAM, R. M.; STEFANO, G. B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Medical Science Monitor*, v. 26, 1 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177481/>>. Acesso em: 8 fev. 2022.

WILSON, J. T. L. *et al.* Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*, v. 33, n. 9, p. 2243–2246, 1 set. 2002. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

WILSON, M. H.; IMRAY, C. H. E. The cerebral venous system and hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, v. 120, n. 2, p. 244–250, 15 jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26294747/>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

WINTERS, R. G.; REIFF, D. A. Mechanical ventilation in adults who need respiratory assistance. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*, v. 23, n. 5, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20480870/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Coronavirus disease (COVID-19): Variants of SARS-COV-2*. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/>>. Acesso em: 21 jan. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight. *SpringerReference*, 2012. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 11 jan. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Tracking SARS-CoV-2 variants*. *Who*. [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>>. Acesso em: 21 jan. 2022a. , 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. *World Health Organization*. [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://covid19.who.int/%0Ahttps://covid19.who.int/region/searo/country/bd>>. Acesso em: 22 jan. 2022b. , 2021

WU, Y. *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other

coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 87, p. 18–22, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>>. Acesso em: 3 jan. 2022.

XIA, H.; LAZARTIGUES, E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: Properties and future directions. *Journal of Neurochemistry*, v. 107, n. 6, p. 1482–1494, dez. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19014390/>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

XU, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 4, p. 420–422, 1 abr. 2020.

YANG, J. *et al.* Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. New York: J Med Virol. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200825/>>. Acesso em: 25 jan. 2022. , 1 maio 2021

YE, M.; REN, Y.; LV, T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 88, p. 945–946, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283294/>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

ZAMANIAN, M. H. *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with Covid-19: A Case Series Study. *Acta Medica Bulgarica*, v. 48, n. 3, p. 41–45, 25 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

ZAMIR, M. *et al.* Cerebrovascular compliance within the rigid confines of the skull. *Frontiers in Physiology*, v. 9, n. JUL, 17 jul. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30065667/>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

ZHAO, H. *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 5, p. 383–384, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246917/>>. Acesso em: 25 jun. 2020.

ZHENG, Y. Y. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. [S.l.]: Nature Research. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/>>. Acesso em: 20 jul. 2020. , 1 maio 2020

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>>. Acesso em: 27 jun. 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>>. Acesso em: 6 nov. 2020.

ANEXO A - STROBE CHECK LIST

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

| | Item No | Recommendation | Page No |
|---------------------------|------------|--|------------|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract | 1 |
| | | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found | 8 |
| Introduction | | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported | 25 |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses | 26 |
| Methods | | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper | 27 |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection | 27 - 28 |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants | 27 |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable | 30 |
| Data sources/measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group | 30-31 |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias | 28-29 |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at | 27 |

| | | | |
|------------------------|-----|--|------------|
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why | 31 |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding | 31 |
| | | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions | 31 |
| | | (c) Explain how missing data were addressed | Não consta |
| | | (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy | Não consta |
| | | (e) Describe any sensitivity analyses | Não consta |
| Results | | | |
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed | 33 |
| | | (b) Give reasons for non-participation at each stage | 33 |
| | | (c) Consider use of a flow diagram | 33 |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders | 34-35 |
| | | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest | 41 |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures | 42 |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included | Não consta |
| | | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized | Não consta |

| | | | |
|--------------------------|----|--|------------|
| | | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period | Não consta |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses | Não consta |
| Discussion | | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives | 43 |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias | 45 |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence | 45 |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results | Não consta |
| Other information | | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based | 46 |

ANEXO B - ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

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

APÊNDICE A - TCLE UNIFESP

Universidade Federal de São Paulo
Campus São Paulo
Unidade Universitária Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo,
UNIFESP - HSP
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia – Disciplina de Neurologia Clínica



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: Monitorização da pressão intracraniana não invasiva em pacientes com Covid-19, comparando com pessoas não Covid.

Pesquisador Responsável: Nelci Zanon Collange

Professora Orientadora: Profa. Dra. Gisele Sampaio Silva

Local onde será realizada a pesquisa: Disciplina de Neurologia UNIFESP / HSP, Real e Benemerita Sociedade de beneficência Portuguesa (BP), ESHO Empresa de Serviços Hospitalares S A (Samaritano)

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa acima especificada. O convite está sendo feito a você porque a análise dos resultados poderá contribuir para um melhor entendimento na análise das ondas do cérebro através da monitorização da pressão dentro da cabeça, sem cirurgia. Essa análise comparando nos trará conhecimentos que poderão ajudar outras pessoas no futuro. Sua contribuição é muito importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dra. Nelci Zanon Collange, nos telefones 5084-9061 e celular 82803212 e e-mail secretaria.neuro@hotmail.com e Prof. Dra. Gisele Sampaio Silva, nos telefones 5576-4848 17263 e celular 98358-0853 e e-mail giselesampaio@hotmail.com.

Este estudo foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso

você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo, situado na Rua Botucatu, 740, CEP 04023-900 – Vila Clementino, São Paulo/SP, telefones (11) 5571-1062 ou (11) 5539-7162, às segundas, terças, quintas e sextas, das 09:00 às 12:00hs ou pelo e-mail cep@unifesp.br.

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

Justificativa para realização da pesquisa: O uso da monitorização da pressão intracraniana não invasiva, incluindo a morfologia do pulso da pressão intracraniana em pacientes com COVID-19 poderia explicar potenciais mecanismos associados à presença de sintomas neurológicos nesses pacientes, além de ser uma ferramenta com potencial para monitorização da repercussão da VM na complacência cerebral desses pacientes. Além disso, é provável que pacientes com COVID-19 também apresentem embolização cerebral mais frequentemente que pacientes saudáveis, o que se justifica com avaliação por ultrassom doppler transcraniano.

Objetivos da pesquisa: O objetivo deste estudo é realizar a monitorização da pressão cerebral através de um método não-invasivo de monitorização, com a colocação de um sistema similar à um capacete, que durante 1 hora por 7 dias seguidos. Não haverá nenhum tipo de procedimento invasivo associado. A monitorização será feita pelos próprios pesquisadores, no local em que o paciente e o voluntário estiverem. Outro objetivo é captar sinais de eventuais microembolias (derrames pequenos que ainda não se manifestaram) através da realização de um ultrassom doppler na cabeça com capacete também por 1h, em avaliação única.

População da pesquisa: Pacientes internados com infecção por COVID-19. O grupo controle será em pacientes que não tenham Covid-19. O grupo controle será de pessoas com características semelhantes e que não estejam doentes.

Procedimentos aos quais será submetido(a): Monitorização com dispositivo não invasivo de pressão intracraniana por 1h durante hospitalização (dispositivo *Brain4Care*® aprovado pela ANVISA), em acompanhamento por até sete dias, além de monitorização por 1h com capacete de ultrassom doppler transcraniano DWL® em avaliação única. Não haverá qualquer procedimento invasivo ou serão utilizados equipamentos não aprovados aos devidos fins por órgãos nacionais competentes. Não haverá coleta ou retenção de qualquer material biológico.

Riscos em participar da pesquisa: Se houver desconforto, irritação na pele pelo uso, do monitor, uma fita semelhante a um capacete. será imediatamente retirado, e caso a pele necessite de cuidados, eles ficarão a cargo da equipe de pesquisadores envolvidos. Existe um risco mínimo de irritação pela aplicação de sensor não invasivo devido ao seu contato com o couro cabeludo. Os riscos serão minimizados monitorando os pacientes quanto ao aparecimento de intolerância ou alguma alergia. O sensor será imediatamente removido se aparecerem sinais de irritação da pele, o que será documentado no protocolo de monitoramento. A equipe de pesquisadores monitorará o paciente durante o procedimento para minimizar os riscos e interromperá o protocolo caso haja sinal de desconforto.

Medidor da pressão intracraniana não invasiva (PICNI) será devidamente envolto em material descartável, impermeável e higienização do mesmo com álcool 70% antes e após cada utilização.

O pesquisador responsável pela coleta dos dados estará devidamente protegido por Equipamento adequado de proteção individual EPI (luvas, máscaras, óculos ou máscara facial e avental) e ele terá sua temperatura aferida diariamente. Em caso de febre ou suspeita de sintomas relativos a Covid-19, ele será afastado de suas atividades até ser avaliado por um médico especialista em infectologia, e liberado apenas após ter sua saúde e segurança asseguradas.

A realização do Ultrassom Doppler transcraniano é um procedimento indolor (semelhante a ecografia abdominal) realizado na região da cabeça, sem necessidade de retirar o cabelo.

Benefícios em participar da pesquisa:

Este estudo não apresenta nenhum benefício ao participante, além da possibilidade de monitorar a pressão intracraniana de forma não invasiva. Possibilidade de um benefício futuro,

humanitário e científico, para melhor entendimento para a condução de futuros ou novos casos, de doenças semelhantes, baseados nessa análise observacional.

Forma de acompanhamento do tratamento: o seguimento dos pacientes será durante o período de monitoramento.

Métodos alternativos de tratamento e/ou tratamento padrão: a pesquisa envolve apenas o monitoramento das ondas cerebrais e de embolias cerebrais por meio de ultrassom doppler transcraniano. Não envolve tratamento. Cada paciente seguirá seu tratamento planejado.

Privacidade e confidencialidade: os pesquisadores se comprometem a tratar seus dados de forma anônima, com privacidade e confidencialidade. Solicitação formal para consulta em prontuários, imagens com garantia de anonimização dos dados. Os resultados serão publicados em bloco, não evidenciando os seus participantes.

Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa: Caso deseje ter acesso aos resultados dessa pesquisa, ela poderá ser enviada via e-mail.

Custos envolvidos pela participação da pesquisa: a participação na pesquisa não envolve custos, tampouco compensações financeiras. Se houver gastos, como de transporte e alimentação, eles não serão ressarcidos

Danos e indenizações: Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), lhe será garantido o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição, não excluindo a possibilidade de indenização determinada por lei, se o dano for decorrente da pesquisa.

Consentimento do participante

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a) de pesquisa. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, que li ou foram lidos para mim, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas. Foi-me garantido que eu posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Nome do(a) participante ou Responsável: _____

Endereço: _____ **RG:** _____;

CPF: _____ **Assinatura:** _____ **Local e data:** _____

Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimentos Livre e Esclarecido deste participante (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome do Pesquisador: _____ **Assinatura:**

_____ **Local/data:** _____

Os campos para assinatura devem ser uma continuidade do TCLE e não vir em folha separada; Favor ajustar a paginação para que isso não ocorra.

Nos casos em que o participante for analfabeto, incluir espaço para impressão digital e deixar espaço para assinatura de ao menos uma testemunha que presenciou o esclarecimento/consentimento:

Assinatura Datiloscópica (se não alfabetizado)

Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome: _____; Assinatura: _____

APÊNDICE B - TCLE HOSPITAL SAMARITANO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

| | |
|--|---|
| Título da Pesquisa: | <i>Monitorização não invasiva da pressão intracraniana em pacientes com infecção por COVID-19</i> |
| Pesquisador: | Nelci Zanon Collange / Samantha Longhi |
| Local da pesquisa: | Hospital Samaritano de São Paulo Ltda Rua Conselheiro Brotero, 1486 – Higienópolis CEP: 01232-010 Telefone: (11) 982803212 e (11) 98280-3211 e (11) 5084-9061 e (11) 3171-0424 e (11) 98779-6888 |
| Comitê de ética em pesquisa (CEP-HS): | Comitê de ética em pesquisa do Hospital Samaritano de São Paulo Rua Tupi, 676 – Santa Cecília CEP: 01233-000 Telefone: (11) 3821-5721 Horário de atendimento: segunda à sexta das 9-17hs |

Informações sobre a pesquisa

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa acima especificada. Sua contribuição é muito importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma.

Sobre o procedimento

A pressão intracraniana será avaliada de forma não invasiva pelo método de deformação craniana desenvolvido pela *Brain4Care* (PICNI), registrado na ANVISA sob nº 81157910004. O sensor não-invasivo consiste em um suporte para uma barra sensora para a detecção de deformações locais do osso craniano adaptadas com sensores de deformação. O sensor será posicionado sobre o couro cabeludo na região temporoparietal do paciente (lateral da cabeça, logo acima da orelha); O sensor será conectado a um aplicativo da *Brain4Care* para a visualização e gravação dos dados; os dados serão registrados por um período mínimo de 5 minutos e no máximo 60 minutos. O método é completamente não-invasivo e indolor. Além disso, não interfere com nenhum monitoramento de rotina desses pacientes e nem com o tratamento padronizado no hospital.

Não terá custo para os pacientes ou seus familiares.

O que você precisará fazer para participar da pesquisa

Os pacientes selecionados pela pesquisa serão monitorados com o sensor PICNI por até 01 (uma) hora por 7 dias sequenciais ou até a alta hospitalar. Os parâmetros ventilatórios durante a realização da monitorização serão capturados simultaneamente. Qualquer modificação dos parâmetros ventilatórios durante a monitorização será capturada. Após consentimento do paciente ou seu representante legal quanto à sua participação no estudo (que poderá ser feito de maneira virtual ou telefônica com familiar responsável, pelo risco da Pandemia do Covid-19, conforme carta da Plataforma Brasil). O sensor não invasivo será posicionado sobre a região temporoparietal da cabeça do paciente (lateral da cabeça, logo acima da orelha). O procedimento de monitoramento da PIC será registrado e os resultados serão compilados para elaboração de artigos científicos e apresentação em congressos.

Quais são os riscos e benefícios

O convite está sendo feito a você porque a análise dos resultados poderá contribuir para um melhor entendimento da influência da COVID-19 nas ondas do cérebro através da monitorização da pressão dentro da cabeça, sem cirurgia. Essa análise nos trará conhecimentos que poderão ajudar outras pessoas no futuro. Existe um risco mínimo de irritação na pele pela aplicação de sensor não invasivo devido ao seu contato com o couro

cabeludo. Os riscos serão minimizados monitorando os pacientes quanto ao aparecimento de intolerância ou alguma alergia. O sensor será imediatamente removido se aparecerem sinais de irritação da pele, o que será documentado no protocolo de monitoramento. A equipe de pesquisadores monitorará o paciente durante o procedimento para minimizar os riscos e interromperá o protocolo caso haja sinal de desconforto. O medidor da pressão intracraniana não invasiva (PICNI) será devidamente higienizado com álcool 70% e outros produtos para desinfecção antes e após cada utilização.

Confidencialidade

Para proteger sua privacidade, todos seus dados e informações pessoais serão mantidos em sigilo, conforme determina as regulamentações brasileiras. Os dados serão utilizados somente para fins de pesquisa científica e você tem todo o direito de saber sobre os resultados ao final da pesquisa.

Custos

Você não terá nenhuma despesa adicional ou compensação financeira ao participar desse estudo.

Contato para informações

Caso tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, você pode contatar o pesquisador ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Samaritano de São Paulo (CEP-HS), cujas informações de contato encontram-se na primeira página deste documento. O CEP-HS consiste em um comitê formado por uma equipe multidisciplinar de profissionais da área da saúde, além de um membro da comunidade, que avalia se a pesquisa será conduzida de forma ética em respeito aos direitos do participante da pesquisa. Essa pesquisa, inclusive, foi avaliada e aprovada pelo CEP-HS.

Disposições finais

Sua participação é totalmente voluntária. Você pode levar este termo e discutir com amigos e familiares antes de aceitar participar da pesquisa. Ainda assim, caso decida participar, você poderá retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhum prejuízo para você ou para seu acompanhamento clínico. Para isso, basta informar ao pesquisador.

Declaração

Confirmo que li e entendi as informações descritas nesse termo. Todas as minhas dúvidas sobre a pesquisa foram esclarecidas e decidi, voluntariamente, participar. Sendo assim, assino duas vias desse termo. Receberei uma das vias originais assinadas deste TCL

Assinaturas

Nome completo do participante da pesquisa

Assinatura

Data

Nome completo do pesquisador

Assinatura

Data

Nome completo do responsável legal ou testemunha imparcial (se aplicável)

Assinatura

Data

APÊNDICE C - TCLE BENEFICÊNCIA PORTUGUESA



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: Monitorização da pressão intracraniana não invasiva em pacientes com Covid-19, comparando com pessoas não Covid.

Pesquisador Responsável: Viviane Cordeiro Veiga

Local onde será realizada a pesquisa: Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência/SP

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa acima especificada. O convite está sendo feito a você porque a análise dos resultados poderá contribuir para um melhor entendimento na análise das ondas do cérebro através da monitorização da pressão dentro da cabeça, sem cirurgia. Essa análise comparando nos trará conhecimentos que poderão ajudar outras pessoas no futuro. Sua contribuição é muito importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dra. Viviane Cordeiro Veiga, nos telefones (11)35052716 e celular (11) 99942-1721 e e-mail dveiga@uol.com.br e Dr. Salomon Ordinola Rojas, no telefone (11)999901933 e e-mail salomonordinola@uol.com.br. Este estudo foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está

sendo realizado, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, Telefone: (11)3505-5019, E-mail: caroline.pereira@bpsp.org.br, Endereço: Rua Maestro Cardim, nº 769 - Bloco 1 - 3º andar - Lado Esquerdo - Sala 309.

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

Justificativa para realização da pesquisa: O uso da monitorização da pressão intracraniana não invasiva, incluindo a morfologia do pulso da pressão intracraniana em pacientes com COVID-19 poderia explicar potenciais mecanismos associados à presença de sintomas neurológicos nesses pacientes, além de ser uma ferramenta com potencial para monitorização da repercussão da VM na complacência cerebral desses pacientes.

Objetivos da pesquisa: O objetivo deste estudo é realizar a monitoração da pressão cerebral através de um método não-invasivo de monitorização, com a colocação de um sistema similar à um capacete, que durante 1 hora por 7 dias seguidos. Não haverá nenhum tipo de procedimento invasivo associado. A monitorização será feita pelos próprios pesquisadores, no local em que o paciente e o voluntário estiverem.

População da pesquisa: Pacientes internados com infecção por COVID-19. O grupo controle será em pacientes que não tenham Covid-19. O grupo controle será de pessoas com características semelhantes e que não estejam doentes.

Procedimentos aos quais será submetido(a): (listar os TODOS os procedimentos a serem utilizados/realizados na pesquisa de forma que o participante possa entender: quais os procedimentos envolvidos, inclusive questionários, entrevistas e testes e exames, quanto tempo será necessário para a participação do voluntário na pesquisa, quantas visitas ocorrerão, detalhes

sobre randomização se pertinente, etc.; no caso de haver coleta de material biológico, deve ser informado o tipo de material que será coletado, de que forma será coletado, o motivo da coleta (que tipo de análise será feita com o material), e o que será feito com o material biológico, após sua utilização (será descartado? armazenado?). Se o material for armazenado, isto deverá ser citado no TCLE, com a informação de que caso seja utilizado posteriormente, para fins relacionados a este projeto, mas com outros objetivos de análise ou se for utilizado em outros estudos o participante será informado para solicitação de permissão);

Riscos em participar da pesquisa: Se houver desconforto, irritação na pele pelo uso, do monitor, uma fita semelhante a um capacete. será imediatamente retirado, e caso a pele necessite de cuidados, eles ficarão a cargo da equipe de pesquisadores envolvidos.

Existe um risco mínimo de irritação pela aplicação de sensor não invasivo devido ao seu contato com o couro cabeludo. Os riscos serão minimizados monitorando os pacientes quanto ao aparecimento de intolerância ou alguma alergia. O sensor será imediatamente removido se aparecerem sinais de irritação da pele, o que será documentado no protocolo de monitoramento. A equipe de pesquisadores monitorará o paciente durante o procedimento para minimizar os riscos e interromperá o protocolo caso haja sinal de desconforto.

Medidor da pressão intracraniana não invasiva (PICNI) será devidamente envolto em material descartável, impermeável e higienização do mesmo com álcool 70% antes e após cada utilização.

O pesquisador responsável pela coleta dos dados estará devidamente protegido por Equipamento adequado de proteção individual EPI (luvas, máscaras, óculos ou máscara facial e avental) e ele terá sua temperatura aferida diariamente. Em caso de febre ou suspeita de sintomas relativos à Covid- 19, ele será afastado de suas atividades até ser avaliado por um médico especialista em infectologia, e liberado apenas após ter sua saúde e segurança asseguradas.

Benefícios em participar da pesquisa: Este estudo não apresenta nenhum benefício ao participante, além da possibilidade de monitorar a pressão intracraniana de forma não invasiva. Possibilidade de um benefício futuro, humanitário e científico, para melhor entendimento para a condução de futuros ou novos casos, de doenças semelhantes, baseados nessa análise observacional.

Forma de acompanhamento do tratamento: o seguimento dos pacientes será durante o período de monitoramento.

Métodos alternativos de tratamento e/ou tratamento padrão: a pesquisa envolve apenas o monitoramento das ondas cerebrais. Não envolve tratamento. Cada paciente seguirá seu tratamento planejado.

Privacidade e confidencialidade: os pesquisadores se comprometem a tratar seus dados de forma anonimizada, com privacidade e confidencialidade. Solicitação formal para consulta em prontuários, imagens com garantia de anonimização dos dados. Os resultados serão publicados em bloco, não evidenciando os seus participantes.

Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa: Caso deseje ter acesso aos resultados dessa pesquisa, ela poderá ser enviada via e-mail.

Custos envolvidos pela participação da pesquisa: a participação na pesquisa não envolve custos, tampouco compensações financeiras. Se houver gastos, como de transporte e alimentação, eles não serão ressarcidos.

Danos e indenizações: Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), lhe será garantido o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição, não excluindo a possibilidade de indenização determinada por lei, se o dano for decorrente da pesquisa.

APÊNDICE D - TCLE GRUPO CONTROLE SAUDÁVEL

Universidade Federal de São Carlos - UFSCar
Campus São Carlos
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Fisioterapia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO DAS CURVAS DE NORMALIDADE DA PRESSÃO INTRACRANIANA NÃO INVASIVA EM INDIVÍDUOS ADULTOS E IDOSOS

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo

Local onde será realizada a pesquisa: Departamento de Fisioterapia – UFSCar.

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa acima especificada. O convite está sendo feito a você porque é saudável e possui bons hábitos de vida. Sua contribuição é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma. Suas atividades ou tratamentos atuais serão mantidos, não sendo necessário interrompê-los.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável **Thiago Luiz de Russo**, nos telefones **(16) 33066702 / 33518345**, celular **(16) 981172023** e e-mail russo@ufscar.br. Você também poderá conseguir informações por outros pesquisadores, como **Rafaella Zambetta (19) 998205638** ou **Gabriela Nagai (16) 982013294**. Este estudo foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se

estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Carlos, situado à Rodovia Washington Luís, Km 235, CEP 13565-905 – Monjolinho, São Carlos/SP, telefones (16) 33518028, de segunda à sexta, das 08:00 às 12:00hs ou pelo e-mail cephumanos@ufscar.br.**

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

Justificativa para realização da pesquisa: Essa pesquisa é importante para entendermos qual seria o padrão de normalidade da pressão intracraniana em indivíduos saudáveis e de que forma o envelhecimento pode influenciar. Por ser uma forma não invasiva de detecção da pressão intracraniana, os dados deste estudo são inéditos e ajudarão à criação de uma referência do que é normal para auxiliar na detecção de alterações para pessoas doentes, por exemplo, aquelas que tiveram traumas na cabeça, derrames/Acidente vascular cerebral, câncer, entre outras;

Objetivos da pesquisa: O objetivo principal desta pesquisa será estabelecer um padrão de referência de normalidade para a medida não invasiva da pressão intracraniana. Também mostraremos como o envelhecimento pode modificar essa medida em indivíduos saudáveis;

População da pesquisa: Para este estudo precisaremos de indivíduos saudáveis (homens e mulheres) entre 25 até 80 anos de idade. Serão realizados 3 grupos de acordo com as faixas etárias (grupo 1: 25-45 anos; grupo 2: >45-60; e grupo 3: >60-80 anos).

Procedimentos aos quais será submetido(a): Para confirmar o seu estado de saúde geral será necessário realizar algumas avaliações. No total serão necessários 3 dias de avaliação. A primeira avaliação será uma entrevista em que faremos algumas perguntas pessoais, como

nome, endereço, escolaridade, entre outras, e perguntas sobre seus hábitos de vida, histórico médico, medicações em uso. Também será necessário saber sobre o seu nível de atividade física, ou seja, o quanto você se exercita ao longo da semana. Um exame físico complementar será feito para medir sua altura, peso e tamanho da cintura. Esta primeira avaliação poderá ocorrer inicialmente por telefone, na sua casa ou na UFSCar, conforme sua disponibilidade e interesse. Para a segunda avaliação, você será convidado(a) a ir até um laboratório para coletar sangue, para realização de exames como hemograma, colesterol, glicemia, etc. Estes exames serão necessários para garantir que o seu estado de saúde é bom e que você está saudável. Você receberá cópia de todos os exames e interpretaremos o exame com você, se for necessário. O seu sangue, depois de usado pelo laboratório, será descartado. Não haverá qualquer custo por sua parte para a realização destes exames. Você sempre receberá todo o material de higienização e segurança para que você possa se deslocar. No último dia de avaliação, o(a) senhor(a) será convidado(a) para ir até o departamento de Fisioterapia da UFSCar para a realização dos exames finais. Caso não se sinta seguro o bastante, nós poderemos ir até sua casa para executar a avaliação. Todas as medidas de segurança serão informadas previamente por contato telefônico. Neste dia, faremos dois exames: um para a medida da velocidade do sangue em seu pescoço com um ultrassom e outro para ver a atividade do seu coração pelo eletrocardiograma, junto com a pressão intracraniana de forma não invasiva. Neste dia, solicitaremos que não tome café ou chás, também evite fazer exercícios muito pesados um dia antes, que tente dormir bem e se alimente. Ao chegar ao laboratório, será conduzido para um local reservado para a preparação. Para a colocação dos eletrodos que medirão a atividade do coração será necessário passar álcool no peito ou aparar/raspar os pelos abaixo dos eletrodos. Para a medida da velocidade do sangue no seu pescoço usaremos um ultrassom. O ultrassom não possui contraindicação, sendo uma avaliação indolor. Você possivelmente sentirá uma leve pressão no pescoço, quando formos medir. Passaremos um gel e pediremos para você ficar imóvel por alguns minutos com a cabeça inclinada. Todo o procedimento deve durar em média uns 20 minutos. Neste momento do exame, será também colocado na sua cabeça uma faixa para medir a pressão intracraniana. Faremos algumas medidas com fita métrica na cabeça e faremos alguns pequenos pontos com caneta na sua pele, apenas para criar as referências corretas para posicionar a faixa. Nesta faixa, há um sensor que faz a medida. Ao ficar no local correto, faremos um leve aperto na faixa apenas para ela não cair enquanto você se movimenta. O procedimento é não invasivo e indolor. A pressão intracraniana será medida enquanto você realiza a medida da rigidez das artérias e o eletrocardiograma. Depois da medida da rigidez das artérias, será feito o exame da atividade do coração com o eletrocardiograma. Você ficará 15

minutos deitado(a) em uma maca e depois pediremos para ficar em pé durante outros 15 minutos. Após isso, todos os equipamentos serão desligados, os eletrodos, sensores e cabos removidos. Você estará então liberado. Após estes exames, um dos pesquisadores entrará em contato para te passar os achados e ver se há qualquer dúvida sobre suas avaliações. **Em decorrência da pandemia de COVID-19 serão tomadas todas as medidas de segurança possível. Será necessário o uso de máscaras, tocas e avental por você e pelo terapeuta. Será necessário limpar o sapato em um tapete sanitizante antes da entrar no local ou uso de protetores nos calçados. Todos os materiais usados durante o teste, incluindo objetos e mobiliário, será higienizado com álcool 70%. O ambiente será ventilado e não será permitido circular pelo prédio. Basicamente, será realizada a avaliação e depois retornar a casa. Se você não se sentir seguro o bastante poderá desistir a qualquer momento. Será também ofertado que os pesquisadores possam ir a sua casa, caso prefira.**

Riscos em participar da pesquisa: É importante destacar os riscos que podem estar envolvidos nesta pesquisa. Você pode se sentir um pouco cansado ou constrangido em alguns momentos por perguntas ou pelos procedimentos que foram descritos anteriormente. Há possibilidade, durante o exame de sangue, que haja dor durante a coleta e posteriormente pode ficar um hematoma na região da coleta. Durante os procedimentos no laboratório da UFSCar, é possível que você fique um pouco cansado, constrangido ou com medo pela quantidade de eletrodos, fios e aparelhos ligados ao teu redor. **Haverá um desconforto no seu pescoço quanto o ultrassom for colocado. Também sentirá uma sensação gelada pelo gel.** Também pode haver ocasionalmente alguma alergia pela colocação dos eletrodos, contudo se houver desconforto os pesquisadores retirarão imediatamente. Ao passar da postura deitada para em pé (semelhante quando você acorda pela manhã), poderá haver alguma tontura que não deve ser persistente. Sobre o sensor na cabeça, pode ser que a pressão da faixa para não cair o sensor seja um pouco incômoda. **Em decorrência do uso de máscara pode haver um certo desconforto para respirar. Por todas as condições de segurança seguidas pelo projeto, seu perfil de saúde e o momento de flexibilização do isolamento social atual, acreditamos que o risco envolvido pela contaminação por COVID-19 seja muito baixo.**

Benefícios em participar da pesquisa: Sobre os benefícios desta pesquisa destaca-se a realização de avaliações que refletirão a sua saúde geral, como os exames de sangue, das artérias, do coração e da cabeça. Não haverá qualquer custo para você nesta realização e, se necessário, será ofertado um auxílio para o transporte até a universidade. Também será oferecido um pequeno lanche em todas as avaliações. Um relatório com seus exames será entregue para você ao final das avaliações. Como benefício para a sociedade, a sua participação

permitirá o entendimento do que seria um sinal normal da pressão intracraniana. Isso auxiliará para o entendimento se uma pessoa doente está melhorando ou piorando, permitindo que a equipe médica tome as melhores decisões para auxiliar estas pessoas doentes. Isso é muito importante para pacientes que estão internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI);

Forma de acompanhamento do tratamento: Caso algum exame indique qualquer alteração em você, será realizado um encaminhamento ao serviço médico local para acompanhamento. Para tal um relatório acompanhará este encaminhamento;

Privacidade e confidencialidade: os pesquisadores se comprometem a tratar seus dados de forma anonimizada, com privacidade e confidencialidade. Neste sentido, solicito a sua autorização para eventualmente consultar prontuários, realizarmos a filmagem das avaliações e gravação de voz, se necessário;

Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa: é importante ressaltar que você terá direito aos resultados dos seus exames e também poderá, caso tenha interesse, ter acesso aos resultados da pesquisa ao final;

Custos envolvidos pela participação da pesquisa: a participação na pesquisa não envolve custos, tampouco compensações financeiras. Se houver gastos, como de transporte e alimentação, eles serão ressarcidos. **Todos os materiais de segurança e higienização serão fornecidos sem qualquer custo a você;**

Danos e indenizações: Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), lhe será garantido o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição, não excluindo a possibilidade de indenização determinada por lei, se o dano for decorrente da pesquisa.

Consentimento do participante

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a) de pesquisa. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) sobre o objetivo desta pesquisa, que li ou foram lidos para mim, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas. Foi-me garantido que eu posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Nome do(a) participante: _____ **Endereço;** _____

RG: _____ **; CPF:** _____

Assinatura: _____ **local e data:** _____

Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimentos Livre e Esclarecido deste participante (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome do Pesquisador: _____ **Assinatura:** _____

Local/data: _____

Nome do auxiliar de pesquisa/testemunha (se presente): _____

Assinatura: _____ **Local/data:** _____

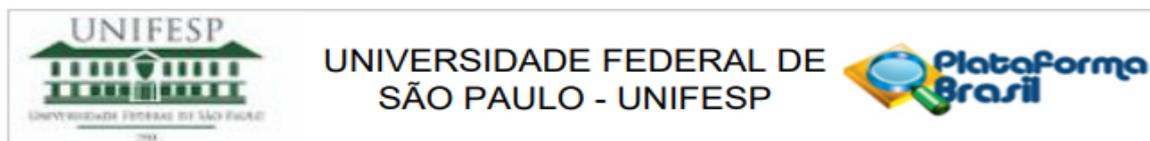
Assinatura Datiloscópica (se não alfabetizado)

Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome: _____ **; Assinatura:** _____

APÊNDICE E - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP UNIFESP

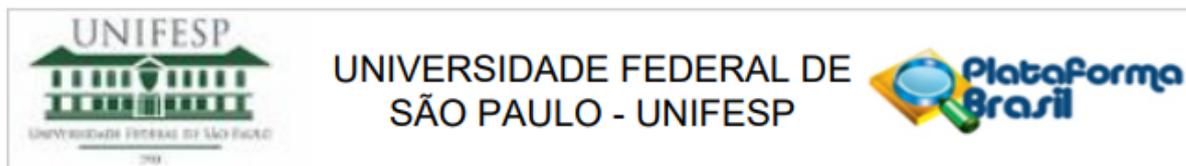


| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|---|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1615736_E3.pdf | 19/08/2020 18:12:12 | | Aceito |
| Outros | UNIFESP_CartaSolicitacaoAjusteCritériosInclusao72horasUTI.doc | 19/08/2020 18:00:27 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Brochura Pesquisa | ProjetoATUALIZADO_COVID_UNIFESP_19ago2020_v4.docx | 19/08/2020 17:59:23 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| TCLE / Termos de assentimento/ Justificativa de Ausência | tclecorrigido_v3.doc | 23/07/2020 11:48:33 | João Brainer Clares de Andrade | Aceito |
| Outros | cartasubmissaocomjustificativaemendaultrassondoppler.doc | 23/07/2020 11:47:54 | João Brainer Clares de Andrade | Aceito |
| Outros | cartasubmissaocomjustificativaemendadoiscentros.doc | 15/06/2020 15:10:37 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | cartasolicitacaoteonline.doc | 15/06/2020 15:05:48 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Projeto Detalhado /Brochura Investigador | projetodetalhobrochurainvestigadorcorrigi dov2.docx | 19/05/2020 11:44:01 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | cartacustospicnicovid19v2.pdf | 19/05/2020 11:32:47 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de | tclecorrigido18052020v2.doc | 19/05/2020 11:30:08 | NELCI ZANON | Aceito |

| | | | | |
|--|---|------------------------|--------------------------------|--------|
| Ausência | | | COLLAN GE | |
| Outros | cartarespostacep19052020c ovidpicni.docx | 19/05/2020 11:27:30 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Solicitação registrada pelo CEP | oficiocephspassinado.pdf | 08/05/2020 10:46:50 | NELCI ZANON COLLA NGE | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | cadastrocephs080520.pdf | 08/05/2020 10:40:32 | NELCI ZANON COLLAN GE | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.docx | 06/05/2020 10:11:32 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Declaração do Patrocinador | termoderesponsabilidadedo acaoparceria.pdf | 06/05/2020 10:05:23 | NELCI ZANON COLLA NGE | Aceito |
| Cronograma | cronogramapicni.docx | 06/05/2020 10:04:10 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhadeRostoPICNI .pdf | 06/05/2020 09:43:05 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |

Situação do Parecer: **Aprovado**
 Necessita Apreciação da CONEP: **Não**
SÃO PAULO, 21 de Agosto de 2020
Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

APÊNDICE F - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP UNIFESP: USO BANCO DE DADOS UFSCar



| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1713943_E4.pdf | 16/06/2021 18:00:21 | | Aceito |
| Brochura Pesquisa | projetodetalhobrochurainvestigadorcorrigido_v4_UFSCar.docx | 16/06/2021 18:00:07 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | TCUD_UNIFESP.pdf | 15/06/2021 10:46:08 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Declaração de concordância | Termo_Concordancia_UFSCar.pdf | 15/06/2021 10:45:45 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Parecer Anterior | PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4324974_E1.pdf | 08/03/2021 18:03:24 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | UNIFESP_CartaSolicitacao_InclusaoUFSCar.doc | 08/03/2021 18:02:22 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | UNIFESP_CartaSolicitacaoAjusteCritériosInclusao72horasUTI.doc | 19/08/2020 18:00:27 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | telecorrigido_v3.doc | 23/07/2020 11:48:33 | João Brainer Clares de Andrade | Aceito |
| Outros | cartasubmissaocomjustificativaemendaultrassondoppler.doc | 23/07/2020 11:47:54 | João Brainer Clares de Andrade | Aceito |
| Outros | cartasubmissaocomjustificativaemendadoiscentros.doc | 15/06/2020 15:10:37 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |

| | | | | |
|--|--|-------------------------|--------------------------------|--------|
| Outros | cartasolicitacaotcleonline.doc | 15/06/2020 15:05:48 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetodetalhobrochurainveti gadorcorrigi dov2.docx | 19/05/2020 11:44:01 | NELCI ZANON COLLA NGE | Aceito |
| Outros | cartacustospicnicovid19v2.pdf | 19/05/2020 11:32:47 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | telecorrigido18052020v2.doc | 19/05/2020 11:30:08 | NELCI ZANON COLLA NGE | Aceito |
| Outros | cartarespostacep19052020cov idpicni.docx | 19/05/2020 11:27:30 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Solicitação registrada pelo CEP | oficiocephspassinado.pdf | 08/05/2020 10:46:50 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | cadastrocephs080520.pdf | 08/05/2020 10:40:32 | NELCI ZANON COLLA NGE | Aceito |
| Orçamento | Orçamento.docx | 06/05/2020 10:11:32 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Declaração do Patrocinador | termoderesponsabilidadedoac aoparceria.pdf | 06/05/2020 10:05:23 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Cronograma | cronogramapicni.docx | 06/05/2020 /10:04:10 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhadeRostoPICNI.pdf | 06/05/2020 09:43:05 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |

Situação do Parecer: **Aprovado**
 Necessita Apreciação da CONEP: **Não**
SAO PAULO, 17 de Junho de 2021
 Assinado por:
Paula Midori
Castelo Ferrua
(Coordenador(a))

APÊNDICE G - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP UFSCar



| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1776715.pdf | 29/06/2021 13:05:36 | | Aceito |
| Brochura Pesquisa | Projeto_Detalhado_V4_UFSCar.docx | 29/06/2021 13:04:12 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | Carta_Resposta_versaoX.docx | 29/06/2021 13:00:39 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Brochura Pesquisa Brochura Pesquisa | projetodetalhobrochurainvetigadorcorrigido_v4_UFSCar.docx | 16/06/2021 18:00:07 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Parecer Anterior | PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4324974_E1.pdf | 08/03/2021 18:03:24 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | UNIFESP_CartaSolicitacao_InclusaoUFSCar.doc | 08/03/2021 18:02:22 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | UNIFESP_CartaSolicitacao_AjusteCritériosInclusao72horasUTI.doc | 19/08/2020 18:00:27 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | telecorrigido_v3.doc | 23/07/2020 11:48:33 | João Brainer Clares de Andrade | Aceito |
| Outros | cartasubmissaocomjustificativaemendaultrassondoppler.doc | 23/07/2020 11:47:54 | João Brainer Clares de Andrade | Aceito |

| | | | | |
|---|---|------------------------|-------------------------|--------|
| Outros | cartasubmissaocomjustificativaemendadoiscentros.doc | 15/06/2020 15:10:37 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | cartasolicitacaotcleonline.doc | 15/06/2020 15:05:48 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetodetalhobrochurainvestigadorcorrigi dov2.docx | 19/05/2020 11:44:01 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | cartacustospicnicovid19v2.pdf | 19/05/2020 11:32:47 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | telecorrigido18052020v2.doc | 19/05/2020 11:30:08 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Outros | cartarespostacep19052020covidpicni.docx | 19/05/2020 11:27:30 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |
| Declaração do Patrocinador | termoderesponsabilidade do acaoparceria.pdf | 06/05/2020 10:05:23 | NELCI ZANON COLLANGE | Aceito |

Situação do Parecer: **Aprovado**
 Necessita Apreciação da CONEP: **Não**
SAO CARLOS, 27 de Julho de 2021
 Assinado por:
Adriana Sanches Garcia de Araújo
(Coordenador(a))

CÚRRÍCULO DA ALUNA

PUBLICAÇÃO DE ARTIGO COMO PRIMEIRA AUTORA

The screenshot shows the journal's homepage for the article "Exercise training without prescription does not decrease glycemic levels and anthropometric measurements in individuals with diabetes mellitus type 2". The journal title "RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT" is at the top. Navigation links include HOME, CURRENT, ARCHIVES, and ABOUT. A search bar is in the top right. The article title is prominently displayed. Below it, the author's name "Ana Flávia Silveira" and affiliation "Universidade Federal de São Carlos" are listed. A "Research, Society and Development" logo is visible. On the right, "JOURNAL METRICS" shows an H5 index of 14 and a CiteFactor of 1.78. A "LANGUAGE" section lists English, Spanish, and Portuguese. A "SAVE & PUBLISH" button is at the bottom right.

PUBLICAÇÃO ARTIGO COMO CO-AUTORA

Review > Clin Chim Acta. 2021 Nov;522:45-60. doi: 10.1016/j.cca.2021.08.006. Epub 2021 Aug 10.

Prognostic molecular markers for motor recovery in acute hemorrhagic stroke: A systematic review

Jean Alex Matos Ribeiro ¹, Luisa Fernanda García-Salazar ², Cássia Regina Saade-Pacheco ³, Érika Shirley Moreira Silva ⁴, Simone Garcia Oliveira ⁵, Ana Flávia Silveira ⁶, Adriana Sanches Garcia-Araújo ⁷, Thiago Luiz Russo ⁸

Affiliations + expand

PMID: 34389283 DOI: 10.1016/j.cca.2021.08.006

Abstract

Background and aims: Molecular biomarkers are associated with poor prognosis in ischemic stroke individuals. However, it might not be generalizable to post-acute hemorrhagic stroke since the underlying mechanisms of this brain damage differ from those found in ischemic stroke. The main purpose of this review was to synthesize the potential predictive molecular biomarkers for motor