



ENERGY

**The Ean NEuro-covid ReGistrY
Consortium**

Consórcio de Registros de Neuro-Covid da EAN

Versão 02

Março de 2021

Comissão Científica Nuclear

Claudio Bassetti, Departamento de Neurologia, Hospital Universitário, 3010 Bern, Suíça

Ettore Beghi, Departamento de Neurociência, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milão, Itália

Raimund Helbok, Departamento de Neurologia, Unidade de Tratamento Neurocrítico, Innsbruck, Áustria

Elena Moro, Divisão de Neurologia, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, França

Pille Taba, Clínica de Neurologia de Tartu - Hospital Universitário

Michael Crean. Imprensa e Comunicação, Academia Europeia de Neurologia, Viena, Áustria

Comissão Consultiva

Todos associados da Força-Tarefa EAN Covid-19

Comissão Científica Ampliada

Dois representantes da Itália, Espanha e Portugal; um representante de qualquer outro país participante.

Gestão de Dados

Lalit Kaltenbach, Departamento de Estatística Médica, Informática e Economia da Saúde, Universidade de Medicina de Innsbruck, Áustria

Giorgia Giussani, Departamento de Neurociências, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milão, Itália

Análise estatística

Departamento de Estatística Médica, Informática e Economia da Saúde, Universidade de Medicina de Innsbruck, Áustria

Elisa Bianchi, Departamento de Neurociência, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milão, Itália

Tabela de Mudanças

Data	Página/Seção	Descrição da mudança
29 de julho	Pág. 6 / seção de procedimentos	Frase adicionada que permite a inclusão de dados retrospectivos do paciente
7 de setembro	Pág. ... Pág. ... Pág. ...	Objetivos secundários: adicionado "... e países não europeus" Metodologia: "Serão inclusos todos os pacientes de COVID-19 atendidos por neurologistas ou pacientes cujos dados estejam disponíveis nos registros locais e satisfaçam os critérios de inclusão. Tanto casos retrospectivos como prospectivos são elegíveis para inclusão". CRF: adicionou-se "Estado final da COVID-19"
19 de setembro	Pág. 8	Informações sobre o compartilhamento de dados com países terceiros.
21 de Março, 2021	Pág. 7	A frase "... ajustando-se para dados demográficos, comorbidades, centro e país " foi alterada para "... ajustando-se para dados demográficos, comorbidades, vacinação, centro e país ".
21 de Março, 2021	Pág. 13	Adição de informações sobre vacinação aos 6 e 12 meses de visita

Antecedentes e Justificativa

Um surto inesperado causado pelo vírus da COVID-19 está devastando a população mundial e a economia global. A Europa é o continente que atualmente conta com o maior número de pessoas afetadas e óbitos. Apesar do aumento exponencial do número de contágios, as informações disponíveis sobre todo o espectro da doença ainda são insuficientes. Relatos recentes apontam fortemente que a infecção por COVID-19 se espalha para outros órgãos do corpo além do sistema respiratório, inclusive para o sistema nervoso central e periférico. É possível que o envolvimento do sistema nervoso ocorra a partir da ação direta do vírus no tecido nervoso e/ou de uma ação indireta por meio da ativação de mecanismos imunomediados. Ainda, a necessidade de gestão de terapia intensiva prolongada em pacientes gravemente afetados pela COVID-19 leva a efeitos adversos sobre o sistema nervoso central e periférico bem conhecidos, como a Síndrome Pós Terapia Intensiva (SPTI) e fraquezas adquiridas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Atualmente, as informações disponíveis sobre o envolvimento do sistema nervoso neste surto têm sido baseadas em relatos de casos e séries clínicas retrospectivas, fontes estas que estão vulneráveis ao viés de seleção, apesar das indicações de que complicações neurológicas em pacientes com COVID-19 estão associadas a um desfecho mais grave. Somando-se as diferenças na disseminação do contágio pela Europa em conjunção com a variabilidade das medidas adotadas para contrastar o surto são obstáculos para uma vigilância correta das características clínicas da infecção, entre elas a ocorrência de doenças neurológicas.

A disponibilização de informações atuais pode potencialmente levar a um panorama mais detalhado do rico espectro de sintomas, sinais e diagnósticos associados à infecção por COVID-19. Todavia, à luz das grandes diferenças no momento e gravidade do surto na Europa, é ainda impossível definir a natureza da relação que existe entre o comprometimento de funções neurológicas e o desfecho da infecção. Consequentemente, a adoção de medidas de prevenção adequadas sem uma coleta sistemática de informações a partir de uma coorte bem definida de pacientes torna-se um grande desafio. Somente através da criação de um registro será possível compreender mais amplamente o ônus e as características gerais das complicações neurológicas do surto de COVID-19 e determinar a relação entre tais complicações e as características demográficas e clínicas dos indivíduos afetados.

Objetivos

O principal objetivo deste Registro internacional é oferecer dados epidemiológicos sobre as manifestações neurológicas (sintomas/sinais e diagnósticos) em pacientes infectados pelo vírus da COVID-19 registrados por neurologistas que trabalham em clínicas ambulatoriais, prontos-socorros e departamentos hospitalares. O registro da EAN pode ser implementado como um banco de dados *independente* para pacientes com COVID-19 ou como um *anexo* a um banco de dados já existente que não vise o registro de sinais e sintomas neurológicos.

1. **Os objetivos principais** são:
 - a. avaliar a prevalência de manifestações neurológicas em pacientes com casos confirmados de COVID-19;
 - b. avaliar as características gerais das manifestações neurológicas.
2. **Os objetivos secundários** são:
 - a. coletar dados epidemiológicos sobre as manifestações neurológicas da infecção por COVID-19 em países europeus e não europeus;

- b. avaliar a prevalência de manifestações neurológicas em pacientes com caso suspeito de COVID-19;
- c. estudar o desfecho das manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19 (incluindo a incidência de novas manifestações neurológicas);
- d. avaliar a incidência de manifestações neurológicas durante o período de seguimento.

Hipóteses de trabalho

1. Manifestações neurológicas são relativamente comuns em pacientes com COVID-19.
2. É possível verificar-se variabilidade nas manifestações neurológicas observadas entre diferentes países.
3. Manifestações e complicações neurológicas contribuem para um pior desfecho em pacientes com casos confirmados de COVID-19.

Patrocinador

O Registro é patrocinado e endossado pela Academia Europeia de Neurologia (EAN, *European Academy of Neurology*).

Participantes do Registro

A inscrição para participação no Consórcio ENERGY está aberta às Sociedades Neurológicas Nacionais ou divisões de Neurologia de centros acadêmicos individuais.

Desenho do estudo

Metodologia

Neurologistas implementarão este protocolo de estudo em sua instituição/clínica para avaliar e registrar dados demográficos e dados de outra natureza, assim como sintomas e sinais neurológicos através do preenchimento da Ficha Clínica eletrônica (e-CRF, *electronic Case Record Form*) anexada com os dados de pacientes com casos confirmados ou suspeitos de COVID-19. Serão inclusos todos os pacientes de COVID-19 que tenham sido atendidos por neurologistas ou pacientes cujos dados estejam disponíveis em registros locais que satisfaçam os critérios de inclusão. Tanto casos retrospectivos como prospectivos são elegíveis à inclusão.

O requisito mínimo é que se registrem pacientes com COVID-19 apresentando sintomas e/ou sinais neurológicos e/ou distúrbios neurológicos definidos (ver critérios de inclusão). No entanto, é preferível que TODOS os pacientes com casos confirmados ou suspeitos de COVID-19 sejam inclusos, pois assim, alcançaremos números que nos permitirão calcular a fração da população afetada atribuível a distúrbios neurológicos e comparar com todo o espectro da doença em pessoas com e sem manifestações neurológicas. Nos centros que aceitem a inclusão de todos os pacientes com COVID-19, um outro médico pode ser designado como responsável pelo registro.

Pacientes

Critérios de inclusão

Para todos os pacientes com COVID-19:

- idade mínima de 18 anos,
- sintomas sugerindo caso de infecção por COVID-19 OU caso confirmado de infecção por COVID-19,
- assinatura de consentimento informado (conforme as exigências dos órgãos regulamentadores locais).

Para pacientes com COVID-19 apresentando sinais, sintomas e/ou distúrbios neurológicos definidos:

- idade mínima de 18 anos;
- sintomas sugerindo caso de infecção por COVID-19 OU caso confirmado de infecção por COVID-19;
- avaliação/consulta neurológica
- assinatura de consentimento informado (conforme as exigências dos órgãos regulamentadores locais).

Critérios de exclusão

- Sintomas sugerindo infecção (pulmonar/sistêmica) que não seja causada pela COVID-19, E uma outra infecção confirmada.

Procedimento

A inclusão de pacientes poderá ser feita prospectivamente, no momento da consulta ou alta do paciente, o que for mais conveniente, ou retrospectivamente, desde que todos os critérios de inclusão sejam satisfeitos. As consultas poderão ser feitas em qualquer unidade de saúde (clínicas de atendimento ambulatorial, prontos-socorros e departamentos hospitalares). Se no momento da consulta o quadro clínico do paciente estiver incompleto, o neurologista deverá entrar em contato com o médico responsável quando o paciente for receber alta para preencher a e-CRF. A coleta de dados será reduzida ao mínimo para evitar o desgaste e a perda de dados resultante das restrições impostas pelo surto. Nenhuma investigação adicional será necessária além de um exame neurológico detalhado e das variáveis comuns registradas nesta pandemia. O cadastramento de pacientes continuará até o final do surto.

Todos os pacientes cadastrados que apresentarem sintomas neurológicos serão acompanhados por um período de até 12 meses. Tal acompanhamento, que se dará por meio de ligações telefônicas a serem feitas no sexto e no décimo segundo mês, terá como propósito verificar as condições clínicas e habilidades funcionais do paciente e identificar manifestações neurológicas que possam ter surgido após a fase aguda da doença. O neurologista (ou um parceiro designado da equipe de estudo local) supervisionará o acompanhamento.

Para facilitar a coleta de dados com a e-CRF, segue anexado a este protocolo um manual com a definição de cada variável.

Plano de análise estatística

A estatística descritiva será aplicada para organizar e descrever todas as variáveis coletadas. A inferência estatística incluirá análises univariadas e multivariadas. Tabulações cruzadas serão usadas para comparar todos os sintomas, sinais e diagnóstico neurológicos com dados demográficos e variáveis clínicas, incluindo comorbidades e as principais complicações associadas à infecção. Os dados serão apresentados na amostra como um todo e para cada país separadamente. Os diagnósticos neurológicos feitos na ocasião da infecção serão contrastados com o estado do

paciente na última observação (recuperado; vivo com comprometimento funcional; morto). A prevalência de sintomas, sinais e diagnósticos neurológicos será calculada usando o número de consultas neurológicas como denominador e sintomas/sinais e, separadamente, os diagnósticos neurológicos como grupos. Análises multivariadas também serão feitas usando modelos de regressão logística com a variável estado do paciente na última observação (vivo, com ou sem comprometimento funcional/morto) como variável dependente e diagnósticos neurológicos como variáveis independentes, ajustando-se para dados demográficos, comorbidades, vacinação, centro e país. Os dados do acompanhamento serão analisados em sobreviventes usando curvas de Kaplan-Meier com a ocorrência de diagnóstico neurológico como variável de saída e dados demográficos e comorbidades como preditores de prognóstico. As comparações serão testadas usando Log-rank e as preditoras de prognósticos independentes serão avaliadas usando modelos de risco de Cox, ajustando para centro e país. A significância será definida no nível de 5% ($p = 0,05$).

Cálculo do tamanho da amostra. Os desfechos primários deste registro determinarão a prevalência e as características gerais das manifestações neurológicas em pacientes com COVID 19. Como as hipóteses deste registro são exploratórias, não foi feito o cálculo do tamanho da amostra.

Benefício e relação de risco

O ENERGY não interferirá nas decisões diagnósticas e terapêuticas tomadas pelos médicos para gerir a doença. Um possível benefício para pacientes sujeitos ao exame neurológico seria a identificação precoce de sintomas e sinais neurológicos, resultando em tratamento específico. Portanto, é possível que a detecção de complicações leve a uma melhor gestão da doença de pacientes cadastrados neste registro.

A coleta de dados consecutivos levará em uma melhor compreensão das manifestações da doença neurológica e complicações em pacientes com caso suspeito de COVID 19 ou pacientes cujo teste de COVID-19 tenha sido positivo. Este resultado será importante para a identificação precoce dos principais sintomas neurológicos observados em conexão com a pandemia.

Coleta de Dados

Os dados coletados rotineiramente serão registrados em uma Ficha Clínica eletrônica (e-CRF) *online* (REDCap) cujo conteúdo será armazenado em um banco de dados protegido por senha não acessível diretamente pela Internet. Todos os sítios participantes receberão uma senha e cada centro receberá um código numérico gerado pelo banco de dados central. Os dados serão armazenados com segurança no Departamento de Estatística Médica, Informática e Economia da Saúde da Universidade Médica de Innsbruck, na Áustria, contratado pelo escritório central da EAN. Todos os procedimentos seguirão as normas estabelecida no Regulamento da UE 2016/679 (RGPD, Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados) que garante a proteção de pessoas físicas em relação ao processamento e movimentação de seus dados pessoais.

Normas éticas

Os Pesquisadores Principais (PIs, acrônimo em inglês) certificar-se-ão de que o estudo seja conduzido em total conformidade com a Declaração de Helsinque e as Boas Práticas Clínicas.

Comissão Ética

O protocolo será submetido pelo PI às comissões de ética locais (CEs). Qualquer emenda ao protocolo exigirá revisão e aprovação da CE antes que essas sejam implementadas na pesquisa. Apenas dados individuais coletados após o consentimento informado do paciente serão usados. Cada paciente elegível receberá um código anônimo.

Confidencialidade dos dados

A confidencialidade dos participantes e dos centros será rigorosamente mantida pelos pesquisadores participantes. Todos os membros do quadro médico ou administrativo que tenham acesso aos dados serão obrigados a manter sua confidencialidade e proteção. Portanto, o protocolo do estudo, a documentação, os dados e todas as demais informações geradas serão mantidas sob rigorosos protocolos de acordo de sigilo.

O patrocinador do estudo (Academia Europeia de Neurologia) e representantes das autoridades locais poderão inspecionar todos os documentos e registros mantidos pelo pesquisador local de centros participantes deste registro. Os dados de pesquisa do registro, cujo intuito é a produção de análises estatísticas e relatórios científicos, serão transmitidos aos Gestores de Dados e Estatísticos

do registro. Para tal, os dados serão destituídos de fatores de identificação e anonimizados no momento em que forem inseridos na Ficha Clínica preenchida pelos centros/IPs locais. Os participantes individuais e seus dados de pesquisa serão identificados por um número de identificação único. O sistema de eCRF usado pelos centros clínicos e pela equipe de pesquisa será mantido em segurança e exigirá senha. Caso um centro venha a perder temporariamente seu acesso à e-CRF, uma versão impressa poderá ser usada. Para manter o mais alto nível de administração e precisão dos dados, esta opção só deverá ser usada o mais raramente possível. Esses registros serão inseridos na e-CRF pelo escritório central da EAN em colaboração com a equipe de pesquisa da Universidade Médica de Innsbruck e do Instituto Mario Negri de Milão.

Compartilhamento e Propriedade dos dados

Quando o ENERGY for usado como um registro anexo a outros registros ou bancos de dados, colaborações formais poderão ser efetivadas com instituições europeias e internacionais com o objetivo de compartilhar variáveis comuns para criar um panorama geral europeu, ou até mesmo global, e favorecer comparações. No caso de países que possuam registros/bancos de dados próprios e desejem compartilhá-los sem usar este registro, será possível comparar os dados conjuntamente usando planos estatísticos predefinidos. Dados coletados por centros individuais estarão acessíveis a esses sem restrições. Todos os participantes deverão estar cadastrados como associados ativos do Consórcio de Registro de Neuro-COVID da EAN.

Os dados coletados também poderão ser usados para testar hipóteses científicas encaminhadas por qualquer dos associados ativos. Todavia, estas hipóteses deverão ser ilustradas em protocolos *ad hoc* a serem submetidos para aprovação da Comissão Científica Nuclear do Registro. Relatórios científicos deverão ser publicados em nome da EAN e das sociedades neurológicas afiliadas.

Os centros participantes serão informados sobre qualquer acordo de compartilhamento de dados estabelecidos com organizações localizadas em países não associados à União Europeia.

Publicação e Autoria

Os dados serão disponibilizados à comunidade científica por meio de resumos ou artigos científicos submetidos a periódicos revisados por pares. A autoria do manuscrito principal seguirá as recomendações do ICMJE que orientam a autoria por meio dos seguintes quatro critérios:

- contribuições substanciais para a concepção ou desenho do trabalho ou a aquisição, análise ou interpretação de dados para o trabalho;
- elaboração ou revisão crítica do trabalho com importante contribuição de conteúdo intelectual; • aprovação final da versão a ser publicada;
- concordância em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam investigadas e resolvidas de forma apropriada.

Uma comissão de redação composta pelo Comitê Científico Nuclear redigirá o trabalho e será o autor do manuscrito. Todas as publicações serão feitas em nome do Consórcio ENERGY. Todos aqueles que satisfizerem os critérios de autoria serão listados como autores. Cada centro será mencionado pelo menos com o nome de um dos seus autores e será listado "em nome do consórcio

ENERGY" nas principais publicações na PubMed. Autores adicionais serão listados com base na contribuição de cada centro para o registro. A contribuição de cada autor para o Consórcio será especificada.

Ficha Clínica

ID do centro

Código do paciente

Local da consulta

- Hospital
- Pronto Socorro
- Atendimento ambulatorial
- Outros (especificar)

Ano de nascimento

Sexo

Altura

Peso

Fumante (sim/não)

Fonte de contágio

- Trabalho
- Parente
- Contato social
- Viagem
- Outro (especificar)

Data dos primeiros sintomas da infecção

Estado final da COVID-19

Comorbidades no histórico (sim/não)

Caso positivo, escolha todas as opções aplicáveis.

- Hipertensão arterial
- Diabetes
- Doença cardiovascular
- Doença renal crônica
- Doença hepática crônica
- Doença pulmonar/bronquite crônica
- Anemia
- Câncer
- Doença imunomediada
- Outra doença não neurológica (especificar)

Escala de Rankin modificada de doença neurológica

Complicações da COVID-19 relevantes (ausentes do histórico) (sim/não)

Caso positivo, escolha todas as opções aplicáveis.

- Dispneia
- Pneumonia
- Doença cardiovascular
- Insuficiência renal / hemodiálise
- Distúrbio de coagulação/coagulação intravascular disseminada
- Choque séptico
- Oxigenação por membrana extracorpórea
- Outro (especificar)

Internação hospitalar (sim / não)

Internação na UTI (sim / não)

Ventilação mecânica (sim / não)

Novos sintomas/sinais/diagnósticos neurológicos (sim / não)

Caso positivo:

Data de início dos sintomas/sinais neurológicos

Marque todas as opções aplicáveis e indique se está relacionadas ou não à COVID-19

- Dor de cabeça
- Hipósмия/hipogeusia
- Disautonomia
- Vertigem
- Mialgia
- Distúrbios do sono.
- Sonolência diurna excessiva /hipersonia
- Deficiência cognitiva
- Síndrome disexecutiva
- Delírio hiperativo
- Delírio hipoativo / encefalopatia aguda
- Estupor/coma
- Síncope
- Convulsões / estado epiléptico
- Meningite / Encefalite
- Derrame
- Perturbação dos movimentos
- Ataxia

- Doença da medula espinhal
- Neuropatia periférica
- Outro (especificar)

Testes diagnósticos

- LCE (sim/não)
- TC/IRM (sim/não)

Desfecho

- Escala de Rankin modificada na alta
- Se o paciente faleceu, data do óbito
- Em caso de morte, autópsia feita (sim/não)

Acompanhamento

6 meses

- Escala de Rankin Modificada
- Vacinação (sim/não)
- Ocorrência de novos problemas neurológicos (sim/não)
- Caso positivo, data de início e especificação
- Se o paciente faleceu, data do óbito
- Em caso de morte, autópsia feita (sim/não)

12 meses

- Escala de Rankin Modificada
- Vacinação (sim/não)
- Ocorrência de novos problemas neurológicos (sim/não)
- Caso positivo, data de início e especificação
- Se o paciente faleceu, data do óbito
- Em caso de morte, autópsia feita (sim/não)