

Journal of **INFECTION CONTROL**

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 3 . Jul/Set . 2020

FILIADO:



ibict
Instituto Brasileiro de Informação
em Ciência e Tecnologia



*Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control
and Hospital Epidemiology Professionals*

ISSN 2316-5324 . Ano IX . Volume 9 . Número 3 . Julho / Setembro . 2020

Executive Editor

Marcelo Carneiro, RS, Brazil
Adriana Cristina de Oliveira, MG, Brazil
Andreza Francisco Martins, RS, Brazil

National Editorial Board

Adão Machado, RS, Brazil
Alberto Chebabo, RJ, Brazil
Alessandro C. Pasqualotto, RS, Brazil
Alexandre P. Zavascki, RS, Brazil
Alexandre Marra, SP, Brazil
Anaclara Ferreira Veiga Tipple, GO, Brazil
Ariany Gonçalves, DF, Brazil
Claudia Maria Dantas Maio Carrilho, PR, Brazil
Claudia Vallone Silva, SP, Brazil
Clovis Arns da Cunha, PR, Brazil
Elisângela Fernandes da Silva, RN, Brazil
Flávia Julyana Pina Trench, PR, Brazil
Guilherme Augusto Armond, MG, Brazil
Icaro Boscowski, SP, Brazil
Isabela Pereira Rodrigues, DF, Brazil
Iza Maria Fraga Lobo, SE, Brazil
José David Urbaz Brito, DF, Brazil
Julival Ribeiro, DF, Brazil
Kátia Gonçalves Costa, RJ, Brazil
Kazuko Uchikawa Graziano, SP, Brazil
Lessandra Michelin, RS, Brazil
Loriane Rita Konkewicz, RS, Brazil
Luci Corrêa, SP, Brazil
Luis Fernando Waib, SP, Brazil
Luciana Maria de Medeiros Pacheco, AL, Brazil
Maria Clara Padoveze, SP, Brazil
Maria Helena Marques Fonseca De Britto, RN, Brazil
Maria Tereza Freitas Tenório, AL, Brazil
Marília Dalva Turch, GO, Brazil
Marise Reis de Freitas, RN, Brazil
Nádia Mora Kuplich, RS, Brazil
Nirley Marques Borges, SE, Brazil
Patrícia de Cássia Bezerra Fonseca, RN, Brazil
Rodrigo Santos, RS, Brazil
Rosângela Maria Moraes da Costa, RN, Brazil
Thaís Guimaraes, SP, Brazil
Wanessa Trindade Clemente, MG, Brazil

International Editorial Board

Omar Vesga, Colombia
Pola Brenner, Chile
Suzanne Bradley, United States of America
Ximena Castañeda Luquerna, Chile

Associate Editors

Afonso Barth, RS, Brazil
Ana Cristina Gales, SP, Brazil
Anna Sara Shaffermann Levin, SP, Brazil
Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros, SP, Brazil
Rosana Richtmann, SP, Brazil

Graphic Design and Diagramming

Álvaro Ivan Heming, RS, Brazil
aih.alvaro@hotmail.com

The Journal of Infection Control (JIC) the official journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology Professionals, publishes studies dealing with all aspects of infection control and hospital epidemiology. The JIC publishes original, peer-reviewed articles, short communication, note and letter. Each three months, the distinguished Editorial Board monitors and selects only the best articles. Executive Editor: Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequency: Published 4 times a year.

O Jornal de Controle de Infecção (JIC) é a publicação oficial da Associação Brasileira de Profissionais em Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, publica estudos sobre todos os aspectos de controle de infecção e epidemiologia hospitalar. O JIC publica estudos originais, revisões, comunicações breves, notas e cartas. A cada três meses o corpo editorial, editores associados monitoram e selecionam somente os melhores artigos. Editor Executivo: Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequência: Publicação 4 vezes ao ano.

www.abih.net.br

CLIQUE AQUI E FAÇA O DOWNLOAD DAS OUTRAS EDIÇÕES DO JIC

Journal of INFECTION CONTROL

ÍNDICE

EDITORIAL

Um teatro em chamas	04
200 anos do aniversário de Florence Nightingale: uma reflexão sobre seu legado para a Enfermagem na epidemiologia e controle de infecção	06

ARTIGO ORIGINAL

Seroprevalência da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em doadores de sangue no estado de Sergipe, nordeste do Brasil	08
Estudo epidemiológico de pacientes com suspeita e confirmação de COVID-19 em um complexo hospitalar público de Curitiba (PR), Brasil	13
A cronologia e os sintomas da doença do novo coronavírus 2019	19

ARTIGO DE REVISÃO

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura	23
SARS-CoV-2: uma revisão para clínicas	27
Entendendo mais sobre a patologia da COVID-19 desencadeada pela infecção do vírus respiratório SARS-CoV-2: uma revisão da literatura	36
Epidemiologia, fisiopatologia e complicações da COVID-19: uma revisão da literatura	42
Profilaxia e infecções relacionada à biópsia de próstata ambulatorial: Revisão Sistemática	49
Antibióticos e Terceiros Molares Inclusos Não Infectados: você está contribuindo para a resistência?	57

COMUNICAÇÃO BREVE

O processo de antisepsia de pele pré-operatório: do clássico ao inovador	63
--	----

RELATO DE EXPERIÊNCIA

O acadêmico de enfermagem no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar: Relato de experiência	66
--	----

EDITORIAL

Um teatro em chamas*A burning theater**Un teatro en llamas*Francisco Kliemann Campis,¹ Janriê Rodrigues Reck.¹¹Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 20/12/2020

Aceito em: 07/01/2020

Disponível online: 07/01/2020

Autor correspondente:

Francisco Kliemann Campis

fkcampis@hotmail.com

Lewis Carroll, no livro *Alice através do Espelho* introduz um caricato personagem chamado Humpty Dumpty¹ que dá às palavras e aos fatos o sentido que quer. Humpty Dumpty diz para Alice que é melhor que haja 364 dias destinados ao recebimento de presentes — que são os desaniversários — e somente um de aniversário. É a glória para você, aduz Humpty, pois poderá receber, em vez de um, 364 presentes. Para o que Alice responde: mas isso não pode ser assim. E Humpty Dumpty complementa: “Quando eu uso uma palavra, ela significa exatamente o que quero que ela signifique: nem mais, nem menos”. Como consta no livro, é o fim “demolidor” de uma discussão.

A “lacração” não está conectada apenas com o significado das palavras. A humanidade possui uma história de perseguição da verdade de pelo menos 2.600 anos. Este conhecimento acumulado acelerou-se com uma reflexão especializada sobre a verdade — a epistemologia — e o esclarecimento acerca dos prejuízos e vieses, método científico e paradigmas de conhecimento. Muito embora ainda persista a saudável dúvida sobre quais os melhores métodos, o conhecimento sobre os parâmetros mínimos é compartilhado por todos, desde cientistas matemáticos até cientistas sociais, passando, claro, pelas ciências biológicas/médicas. Princípios básicos como não-contradição, avaliação cega, reprodutibilidade dos experimentos, transparência, viés de retorno a normalidade, grupos controle e isolamento de variáveis são conceitos compartilhados por uma grande comunidade científica. Um cientista estatístico provavelmente não dominará o conhecimento sobre a reprodução de tubarões, mas seu conhecimento de método permitirá apontar os erros de método, os quais são compartilhados pela grande

comunidade humana — o que aliás consiste em um grande patrimônio cognitivo, igual ou mais valioso que as grandes religiões, por exemplo.

A quem diga que Humpty Dumpty está errado, mas isso não significa nada, pois hoje em dia ele ganhou e ainda vêm ganhando vários adeptos de suas ideias. A lógica Humpty Dumpty — as palavras, os conhecimentos e os métodos são aquilo que o emitente quer que seja por viés pessoal — espalha-se por todos os campos. Da política à economia e, como é a grande preocupação, à medicina. O mundo como expressão de desejos egóicos infantis em sua projeção na medicina é especialmente delicado pela óbvia razão que a vida biológica é posta em risco. Assoma-se o juramento de Hipócrates, o qual adiciona um elemento ético à busca da verdade e o repúdio aos vieses infantis e mitológicos. Infelizmente a lógica individualista, ressentida e infantilóide que circula na sociedade também se refletiu em parcela da comunidade médica. Este segmento socialmente variado propõe remédios cuja ineficácia já foi demonstrada² por dezenas de pesquisas dos mais sérios institutos. Experiências individuais sem nenhum controle ou método, são indicadas para o tratamento para um vírus que já matou 185.000³ pessoas só no Brasil. Tanto o cidadão analfabeto, como o empresário de sucesso, como o servidor público de alto escalão e finalmente o médico da ponta compartilham os mesmos grupos de redes sociais onde seus egos são massageados reciprocamente, suas teorias da conspiração confirmadas e seu amor pelo mito gozado e realizado. Estimulam reciprocamente sua lógica individualista e de desprezo dos métodos, validam o não uso das máscaras, os boatos sobre a vacina, menosprezam os resultados do *lockdown* e caem em armadilhas científicas das mais

simples, a saber, algumas:

- consideram que remédios geram efeito sem vincular ao mecanismo do retorno à média, ou seja, que mesmo pacientes não-tratados serão curados em algum percentual;
- que experimentos científicos precisam de isolamento de variáveis, de modo que o achismo de consultório não se compara ao laboratório;
- que a eficácia de qualquer remédio precisa de amostras altas, e não um ou dois casos ocorridos ao acaso;
- que, dado o retorno a média, somente com grupos controle (grupos que recebem remédios e grupos que recebem placebo) numerosos podem comprovar a eficácia de algum remédio.
- que os experimentos científicos devem publicados e principalmente capazes de reprodutibilidade.

Estes postulados científicos básicos são compartilhados por toda a comunidade. Um cientista da economia poderia acusar um grupo de médicos de não ter seguido o método, mesmo que não tenha conhecimentos específicos da Medicina – já que o básico da ciência é um presente para todos os seres humanos instruídos.

Claro que a cegueira ante estas armadilhas que praticamente brilham como luzes de natal só é possível a partir de um forte viés ideológico e de tentativa de validação tanto do ego como dos mitos nos quais acreditam.

O filósofo e lógico Bertrand Russell⁴, dizia que combater o medo deve ser uma das preocupações primordiais daqueles dotados de postura científica, pois o medo é como uma paixão irracional, e não como previsão racional de possíveis infortúnios. Para Russell, quando um teatro é tomado por um incêndio, o homem racional prevê o desastre tão claramente quanto o homem tomado de pânico, mas adota métodos prováveis de reduzir o desastre, ao passo que o homem tomado de pânico o agrava.

O Brasil em meio a pandemia é como uma audiência tomada de pânico, em meio a um teatro em chamas, necessita-se de calma, de instruções peremptórias quanto à maneira de nos salvarmos do fogo, sem que nesse processo nos despedacemos pisoteando uns aos outros. Mas enquanto epidemiologistas, cientistas, sociólogos e jornalistas tentam nos alertar quanto à necessidade de organização diante do perigo, nossos humpty dumptys ecoam suas vozes, hora para falar que o teatro não está pegando fogo, hora para falar que o fogo só atinge maricas e hora para falar que a organização feita pelos cientistas serve apenas aumentar as mortes pelo fogo (isso quando não estão dizendo que o chinês ao fundo da sala foi quem colocou fogo

no teatro e que a porta de emergência que ele abriu é na verdade uma saída para um fogo ainda mais quente).

Por mais difícil que seja, aqueles preocupados com ter uma atitude crítica diante de um incêndio devem fazer como Alice e explicarem que os fatos são outros e que estes fatos não podem ser constituídos por uma mera convicção pessoal sem qualquer embasamento.

Se a nossa sociedade⁵ chegou no estágio de evolução que temos hoje, em que ouve uma enorme redução da mortalidade infantil, do contágio por doenças, um enorme aumento da longevidade e uma melhora substancial em todos os aspectos da qualidade vida isso se deve à razão humana. Razão esta que é inerente ao ser humano, que a usou para criar vacinas e tratamentos médicos, mas que desde sempre vive em conflito com outras facetas da nossa natureza como o acato à autoridade, o pensamento mágico e a atribuição de infortúnio a elementos malfazejos.

Se existiu algo que Galileu Galilei, Charles Darwin, Edward Jenner, Oswaldo Cruz e Alexander Fleming tiveram em comum foi a exigência de que se aplicasse vigorosamente o critério da razão para entender o mundo, em vez de recorrer a geradores de ilusão como a fé, o dogma a revelação, a autoridade, o carisma, o misticismo, o profetismo, as visões, as instituições ou a análise interpretativa de texto sagrados. E sabemos que o número de vidas salvos por suas descobertas é inestimável.

Palavras-chave: Covid-19. Ciência. Democracia. Epistemologia.

REFERÊNCIAS:

1. Caroll, L. *Alice através do espelho*. Zahar: São Paulo, 2020
2. *Sociedade Brasileira de infectologia. Resposta ao Ofício nº 5422/2020/MPF/PRGO/3º ONTC*. São Paulo, 2020
3. *Folha de São Paulo. Com média móvel de óbitos crescente, Brasil ultrapassa 185 mil mortes pela Covid-19*. São Paulo, 2020. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/eqilibrioesaude/2020/12/com-media-movel-de-obitos-crescente-brasil-ultrapassa-185-mil-mortes-pela-covid-19.shtml>>. Acesso em: 20 dez 2020.
4. Russell, B. *No que eu acredito*. Porto Alegre: LePM, 2017
5. Pinker, S. *O novo iluminismo: em defesa da razão, da ciência e do humanismo*. Tradução de Laura Teixeira Motta e Pedro Maia Soares. São Paulo: Companhia das Letras, 2020.

EDITORIAL

200 anos do aniversário de Florence Nightingale: uma reflexão sobre seu legado para a Enfermagem na epidemiologia e controle de infecção

200 years of Florence Nightingale's birthday: a reflection on her legacy for Nursing in epidemiology and infection control

200 años del cumpleaños de Florence Nightingale: una reflexión sobre su legado para la enfermería en epidemiología y control de infecciones

Adriana Cristina de Oliveira¹

¹Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 07/01/2021

Aceito em: 07/01/2021

Disponível online: 07/01/2021

Autor correspondente:

Adriana Cristina de Oliveira

adrianacoliveira@gmail.com

Celebrar o ano Internacional dedicado ao Enfermeiro e às parteiras, designado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Organização Mundial de Saúde,¹ durante o bicentenário do nascimento de Florence não é mera coincidência ou acaso. Esse ano de especial homenagem à Enfermagem, deve nos provocar a refletir e re-significar o quanto a enfermagem tem influência global, e também sobre sua importância e valorização em todas as suas interfaces para com o cuidado do ser humano, um cuidado seguro e livre de riscos, sua capacidade de liderança e protagonismo.

A Enfermagem como profissão se organizou a partir do trabalho de Florence Nightingale, que atuou especialmente durante a Guerra da Crimeia (1854-1856), e lançou os fundamentos que norteiam a prática e a ciência da Enfermagem. A vanguarda de seu pensamento se expressa na sua aplicabilidade até os dias atuais,² e seu modelo pedagógico que norteou a formação de enfermeiras na Inglaterra, Nos Estados Unidos da América, no Brasil e em outras partes do mundo.

Nesse bicentenário do aniversário de Florence Nightingale, há muito o que se ressaltar sobre sua importância e influência e, que se estende para além de sua inegável contribuição no campo da enfermagem moderna nas áreas de política de saúde, estatística, controle de infecções, epidemiologia hos-

pitalar, arquitetura hospitalar, gerenciamento do cuidado ao paciente e cuidados paliativos, dentre outros.^{2,3}

E assim, o Journal of Infection Control (JIC) não poderia se furtar de celebrar e promover iniciativas que evidenciem a relevância dos trabalhos de Florence para a epidemiologia hospitalar, para o controle de infecções e sua aplicação nos dias atuais. Para melhor compreender o trabalho de Florence, é preciso rememorar as deploráveis condições encontradas por ela, nos campos de batalha durante a guerra da Crimeia e nos hospitais britânicos. Nessa época as taxas de mortalidade entre os soldados chegavam a uma em cada cinco homens, sendo registrados que as infecções matavam muito mais soldados, comparado àquelas mortes ocorridas nos campos de batalha.⁴ Destacando-se que, o trabalho do cirurgião estava voltado para tratar feridas de guerra através de amputação e desbridamento em pacientes tipicamente jovens e saudáveis, antes dos ferimentos. E nesse contexto, a partir da observação sistemática sobre a influência dos fatores ambientais, limpeza, iluminação, ventilação, ar puro, dieta, aquecimento e cuidado prestado, Florence, com grande habilidade de observação e organização, inicia um processo de intervir nessas condições, consideradas degradantes, nos locais em que os soldados eram alojados. Sua constatação a levou a desenvolver uma compre-

ensão do processo saúde-doença de forma ampla e abrangente, indo além do tratamento medicamentoso, perpassando por um conjunto de medidas que contribuíram enormemente para a recuperação do paciente.⁴

Especificamente voltando-se para o controle de infecções hospitalares, descrita como sua primeira área de influência,⁴ suas observações constituíram a base da epidemiologia hospitalar.⁵ Muito além de seu tempo, ela coletou dados sobre as taxas de mortalidade de soldados, distribuindo-as em três categorias: mortes causadas por doenças contagiosas evitáveis, mortes por feridas do paciente e mortes por todas as outras causas. E de tal forma, ela constatou que soldados estavam morrendo predominantemente por complicações evitáveis, registrando uma taxa de mortalidade de cerca de 32%. E como resultado de suas constatações sobre fatores que influenciavam o processo saúde-doença, ações foram implementadas para melhorar os padrões de cuidados e, a taxa de mortalidade caiu drasticamente, para menos de 2%,^{2,6} sendo seu trabalho reconhecido pela Royal Statistical Society.

Faz-se necessário ainda destacar que, estamos falando de um tempo em que não se conheciam os microrganismos ou nem ao menos se havia descoberto os antibióticos, sendo prevalente a teoria Miasmática, para a transmissibilidade das doenças, segundo a qual a doença era gerada espontaneamente a partir de “miasmas” que emanavam do solo, do ar e da água, associando a doença, sobretudo às condições insalubres dos hospitais e da falta de condições sanitárias.

No entanto, comemorando os 200 anos de seu nascimento, que impactos de seus ensinamentos “notas” e registros podemos considerar para nossos dias atuais? Fazendo uma breve retrospectiva, não nos resta dúvida de que os pilares para um cuidado seguro e livre de riscos foram claramente detalhados e reconhecidos em seu livro “Notas sobre Enfermagem: o que é e o que não é” e dentre outros de seus registros. Ainda hoje podemos reconhecer, que mesmo que tenhamos passado por significativos avanços, Florence já tratava da relação paciente (pessoa), ambiente e cuidado de saúde, ou seja, das condições organizacionais, ambientais e comportamentais necessárias

ao atendimento de qualidade e, cujo princípio permanece inalterado até hoje, constituindo essa tríade, quando em desordem, uma importante ameaça à segurança do paciente. Nesse sentido, Florence Nightingale é considerada uma das pioneiras na busca pela segurança do paciente, expressando essa preocupação na frase a ela atribuída: “Talvez pareça estranho enunciar como primeiro dever de um hospital, não causar mal ao paciente”. E, muitas de nossas ações como isolamento de pacientes, prevenção de contaminação cruzada, rotina de limpeza hospitalar, ventilação e destinação de resíduos, dentre outras, têm suas origens às práticas propostas por Nightingale em Scutari.⁴

Celebrar Florence é reafirmar nosso compromisso e atitude, visando impedir a ocorrência de ‘danos evitáveis’ e de comportamentos inseguros, é nos inspirarmos a continuarmos atuando e ousando na formação de enfermeiros, líderes do futuro que tenham como essência da profissão, o cuidado e bem-estar do paciente como metas que devemos sempre buscar.

REFERENCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). 2020: o ano internacional de profissionais de enfermagem e obstetrícia. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6092:oms-define-2020-como-ano-internacional-dos-profissionais-de-enfermagem-e-obstetricia&Itemid=844
2. Vandenbroucke JP, Vandenbroucke-Grauls CM. *Perioperative Nursing Clinics* 3 (2008) 19–26.
3. Warren Winkelstein, Jr. *Epidemiology* • Volume 20, Number 2, March 2009
4. Gill, Christopher J. Gill, Gillian C. *Nightingale in Scutari*, CID 2005;40, 1799–80.
5. Winkelstein, *Epidemiology*, 2009.
6. A note on the history of the calculation of hospital statistics. *Am J Epidemiol* 1988;127:699–702.

ARTIGO ORIGINAL

Soroprevalência da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em doadores de sangue no estado de Sergipe, nordeste do Brasil

Seroprevalence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in blood donors in the state of Sergipe, northeastern Brazil

Seroprevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en donantes de sangre en el estado de Sergipe, noreste de Brasil

Rafael de Souza Aguiar,¹ Ester Bencz,¹ Vanessa Oliveira Amorim,¹ Cibele Macedo Santos,¹ Íkaro Daniel de Carvalho Barreto,² Edivan Rodrigo de Paula Ramos,³ Marco Aurélio de Oliveira Góes.¹

¹ Universidade Federal De Sergipe, Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Biometria e Estatística Aplicada – UFRPE, Recife, PE, Brasil.

³ Departamento de Medicina/Universidade Federal do Paraná, PR, Brasil.

Recebido em: 25/07/2020

Aceito em: 13/09/2020

Disponível online: 13/09/2020

Autor correspondente:

Marco Aurélio de Oliveira Góes

marco.goes@saude.se.gov.br

RESUMO

Justificativa e objetivos: A prevenção da infecção pelo HIV ainda é um grande desafio. O sangue infectado é uma via de transmissão altamente eficaz, sendo fundamental diminuir o risco nas transfusões sanguíneas. O estudo tem objetivo de analisar a soroprevalência do HIV em doadores de sangue residentes no estado de Sergipe. **Métodos:** Estudo epidemiológico, observacional, retrospectivo relativo às doações realizadas no Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), entre 2007-2018. A análise estatística foi realizada pelo programa *R core team 2018*. **Resultados:** Foram analisadas 303.589 doações, com soroprevalência para HIV de 0,82%. As maiores taxas de inaptidão sorológica pelo HIV (0,85%) quando comparado aos outros tipos de doador ($p < 0,05\%$) foi verificado em doadores de repetição. Entre os HIV positivos foi observado maior soroprevalência para hepatite B, Hepatite C, sífilis, HTLV 1/2 em relação. **Discussão:** A identificação da infecção pelo HIV entre doadores de sangue, traz importante contribuição para

o conhecimento do comportamento da epidemia. Apesar da atual tendência atual decrescente entre doadores, é importante avaliar outras populações além das dos doadores de sangue, pois os critérios de seleção de doadores influenciam na positividade das amostras.

Palavras-chave: HIV; Doadores de Sangue; Soropositividade para HIV; Serviço de Hemoterapia.

ABSTRACT

Background and objectives: The prevention of HIV infection is still a major challenge. Infected blood is a highly effective route of transmission, and it is essential to reduce the risk of blood transfusions. The study aims to analyze HIV seroprevalence in blood donors living in the state of Sergipe. **Methods:** Epidemiological, observational, retrospective study on donations made at the Hemotherapy Center of Sergipe (HEMOSE), between 2007-2018. The statistical analysis was

performed by the program R core team 2018. **Results:** 303,589 donations were analyzed, with HIV seroprevalence of 0.82%. The highest rates of HIV serological disability (0.85%) when compared to other types of donor ($p < 0.05\%$) were found in repeat donors. Among HIV positive individuals, a higher seroprevalence for hepatitis B, Hepatitis C, syphilis, HTLV 1/2 was observed in relation. **Discussion:** The identification of HIV infection among blood donors makes an important contribution to the knowledge of the behavior of the epidemic. Despite the current decreasing trend among donors, it is important to assess populations other than blood donors, as donor selection criteria influence the positivity of the samples.

Keywords: HIV; Blood Donors; HIV seropositivity; Hemotherapy Service.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La prevención de la infección por VIH sigue siendo un desafío importante. La sangre infectada es una ruta de transmisión altamente efectiva, y es esencial para reducir el riesgo de transfusiones de sangre. El objetivo del estudio es analizar la seroprevalencia del VIH en donantes de sangre que viven en el estado de Sergipe. **Métodos:** Estudio epidemiológico, observacional, retrospectivo sobre donaciones realizadas en el Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), entre 2007-2018. El análisis estadístico fue realizado por el equipo principal del programa R 2018. **Resultados:** se analizaron 303.589 donaciones, con seroprevalencia del VIH del 0,82%. Las tasas más altas de discapacidad serológica del VIH (0,85%) en comparación con otros tipos de donantes ($p < 0,05\%$) se encontraron en donantes repetidos. Entre las personas VIH positivas, se observó una mayor seroprevalencia de hepatitis B, hepatitis C, sífilis, HTLV 1/2 en relación. **Discusión:** La identificación de la infección por VIH entre los donantes de sangre hace una contribución importante al conocimiento del comportamiento de la epidemia. A pesar de la tendencia actual de disminución actual entre los donantes, es importante evaluar las poblaciones que no sean donantes de sangre, ya que los criterios de selección de donantes influyen en la positividad de las muestras.

Palabras clave: VIH; Donantes de sangre; Seropositividad al VIH; Servicio de hemoterapia

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ainda é, atualmente, alvo de pesquisas em todo o mundo. Descoberto na década de 80, é responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Esse microrganismo e suas características peculiares como alta evasão do sistema imune e destruição de suas células, o tornaram uma epidemia mundial.¹

Desde sua descoberta, diversos avanços foram feitos. O entendimento sobre seu comportamento microbiológico, sua relação com o sistema imune e a progressão da infecção, permitiram a criação de medidas para frear sua disseminação.²

Porém, ainda longe de uma cura eficaz e disponível para todos, a principal forma de combate ao vírus é evitar ao máximo a sua transmissão. Essa transmissão pode ocorrer, mais comumente, por via sexual, porém, também, pela amamentação, gestação ou pelo contato com sangue infectado.³

O contato com o sangue infectado é uma via de transmissão altamente eficaz. Essa situação se traduz em casos de transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas e acidentes de trabalho e outros.⁴

Apesar de já bem estabelecida na prática médica e

utilizada mundialmente em diversos serviços de saúde, a transfusão sanguínea pode ser responsável por boa parte dessa transmissão.⁵

Diversas medidas foram desenvolvidas para diminuir este risco. Dentre elas, a doação voluntária e não remunerada, a triagem clínica do doador, e mais sensível e específica, a triagem sorológica.⁶

Todos os doadores devem ter amostras de sangue testadas para o HIV. Os testes utilizados podem detectar anticorpos, antígenos e até material genético do vírus. Entretanto, apesar dessas ferramentas, ainda existe um risco residual de transmissão.⁷

A inaptidão sorológica pelo HIV e o risco residual de transmissão do vírus variam muito em cada localidade. Isto tem relação direta com a prevalência do vírus na população, bem como as medidas de segurança transfusional realizadas em cada serviço.⁸

Assim, faz-se necessário, para melhor entendimento da realidade de cada local, bem como para avaliação dos padrões de qualidade do sangue gerado, a análise do perfil de doadores com inaptidão sorológica nos hemocentros.

O presente estudo teve como objetivo a análise da soroprevalência do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em doadores de sangue residentes no estado de Sergipe entre 2007-2018.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, observacional, retrospectivo relativo às doações realizadas no Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE) no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018.

Foram incluídas todas as doações de sangue realizadas por pessoas residentes em Sergipe dentro do período acima citado. Para a análise de dados, considerou-se: número total de doações, descartes de sangue por sorologia positiva, ano da doação (2007-2018), descartes por testes de ácido nucleico (NAT), sexo do doador (masculino e feminino), faixa etária do doador (< 20 anos, 20 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos e, ≥ 60 anos), tipo de doador (campanha/voluntário, reposição e convocado), regional de saúde onde residia o doador (Aracaju, Glória, Estância, Itabaiana, Lagarto, Propriá, Nossa Senhora do Socorro) e tipo sanguíneo (ABO, Rh).

Os testes para triagem sorológica seguiram os padrões da ANVISA e o regimento da Portaria Nº 158, de 04 fevereiro de 2016. Kits comerciais validados que detectam anticorpos ou antígenos por métodos imunoenzimáticos (ELISA), foram usados para detectar hepatite B (anti-HBc e HBsAg), hepatite C (anti-HCV), doença de Chagas, HIV (anti-HIV I/II e antígeno do HIV p24), e HTLV (anti-HTLV-I e anti-HTLV-II). A sífilis foi detectada através do teste de floculação (VDRL). A partir de 2014 iniciou-se o uso do teste NAT (Teste de Ácido Nucléico) para HIV, Hepatite B e Hepatite C.

Considerou-se como inaptidão sorológica a positividade em quaisquer dos testes de triagem, na primeira testagem. Quando considerado inapto sorologicamente, a doação deve ser bloqueada e descartada.

A análise estatística foi realizada por meio de testes do Qui-quadrado através do programa R core team 2018. Para garantir um intervalo de confiança de 95%, foram considerados significantes apenas valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período estudado foram realizadas 303.589 doações, sendo cerca de 75% delas realizadas por homens. A

maior parte dessas doações fora realizada por pessoas entre 20 e 39 anos, residentes no município de Aracaju, capital do estado de Sergipe. Durante esse período, um total de 2477 doações foram reagentes para o HIV. Portanto, a prevalência de HIV observada no nosso estudo foi de 0,82% (Tabela 1).

Em relação ao sexo, apesar de maior inaptidão sorológica no sexo masculino (0,83%), não se observou diferença significativa quando comparada a taxa de descarte do sexo feminino. Também não apresentou significância estatística, a inaptidão por faixa etária. Entretanto, foi observada uma relação inversa entre a idade e a positividade nos testes de triagem para o HIV, sendo os adolescentes e adultos jovens (< 20 anos e 20-29 anos) os responsáveis pelos maiores números (0,85%) (Tabela 1).

Em relação a regional de saúde onde residia o doador, Itabaiana (0,98%) apresentou a maior prevalência. Em contraste, sua regional vizinha, Lagarto, apresentou menor número de doações positivas (0,72%). A regional de Aracaju, responsável pelo maior número de doações, apresentou inaptidão em cerca de 0,78 % das suas doações (Tabela 1).

Quanto ao tipo de doador, a maior parte das doações foram realizadas por doadores de reposição (56,8%). Este mesmo grupo de doadores também foi o responsável pelas maiores taxas de inaptidão sorológica pelo HIV (0,85%) quando comparado aos outros tipos de doador ($p < 0,05\%$) (Tabela 2).

A tipagem sanguínea, tanto ABO como Rh, não apresentaram significância estatística. Apesar da maioria das doações serem do tipo O e Rh positivo, o descarte foi mais prevalente no tipo AB e nos doadores Rh negativos (Tabela 2).

Quando analisada a prevalência de outros marcadores sorológicos em pacientes que apresentaram positividade para HIV, o HBsAg, marcador de infecção ativa para o Vírus da Hepatite B (HBV) se destaca pelos maiores números (6,3%). Essa relação demonstrou um risco 11 vezes maior para a inaptidão pelo HBV em doadores HIV positivos.

Outro dado que se sobressai ao observarmos a tabela 5 é a maior prevalência de marcadores para outras doenças em doadores HIV positivos se comparados aos doadores HIV negativos. (Tabela 3)

Tabela 1. Parâmetros da epidemia: cenários atuais de transmissão do COVID-19 em Belo Horizonte/MG e em Itabuna/BA (Mar-Abr/2020).

Variáveis	Resultado reagente para HIV		Doações	OR (IC95%)	p-valor
	N	% (IC95%)			
Sexo					
Feminino	586	0,77 (0,70 - 0,83)	76448 (25.18)	0,92 (0,84-1,10)	0,079
Masculino	1891	0,83 (0,79 - 0,87)	227141 (74.82)	1	
Faixa Etária					
< 20 anos	124	0,85 (071 - 1,01)	14645 (4.82)	1,54 (0,94-2,52)	0,225
20 a 29 anos	992	0,85 (0,80 - 0,91)	116353 (38,33)	1,55 (0,97-2,47)	
30 a 39 anos	769	0,81 (0,75 - 0,86)	95378 (31.42)	1,46 (0,92-2,34)	
40 a 49 anos	431	0,79 (0,71 - 0,86)	54558 (17.97)	1,43 (0,89-2,30)	
50 a 59 anos	143	0,73 (0,63 - 0,86)	19397 (6.39)	1,34 (0,82-2,19)	
60 anos e mais	18	0,55 (0,34 - 0,87)	3258 (1.07)	1	
Regional de Saúde					
Regional Aracaju	1553	0,78 (0,74 - 0,81)	199285 (65.64)	0,88 (0,79-0,99)	0,014
Regional Socorro	395	0,88 (0,79 - 0,97)	44888 (14.79)	1,02 (0,83-1,26)	
Regional Estância	116	0,90 (0,74 - 1,07)	12916 (4.25)	1,01 (0,76-1,34)	
Regional Glória	54	0,88 (0,67 - 1,15)	6104 (2.01)	1,11 (0,94-1,31)	
Regional Itabaiana	216	0,98 (0,85 - 1,11)	22143 (7.29)	0,82 (0,65-1,03)	
Regional Lagarto	88	0,72 (0,58 - 0,88)	12213 (4.02)	1,04 (0,78-1,37)	
Regional Propriá	55	0,91 (0,69 - 1,18)	6040 (1,99)	1	
Total de Doações	2477	0,82 (0,78 - 0,84)	303589 (100,0)		

IC95% = intervalo de confiança de 95%

Tabela 2. Número de doações reagentes e não reagentes para HIV de acordo com tipo de doador e tipagem sanguínea (ABO e Rh).

Variáveis	Resultado reagente para HIV (n= 2477)		Doações (n=303589)	OR (IC95%)	p-valor
	N	% (IC95%)			
Tipo de Doador					
Convocado	44	0,52	8504 (2.80)	0,65 (0,48-0,88)	0,002
Reposição	1460	0,85	172062 (56.68)	1,07 (0,99-1,16)	
Voluntário/campanhas	973	0,79	123023 (40.52)	1	
ABO					
A	800	0,79	101726 (33.51)	0,94 (0,86-1,03)	0,368
AB	95	0,90	10521 (3.47)	1,08 (0,88-1,33)	
B	288	0,79	36503 (12.02)	0,94 (0,83-1,07)	
O	1294	0,84	154839 (51.00)	1	
Rh					
Negativo	362	0,85	42765 (14.09)	0,96 (0,86-1,07)	0,448
Positivo	2115	0,81	260824 (85.91)	1	

IC95% = intervalo de confiança de 95%

Tabela 3. Prevalência dos marcadores para as doenças infecciosas transmissíveis em doadores de sangue de acordo com a situação sorológica para HIV, 2007 – 2018.

Marcadores sorológicos	Anti-HIV Reagente (n=2477)		Anti- HIV Não reagente (3011120)		OR (IC5%)
	N	%	N	%	
Anti-HBc	134	5,41 (4,58 - 6,37)	6142	2,04 (1,99 - 2,09)	2,74 (3,2 - 3,27)*
HBsAg	156	6,30 (5,40 - 7,32)	1723	0,57 (0,55 - 0,60)	11,68 (9,86 - 13,83)*
Anti-HCV	50	2,02 (1,53 - 2,66)	2427	0,51 (0,49 - 0,54)	4,04 (3,03 - 5,36)*
Anti-HTLV I/II	22	0,89 (0,56 - 1,35)	669	0,23 (0,21 - 0,24)	4,02 (2,63 - 6,16)*
Sífilis	112	4,52 (3,77 - 5,42)	2365	1,46 (1,41 - 1,50)	3,19 (2,63 - 3,87)*
Chagas	12	0,48 (0,27 - 0,85)	452	0,15 (0,13 - 0,16)	3,24 (1,82-5,57)*

IC95% = intervalo de confiança de 95% / *valor de $p < 0,05$

Em relação a triagem sorológica com o teste de ácido nucleico (NAT), introduzido no serviço a partir de 2014, um total de 9 doações foram positivas para HIV neste teste. O maior ano com essa detecção foi em 2015, quando 3 doações foram bloqueadas.

DISCUSSÃO

Durante o período avaliado, a maior parte das doações foram feitas por pessoas do sexo masculino. Esse fato aparece como uma conformidade entre estudos realizados tanto em âmbito nacional, como em diferentes partes do mundo.^{5,9,10} O motivo pelo qual as mulheres não doarem tanto quanto os homens ainda é obscuro, entretanto Monich questiona a possibilidade de uma relação com menor hematócrito nas mulheres secundário à perda menstrual.⁹

Em relação a faixa etária, a maior parte das doações no Brasil ocorrem acima dos 29 anos,¹¹ assim como identificada em nosso estudo, no qual 56,85% dos doadores tinham 30 anos ou mais. Entretanto, observa-se gradativamente um aumento do número de doadores jovens, possivelmente estimulados pelas campanhas de doação.⁹

A inaptidão sorológica encontrada em nosso estudo, supera a média nacional do ano de 2017, em cerca de três vezes o seu valor.¹¹ Porém, esses valores podem variar bastante entre os serviços, mesmo em território nacional. Cita-se valores de inaptidão sorológica para o HIV entre 0,06-0,9%,^{9,12-15} demonstrando inclusive que o nosso estudo não vai ao encontro desses resultados.

Em âmbito internacional, esses valores apresentam maior variabilidade, como 0,003% no Reino Unido⁽¹⁶⁾ e 5,1% na Etiópia.¹⁷ Tais números têm relação com a prevalência da doença na população e as medidas de segurança transfusional exercidas em cada país.⁸

Em relação a faixa etária, a literatura ainda não apresenta um consenso. Nos nossos resultados, a maior prevalência se encontra entre os menores de 20 anos até 29 anos. Diferentemente, em outros estudos nacionais, a maior prevalência se encontrava em maiores de 30 anos¹⁵ ou mais especificamente entre 36-45 anos.^{12,13} Apesar de uma maior prevalência quanto menor fosse a faixa etária, estudos não suportam tal relação. Em âmbito internacional, porém, como Biadgo⁵ e Mohammed,¹⁸ ambos na Etiópia, observou-se uma maior prevalência do HIV quanto maior fosse a faixa etária do doador.

Em relação ao sexo, bem como a faixa etária, ainda não há um consenso. Na Eritreia,¹⁰ observou-se maior prevalência em doadores do sexo feminino ($p < 0,05$). Ao contrário de Tessema,¹⁹ onde foi averiguada uma prevalência duas vezes maior entre homens. Na realidade nacional, Magalhães,¹⁵ Personi,¹⁴ e Kupek¹² observaram maior prevalência em homens, enquanto Martins¹³ observou maior prevalência em mulheres.

O tipo de doador foi uma das variáveis que apresentou significância estatística em nosso estudo. Segundo Brasil,²⁰ a

doação de reposição consiste em uma doação realizada com intuito de “[...] atender à necessidade de um paciente, feitas por pessoas motivadas pelo próprio serviço, família ou amigos dos receptores de sangue para repor o estoque de componentes sanguíneos do serviço de hemoterapia”.

Esse fato é corroborado pelo estudo realizado em um hemocentro particular de Sergipe, o qual observou maior prevalência de HIV em doadores de reposição se comparado aos voluntários.²¹ Em estudo realizado por Rawat²² é também observado uma maior prevalência de inaptidão para o HIV em doadores de reposição se comparado a voluntários.

Sobre a tipagem sanguínea, apesar da relação já estabelecida de algumas doenças com tipo sanguíneo,²³ em nosso estudo, nenhum deles demonstrou predisposição a infecção do HIV. Apesar de maiores taxas de descarte nos tipos AB e Rh negativo, no Brasil, esse dado é pouco avaliado e, portanto, de difícil contraposição. Porém, em estudos do exterior, Batol²³ observou, com resultados significativos, maior relação do HIV com o tipo A positivo.

Quanto as coinfeções, sabe-se, seja pela questão imunológica, física (abertura de portas de entrada) ou até mesmo as atividades de risco semelhantes, que existe um maior risco de se adquirir o HIV na presença de outras ISTs, bem como adquirir outras ISTs sendo portador de HIV.^{2,24} Dessa forma, não seria incomum observar que a prevalência de outros marcadores sorológicos em pessoas que positivaram para HIV foi maior do que nas pessoas que não.

Além disso, boa parte dos estudos que analisa as coinfeções tem o HBV comumente relacionada ao HIV. Tal relação é bem variável entre os estudos, como em Tessema¹⁹ em ela correspondeu a cerca de 34% das coinfeções observadas, em contraste com Personi¹⁴ que tal correlação foi menor que 12,76%. Aventa-se que os fatores de riscos semelhantes justifiquem tal padrão.

Outro resultado que se destacou durante as análises foi a positividade apenas para o NAT. No nosso estudo das 303.589 doações realizadas, 9 foram identificadas na janela imunológica pelo NAT, enquanto em dados do território nacional de 12.080.804 amostras testadas, apenas 42 foram identificadas apenas pelo NAT.²⁵

Por fim, nota-se, de acordo com nossos resultados, maior prevalência de HIV em comparação com a média nacional de 2017, com certa predileção por doadores do sexo masculino, jovens (16-29 anos) e de reposição. Além disso, observa-se uma maior probabilidade de coinfeção em doadores HIV positivos nos testes de triagem, especialmente com o HBV.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à equipe do hemocentro do estado de Sergipe (HEMOSE) pela colaboração na liberação dos bancos de dados.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores informam a não existência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Montagnier L. 25 Years After HIV Discovery: Prospects for Cure and Vaccine. *Virology* 2010;397(2):248–54.
2. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *Lancet* 2014;384:258–71.
3. Soares R, Arminho RD, Rocha G. A Imunodeficiência e o Sistema Imunitário. O Comportamento em Portadores de HIV. *Arq Med* 2014;28(4):113–21.
4. Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015.
5. Biadgo B, Shiferaw E, Woldu B, Alene KA, Melku M. Transfusion-transmissible viral infections among blood donors at the North Gondar district blood bank, northwest Ethiopia: A three year retrospective study. *PLoS One* 2017;12(7):1–12.
6. Flausino GF, Nunes FF, Cioffi JGM, Carneiro-Proietti ABF. O Ciclo de Produção do Sangue e a Transfusão: o que o médico deve saber. *Rev Médica Minas Gerais* 2015;25(2):269–79.
7. Martins TS, Nóbrega JOT. Segurança transfusional no Brasil: dos primórdios ao NAT. *Rev Bras Análises Clínicas* 2018;50(4):1–9.
8. Tafesse TB, Gebre AA, Gobalee S, Belay GD, Belew MT, Ataro D, et al. Seroprevalence and diagnosis of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among blood donors. *Hum Antibodies* 2017;25(1–2):39–55.
9. Monich AG, Dantas TW, Fávero KB, Almeida PTR, Maluf EC, Capeletto CDM, et al. Blood discard rate in a blood center in Curitiba – Brazil. Ten years of study. *Transfus Apher Sci* 2017;56(2):130–4.
10. Siraj N, Achila OO, Issac J, Menghisteb E, Hailemariam M, Hagos S, et al. Seroprevalence of transfusion-transmissible infections among blood donors at National Blood Transfusion Service, Eritrea: A seven-year retrospective study. *BMC Infect Dis* 2018;18(264):1–9.
11. Brasil. 6º Boletim de Produção Hemoterápica - Hemoprod 2017. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018.
12. Kupek E. Seroprevalence, Demographic and Blood Donation Characteristics of Blood Donors in the Santa Catarina State, Brazil. *JMED Res* 2014;2014(2014):1–12.
13. Paula A, Martins B, Silva B, Brondani D, Molin D, Mendes GA. Soroprevalência de doenças infecciosas em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Cruz Alta-Rio Grande do Sul. *Clin Biomed Res* 2015;35(4):211–6.
14. Personi LL, Aquino EC, Alcântara KC. Prevalence and trends in transfusion-transmissible infections among blood donors in Brazil from 2010 to 2016. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019;41(4):310–5.
15. Magalhães TA, Teles LF, Nascimento JE, Oliveira LMM, Xavier EMS, Aguiar KM, et al. Prevalência de inaptidão sorológica dos doadores de sangue no hemocentro regional de Montes Claros, Minas Gerais. *Fundam Care Online* 2016;8(3):4864–71.
16. Reynolds C, Davison KL, Brailsford SR. Safe supplies: few infections in UK blood and tissue donors. *Transfus Med*. 2019;29(4):239–46.
17. Sharew B, Mulu A, Tekla B, Tesfaye T. HIV sero-prevalence trend among blood donors in north east Ethiopia. *Afr Health Sci* 2017;17(3):712–8.
18. Mohammed Y, Bekele A. Seroprevalence of transfusion transmitted infection among blood donors at Jijiga blood bank, Eastern Ethiopia: Retrospective 4 years study *Infectious Diseases*. *BMC Res Notes* 2016;9(1):6–11.
19. Tessema B, Yismaw G, Kassu A, Amsalu A, Mulu A, Emmrich F, et al. Seroprevalence of HIV, HBV, HCV and Syphilis Infections Among Blood Donors at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia: Declining Trends Over a Period of Five Years. *BMC Infect Dis*. 2010;10(111):7.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. *Diário Oficial da União*. 2016 fevereiro 05. Seção 1. p. 37–57.
21. Santos EDA, Marcellini PS, Ribeiro JP. Avaliação epidemiológica das rejeições dos doadores de sangue no HEMOLACEN/SE no período de 2004 a 2006. *Rev Bras Análises Clínicas* 2008;40(4):251–6.
22. Rawat A, Diwaker P, Gogoi P, Singh B. Seroprevalence & changing trends of transfusion-transmitted infections amongst blood donors in a Regional Blood Transfusion Centre in north India. *Indian J Med Research* 2017;146(5):642–5.
23. Batool Z, Durrani SH, Tariq S. Association of ABO and RH blood group types to Hepatitis B, Hepatitis C, HIV and Syphilis infection, a five year' experience in healthy blood donors in a tertiary care hospital. *J Ayub Med Coll* 2017;29(1):90–2.
24. Jacociunas LV, Ribeiro ATB. A coinfeção sífilis/HIV e sua importância no rastreamento sorológico em bancos de sangue. *Clin Biomed Res* 2016;36(2):101–9.
25. Silva ACP, Góes VM, Ribeiro CNM. Implantação e Benefícios da Utilização do Kit NAT HIV/HCV/HBV nos Hemobancos do Brasil. *Rev Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde* 2017;8(17):18–28.

ORIGINAL ARTICLE

Cross-sectional study of suspected and confirmed COVID-19 patients in a public hospital complex in Curitiba (PR), Brazil*Estudo epidemiológico de pacientes com suspeita e confirmação de**COVID-19 em um complexo hospitalar público de Curitiba (PR), Brasil**Estudio epidemiológico de pacientes con COVID-19 sospechado y confirmado en un complejo hospitalario público de Curitiba (PR), Brasil*Fernando Werner Kasemodel,¹ Bernardo Olsson,² Maria Esther Graf,³ Rafaela Scariot,² Somaia Reda.¹¹Professor de Infectologia, Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc). Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. Hospital Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Received: 05/11/2020

Accepted: 18/11/2020

Available online: 18/11/2020

Corresponding Author:

Rafaela Scariot

rafaela_scariot@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background And Objectives: The pandemic of coronavirus disease (COVID-19) stems from a virus capable of causing severe acute respiratory syndrome (SARS). The understanding of this new disease demands epidemiological data. To determine the epidemiological profile of SARS and confirmed COVID-19 patients in a public hospital complex. **Methods:** Three-month cross-sectional study at a public hospital complex in Curitiba (PR, Brazil). It was included SARS tested patients using nasopharyngeal swab for COVID-19 laboratory diagnosis. Age-range (by quartiles), sex, forwarding, city of origin, hospitalization and evolution (discharge or death) were analyzed. An alpha of 5% was considered statistically significant. **Results:** 741 SARS patients were included. The predominant age-range was 37 to 50 years (26.6%), 57.1% was female, 57.9% were forwarded and 81.1% were from Curitiba. The confirmed-COVID-19 patients predominant age-range was 51 to 66 years. Men and forwarded patients had greater risk of presenting the disease being prevalence ratio (PR) 1.38 (1.05-1.81 / 95% confidence interval (CI)) and PR 2.11 (1.51-2.93 / 95% CI) times, respectively. The confirmed-COVID-19 hospitalized patients prevalent age-range was 54 to 67 years. Men and forwarded patients had higher risk of hospitalization

being PR 1.18 (95% CI = 1.04-1.33) and PR 2.17 (95% CI = 1.54-3.04) times, respectively. The confirmed discharged patients predominant age-range was 17 to 41 years and of those who died was 68 to 96 years. **Discussion:** COVID-19 is more prevalent in elderly, men and forwarded patients. This profile is also associated with higher risk of hospitalization. Age-range is associated with evolution.

Keywords: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Virus diseases; Intensive care units; Epidemiological statistics.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A pandemia da doença coronavírus (COVID-19) origina-se de um vírus capaz de causar síndrome respiratória aguda grave (SARS). A compreensão dessa nova doença exige dados epidemiológicos. Determinar o perfil epidemiológico de pacientes com SARS e COVID-19 confirmados em um complexo hospitalar público. **Métodos:** Estudo transversal de três meses em um complexo hospitalar público de Curitiba (PR, Brasil). Foram incluídos pacientes testados com SARS usando swab nasofaríngeo para diagnóstico laboratorial COVID-19. Foram analisadas faixas etárias (por

quartis), sexo, encaminhamento, cidade de origem, internação e evolução (alta ou óbito). Um alfa de 5% foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** 741 pacientes com SARS foram incluídos. A faixa etária predominante foi de 37 a 50 anos (26,6%), 57,1% do sexo feminino, 57,9% encaminhados e 81,1% de Curitiba. A faixa etária predominante dos pacientes com COVID-19 confirmado foi de 51 a 66 anos. Homens e pacientes encaminhados tiveram maior risco de apresentar a doença, sendo a razão de prevalência (RP) 1,38 (1,05-1,81 / intervalo de confiança (IC) de 95%) e RP 2,11 (1,51-2,93 / IC 95%) vezes, respectivamente. A faixa etária prevalente em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 54 a 67 anos. Homens e pacientes encaminhados apresentaram maior risco de internação, sendo RP 1,18 (IC 95% = 1,04-1,33) e RP 2,17 (IC 95% = 1,54-3,04) vezes, respectivamente. A faixa etária predominante dos pacientes confirmados com alta hospitalar foi de 17 a 41 anos e dos que morreram foi de 68 a 96 anos. **Discussão:** COVID-19 é mais prevalente em idosos, homens e pacientes encaminhados. Esse perfil também está associado a maior risco de hospitalização. A faixa etária está associada à evolução.

Palavras-Chave: Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2; Doenças virais; Unidades de terapia intensiva; Estatísticas epidemiológicas.

RESUMEN

Antecedentes y Objetivos: La enfermedad pandémica del coronavirus (COVID-19) se origina a partir de un virus capaz de provocar el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Comprender esta nueva enfermedad requiere datos epidemiológicos. Determinar el perfil epidemiológico de pacientes con SARS y COVID-19 confirmados en un complejo hospitalario público. **Métodos:** Estudio transversal de tres meses en un complejo hospitalario público de Curitiba (PR, Brasil). Se incluyeron pacientes sometidos a pruebas de detección del SRAS con un hisopo nasofaríngeo para el diagnóstico de laboratorio COVID-19. Se analizaron grupos de edad (por cuartiles), sexo, derivación, ciudad de origen, hospitalización y evolución (alta o muerte). Un alfa del 5% se consideró estadísticamente significativo. **Resultados:** Se incluyeron 741 pacientes con SARS. El grupo de edad predominante fue de 37 a 50 años (26,6%), 57,1% mujeres, 57,9% referidos y 81,1% de Curitiba. El rango de edad predominante de los pacientes con COVID-19 confirmado fue de 51 a 66 años. Los hombres y pacientes remitidos tenían un mayor riesgo de presentar la enfermedad, con la razón de prevalencia (RP) 1,38 (1,05-1,81 / intervalo de confianza (IC) del 95%) y RP 2,11 (1,51-2,93 / 95% CI) veces, respectivamente. El grupo de edad prevalente en pacientes hospitalizados con COVID-19 fue de 54 a 67 años. Los hombres y los pacientes derivados tenían un mayor riesgo de hospitalización, con RP 1,18 (IC del 95% = 1,04-1,33) y RP 2,17 (IC del 95% = 1,54-3,04) veces, respectivamente. El grupo de edad predominante de pacientes confirmados con el alta hospitalaria fue de 17 a 41 años y los que fallecieron fueron de 68 a 96 años. **Discusión:** COVID-19 es más prevalente en ancianos, hombres y pacientes referidos. Este perfil también se asocia a un mayor riesgo de hospitalización. El grupo de edad está asociado a la evolución.

Palabras Clave: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; Enfermedades virales; Unidades de Terapia Intensiva; Estadísticas epidemiológicas.

INTRODUCTION

Coronavirus disease (COVID-19) is the new disease from late 2019 and has its pathogen (severe acute respiratory

syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) associated with SARS.¹ The symptomatology includes fatigue, fever, cough and dyspnea,² and in more severe cases it can be presented as SARS. Regarding SARS, it is defined by Brazil's Ministry of Health as a flu-like syndrome associated with dyspnea and respiratory distress or persistent pressure in the chest, or oxygen saturation below 95% in ambient air or bluish color of the lips or face. In children, in addition to the previous signs and symptoms, the observation of nose-wing beats, cyanosis, intercostal retractions, dehydration and loss of appetite is necessary.³

SARS-CoV-2 infection has become of great importance from the end of 2019 due to its high infectious degree, quickly becoming pandemic. In Brazil, the first confirmed case occurred on February 26, 2020. On June 7, it had 691,758 total cases and 35,930 deaths.⁴ In parallel, the city of Curitiba, capital of the State of Paraná, during the 3 months evaluated in this study, evolved from zero official cases at the beginning of the study to a total of 1,312 infected and 57 deaths in the city at the end of the period.⁵

This disease has had a profound global impact, representing a serious threat to public health. It is believed that the last time the world witnessed a pandemic of this magnitude without access to a vaccine was in 1918-1919, with the Spanish flu.⁶ In this context, studies that seek to analyze the epidemiological profile of the disease are essential for developing public health strategies to reduce the negative impact of the disease.

In a joint mission between China and the World Health Organization (WHO) on COVID-19, a variable lethality rate of 5.8% (Wuhan) to 0.7% in the rest of China was observed.⁷ This variation in lethality also occurs between countries: in the middle of March, Italy had an estimated lethality of 7.2%, South Korea in the same period, had a rate of 0.9%.^{8,9} In addition, factors such as advanced age and clinical comorbidities seem to be able to aggravate the disease.¹⁰

In the American context, a study in New York City with 2,199 patients aimed to outline the profile of COVID-19 confirmed patients: the median age observed among all patients was 65 years; the median of patients who died was 75 years; and the majority of admitted patients were male (59%).¹¹ The data in relation to sex are in line with those obtained by Chinese cohorts, which demonstrated a greater severity disease in males.¹²

In Brazil, epidemiological studies on COVID-19 are scarce. Part of this deficiency is due to the fact that the epidemic arrived late when compared to other countries.

The present study aims to observe the epidemiological profile of suspected and confirmed COVID-19 patients, who sought care at a public hospital complex in Curitiba, which was considered a reference for the management of the disease in the capital of the State of Paraná.

METHODS

Ethical aspects

This research was approved by a local ethics committee, under protocol number 32149420.4.0000.5225 on May 28, 2020. All the research followed Helsinki declaration principles.

Study design

This cross-sectional and retrospective study was carried out in a public hospital complex of reference for the COVID-19 patients treatment in Curitiba, capital of the state of Paraná, in southern Brazil. The hospital complex consists of five units. At this time of pandemic, it contains a total of 74 intensive care unit (ICU) beds and 66 respiratory isolation beds, all specific for COVID-19, divided between three units.

The inclusion criteria were patients with SARS seen at

the hospital complex from March 7th to June 7th, 2020. For the SARS classification it was used oxygen saturation < 95% in ambient air; signs of respiratory distress or increased respiratory rate according to age; worsening of the clinical conditions of pre-existing disease; hypotension or signs and symptoms of shock: decreased tissue perfusion clinically evaluated, decreased diuresis, or diuresis less than 0.5 ml/kg/h, capillary filling > 3 seconds, skin pallor and altered level of consciousness; and individuals with acute respiratory failure during the pandemic. For the children, in addition to the previous items, nasal wing beats, cyanosis, intercostal retractions, clinically assessed dehydration and lack of appetite were also observed. All SARS patients became suspected of COVID-19 and therefore performed the nasopharyngeal swab collection for analysis using the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) technique, all processed by a single laboratory (LACEN, Curitiba (PR), Brazil). The exclusion criteria consisted of COVID-19 suspected patients who got hospital discharged before nasopharyngeal swab collection.

To determine whether immediate hospitalization was needed, the symptoms presented at the time of care were taken into account. The analysis consisted of observing the presence or not of the following signs: respiratory rate > 25 bpm, dyspnea, oxygen saturation in ambient air < 95%, respiratory distress and worsening of the clinical conditions of pre-existing disease. The signs evaluated for ICU admission were based on shock, vital organs dysfunction, respiratory failure and/or hemodynamic instability.

Data

The independent variables analyzed included age-range, sex, forwarding from another health service and city of origin. These data were obtained using a specific form filled-up on patient admittance was at hospital complex. The patient age was analyzed by age-ranges delimited by quartiles; the forwarding variable was dichotomized as "with forwarding", covering patients who came from emergency care units, basic health units, mobile emergency care service or other hospitals, and "without forwarding", comprising patients who seek care directly from their homes; the city of origin variable was dichotomized in

Curitiba or Metropolitan area, which is composed by 29 cities.

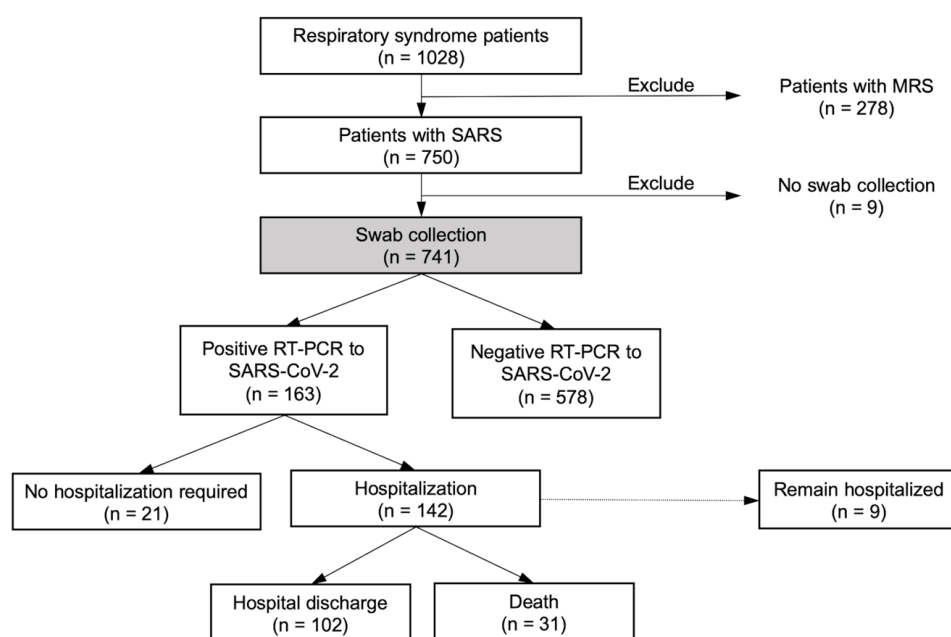
The independent variables were compared with the RT-PCR result (positive or negative), the need for hospitalization (yes or no) of the confirmed COVID-19 patients, and the outcome of the confirmed hospitalized patients (hospital discharge or death). In this manner, one main group and two subgroups were formed. The main group was composed by all patients included in the study, whereas the two subgroups were composed by confirmed-COVID-19 patients and confirmed-COVID-19 patients with an outcome (hospital discharge or death). It is worth to mention that the evolution of all patients who took part in this study was updated on June 30 in order to obtain a more complete picture of the clinical outcome of all patients included.

Statistical analysis

The computation of collected data was performed in a Microsoft Office Excel (2007, version 12.0 for PC) spreadsheet. The tests performed to compare the dependent variables with the independent variables were the Chi-Square test, Fisher's Exact test and Mann-Whitney U test. The IBM Statistical Package for the Social Sciences software (version 24.0; IBM SPSS, Chicago, United States of America) was used to perform those tests. An alpha of 5% was considered statistically significant ($P < 0.05$).

RESULTS

Altogether, 1,028 patients with respiratory conditions were treated at the hospital complex, of which 750 presented SARS and were suspected of COVID-19. Regarding the 750, 9 patients had no nasopharyngeal swab collection and were excluded from the study, resulting in 741 patients. Regarding the age of the patients included, the predominant age-range was 37 to 50 years (26.6%). As for sex, the sample was predominantly composed of women (57.1%). For the variables "forwarding" and "city of origin", 57.9% patients were forwarded to the hospital complex by other health units and 81.1% were from Curitiba, respectively. Regarding the RT-PCR result, 163 (22.0%) patients tested positive for COVID-19. The data referring to the study population as well as the positivity can be seen in figure 1.



MRS = mild respiratory syndrome; SARS = severe acute respiratory syndrome; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome corona virus 2.

Figure 1. Flow diagram displaying exclusion criteria for the final study population and its evolution.

In relation to age, confirmed COVID-19 patients had a higher median age 53 (17 - 96) when compared to negatives [50 (1 - 96)] ($P = 0.007$) and the predominant age-range was 51 to 66 years ($P = 0.020$). Related to sex, men had PR 1.38 (1.05-1.81 / 95% CI) times the chance of presenting disease when compared to women ($P = 0.019$). With regards to forwarding, forwarded patients had PR 2.11 (1.51-2.93 / 95% CI) times the chance of presenting the disease when compared to patients without forwarding ($P < 0.001$). There was no statistically significant difference between origin and positivity ($P = 0.442$). Full data can be viewed in table 1.

With respect to age of positive patients who required hospitalization, it was observed that the predominant age-range was 54 to 67 years ($P = 0.001$). Regarding to sex, it was observed that the risk of men requiring hospitalization was PR 1.18 (1.04-1.33 / 95% CI) times when compared to women risk ($P = 0.010$).

In relation to forwarding, it was observed that the forwarded patients had a greater risk [PR 2.17 (1.54-3.04 / 95% CI)] requiring hospitalization ($P < 0.001$). No statistically significant difference was found between origin and hospitalization ($P = 0.569$).

Among the 142 patients who required hospitalization, 102 (71.8%) evolved to hospital discharge and 31 (21.8%) to death. Nine patients (6.4%) were still hospitalized and therefore excluded from these analyzes. It was observed that the predominant age-range of confirmed patients who got hospital discharge was 17 to 41 years old ($P = 0.001$). There was no statistically significant difference between sex, forwarding and city of origin ($P > 0.05$). In the group of patients who evolved to death it was observed that the predominant age-range was 68 to 96 years ($P = 0.001$). There was no statistically significant difference between sex, forwarding and origin city ($P > 0.05$). Table 2 shows the results mentioned above.

Table 1. Distribution of patients with positive and negative results for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) according to age, sex, forwarding and city of origin.

	RT-PCR result		Total	P value	PR (95% CI)
	Positive	Negative			
Median age (min. - max.)	53 (17-96)	50 (1-96)		0.007*	-
	N (%)	N (%)	N (%)		
Age range					
1-36 years	28 (14.7)	163 (85.3)	191 (100.0)	0.020*	-
37-50 years	43 (21.8)	154 (78.2)	197 (100.0)		
51-66 years	50 (27.5)	132 (72.5)	182 (100.0)		
67-96 years	42 (24.6)	129 (75.4)	171 (100.0)		
Sex					
Male	83 (26.1)	235 (73.9)	318 (100.0)	0.019*	1.38 (1.05-1.81)
Female	80 (18.9)	343 (81.1)	423 (100.0)		
Forwarding *					
Yes	113 (27.4)	300 (72.6)	413 (100.0)	< 0.001 *	2.11 (1.51-2.93)
No	39 (13.0)	261 (87.0)	300 (100.0)		
City of origin €					
Curitiba	124 (21.6)	451 (78.4)	575 (100.0)	0.442 *	0.88 (0.63-1.22)
Metropolitan area	33 (24.6)	101 (75.4)	134 (100.0)		

*Chi-square test; *Mann-Whitney U test; min. = minimum; max. = maximum; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction; PR = prevalence ratio; CI = confidence interval; * 28 missing data; € 32 missing data; Bold means statistically significant difference.

Table 2. Distribution of COVID-19 confirmed patients according to hospitalization and evolution regarding age range, sex, forwarding and city of origin.

	Hospitalization		P value	PR (95% CI)	Evolution		P value	PR (95% CI)
	Yes N (%)	No N (%)			Discharge N (%)	Death N (%)		
Age range								
17-41 years	31 (70.5)	13 (29.5)	0.001*	-	29 (93.5)	2 (6.5)	0.001*	-
42-53 years	33 (86.8)	5 (13.2)			28 (87.5)	4 (12.5)		
54-67 years	44 (93.6)	3 (6.4)			30 (73.2)	11 (26.8)		
68-96 years	34 (100.0)	0 (0.0)			15 (51.7)	14 (48.3)		
Sex								
Male	78 (94.0)	5 (6.0)	0.010*	1.18 (1.04-1.33)	57 (78.1)	16 (21.9)	0.676*	1.04 (0.86-1.26)
Female	64 (80.0)	16 (20.0)			45 (75.0)	15 (25.0)		
Forwarding * €								
Yes	113 (100.0)	0 (0.0)	<0.001*	2.17 (1.54-3.04)	79 (76.0)	25 (24.0)	0.357*	0.86 (0.70-1.04)
No	18 (46.2)	21 (53.8)			16 (88.9)	2 (11.1)		
City of origin £, €								
Curitiba	106 (85.5)	18 (14.5)	0.569*	0.94 (0.83-1.07)	76 (77.6)	22 (22.4)	0.547*	0.94 (0.77-1.14)
Metropolitan area	30 (90.9)	3 (9.1)			24 (82.8)	5 (17.2)		

*Chi-square test; # Fisher's exact test; PR = prevalence ratio; CI = confidence interval; * Eleven missing data in hospitalization analysis; * Nine missing data in evolution analysis; £ Six missing data in hospitalization analysis; € Six missing data in evolution analysis; Bold means statistically significant difference.

DISCUSSION

In the present study, we observed a predominance of females in SARS patients, which is similar to other studies.¹³ A possible explanation for this distribution stems from the fact that women seek more health care than men.¹⁴ This trend seems to be influenced by socio-cultural,¹⁵ psychological and some biological factors.²⁶ In this same group, most patients sought care through forwarding. This result is somewhat expected, given the characteristic of the health system in which the hospital complex is inserted, which is stratified into levels of complexity and integrated. The reason (forwarded/total patients) found can serve as a measure of comparison with those of other systems or with other regions, in order to measure the efficiency of this type of logistics in the pandemic midst.¹⁷

Regarding the confirmed COVID-19 patients rate found, there is a possibility of comparison with some studies. In a study by Xiao et al., with 1,113 tested, 27% were positive,¹⁸ a value close to what we found. In another study with 4,880 patients, 38% were positive,¹⁹ this difference in relation to our measurement may result from the selection of suspected COVID-19 patients: close contact with confirmed patients was also used as a criteria for suspicion by Liu et al. The addition of criteria for testing may be responsible for the increase in positivity, as can be seen in the article by Ai et al.,¹³ in which they obtained 59% positives. In this last study, besides the clinical criteria, it was included as suspects, patients who had computed tomography changed signs. That said, it is very likely that if in our study the swab collection was also done in patients with mild conditions, we would obtain more confirmed cases, but less positivity.

We also found an association between age groups and positive patients, besides watching a higher median age in these patients compared to negative patients. A possible explanation for this result was exposed by Liu et al.,¹⁹ in which it was observed that the elderly have a higher risk for SARS-CoV-2 infection. The reason why this happens is not yet consolidated and further studies are needed, but may have relation to immunological disorders or to a higher notification in older people for presenting more symptoms. Comparing our data with another study in Brazilian population, we noticed a difference in the predominant age group of patients with COVID-19.²⁰ In the study by Cunha et al, carried out in Brazil's Northern region (Macapá, AP), the prevalent age range was 30 to 39 years. This difference can be explained by the methodological choice of the age group division, and by the regional differences between the study locations, mainly in relation to the age distribution in the cities of both studies.²¹

Our study showed that men are more likely to have COVID-19. This may be explained because Brazil's economically active population is mostly male,¹⁴ thus, work outside and the moving need may have favored the SARS-CoV-2 transmission. Another probable factor, highlighted by Brazil's Surveillance of Risk and Protection Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey,²² is that men follow less social isolation and recommended prevention practices to COVID-19 when compared to women, therefore, they would possibly be more infected.

It was found that patients forwarded from other health levels are more likely to have the disease, as well as a greater chance of requiring hospitalization. In general, patients with severe forms of the disease are more likely to require hospitalization. In Brazil, despite the fact that hospitals attend the population that seeks hospital care directly, there is a health system that values the levels of care.²³ Primary care for public health in Brazil is provided by the Basic Health Units, while

secondary care is provided by the emergency care units. These lower levels are responsible for evaluating and resolving mild cases and for forwarding moderate and severe cases to hospitals (tertiary care).²³ This must have been one of the main reasons why forwarded patients had a greater chance of presenting COVID-19 and requiring hospitalization, since they had a previous evaluation.

The predominant age group of confirmed hospitalized COVID-19 patients was practically the same as the confirmed patients. However, it was observed that the older the quartile of positives, the higher the percentage of hospitalized patients, reaching 100% in the range of 68 to 96 years. This information is in agreement with the study in Wuhan, in which it was reported that older patients are more likely to be victims of a more serious condition.² This may be due to the higher prevalence of comorbidities and physical inactivity in this age group.²⁴

Culturally, unlike women, most Brazilian men seek help only for more serious health conditions, resulting in a worse clinical picture when they enter health care. This may explain the greater risk that men have to require hospitalization. In addition to the socio-cultural aspect, there are also differences in the biological spectrum, since women have better immune response to infections when compared to men, this divergence is probably related to the difference in sex hormones, since they influence the development of the immune system.¹⁶

In our study, of 163 confirmed cases, there were a total of 31 deaths, comparing this value with Macapá's research,²⁰ in which 37 deaths were found in a total of 1,560 patients, we observed a considerable difference, possibly due to the testing process and patients included in the analysis. In the comparison between age groups and hospital evolution, we found a prevalence of younger ages evolving to discharge and older ages evolving to death. This result is in line with those of some other studies,¹¹ in which older ages had greater severity of the disease.

In the present study there were some limitations like absence of data per capita income, presence of nine patients without outcome and the lack of testing of mild respiratory symptoms patients – due to the collection protocol at the hospital complex prioritizing moderate and severe conditions. Finally, there were missing data in some statistical analysis that fortunately did not limit our results.

Epidemiology is fundamental in the current pandemic of COVID-19 context. The disease is characterized by a clinical respiratory syndrome with varied symptoms, including fatigue, fever, cough and dyspnea,² which can progress to SARS in severe cases.³ The pandemic in Brazil is characterized by adoption of uncoordinated public measures to combat COVID-19, low testing coverage,⁴ intense underreporting and profound social inequality for access to health.²⁵ Therefore, epidemiological information on COVID-19 improves strategies accuracy to deal with the pandemic.

In conclusion, in the present study it was verified that COVID-19 is more prevalent in older patients, in men and in forwarded patients. This epidemiological profile is also associated with a higher risk of hospitalization in COVID-19 confirmed patients. Age is associated with hospital discharge and death. To increase the strength of evidence, further studies with larger samples would be interesting to confirm our results.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support: None reported.

Potential conflicts of interest: All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

REFERENCES

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44. PMID: 32123347. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z Available from: <https://go.nature.com/2Jswl2O>
2. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-41. PMID: 32077115; doi: 10.1111/all.14238. Available from: <https://bit.ly/2JAvYDA>
3. Ministério da Saúde. Definição de Caso e Notificação. 2020. Available from: <https://bit.ly/2VMcsXQ>. Accessed in 2020 (Aug 21).
4. Painel Coronavírus Brasil. 2020. Available from: <https://bit.ly/3hiRzwM>. Accessed in 2020 (Aug 21).
5. Governo do Estado do Paraná – Secretaria da Saúde. Coronavírus (COVID-19). Available from: <https://bit.ly/30H3kXn>. 2020. Accessed in 2020 (Aug 21).
6. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, et al. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team. 2020;9:1-20. Available from: <https://bit.ly/2XSFSOT>. Accessed in 2020 (Sep 18).
7. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Available from: <https://bit.ly/3hw8j3F>. Accessed in 2020 (Aug 21).
8. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 2020;323(16):1545-6. PMID: 32167538; doi: 10.1001/jama.2020.4031. Available from: <https://bit.ly/2zBT9J3>
9. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Updates on COVID-19 in Korea. Available from: <https://bit.ly/2Bg3meM>. 2020. Accessed in 2020 (Aug 21).
10. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2005-11. PMID: 32220208; doi: 10.1056/NEJMoa2005412. Available from: <https://bit.ly/2Gr0LBq>
11. Paranjpe I, Russak A, De Freitas JK, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382:2372-4. PMID: 32511655; doi: 10.1101/2020.04.19.20062117. Available from: <https://bit.ly/2YD54P7>
12. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. PMID: 32217556; doi: 10.1136/bmj.m1091. Available from: <https://bit.ly/2Y-GeTfm>
13. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40. PMID: 32101510; doi: 10.1148/radiol.202000642. Available from: <https://bit.ly/3kVXhGg>
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas de Gênero. 2010. Available from: <https://bit.ly/3fSfuBO>. Accessed in 2020 (Aug 21).
15. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social [Utilization of health care services in Brazil: gender, family characteristics, and social status]. *Rev Panam Salud Publica.* 2002;11(5-6):365-73. PMID: 12162833; doi: 10.1590/s1020-49892002000500011. Available from: <https://bit.ly/3jh1JyX>
16. Li Y, Jerkic M, Slutsky AS, Zhang H. Molecular mechanisms of sex bias differences in COVID-19 mortality. *Crit Care.* 2020;24(1):405. PMID: 32646459; doi: 10.1186/s13054-020-03118-8. Available from: <https://bit.ly/2ZGJ8Vf>
17. Grupo Técnico da Comissão Intergestores Tripartite. Diretrizes para Organização das Redes de Atenção à Saúde do SUS. 2010. Available from: <https://bit.ly/32HyG1q>. Accessed in 2020 (Aug 21).
18. Xiao AT, Tong YX, Gao C, et al. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. *J Clin Virol.* 2020;127:104346. PMID: 32361324; doi: 10.1016/j.jcv.2020.104346. Available from: <https://bit.ly/2OBfkmo>
19. Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta.* 2020;505:172-5. PMID: 32156607; doi: 10.1016/j.cca.2020.03.009. Available from: <https://bit.ly/38csaCS>
20. Silva AWC, Cunha AA, Alves GC, et al. Clinical characterization and epidemiology of 1560 cases of COVID-19 in Macapá/AP, extreme north of Brazil. *Research Society and Development.* 2020;9(8):1-21. doi: 10.33448/rsd-v9i8.5499. Available from: <https://bit.ly/3emGv0s>
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE Cidades. Available from: <https://bit.ly/30yJfCI>. 2020. Accessed in 2020 (Aug 21).
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 18 - Doença pelo Coronavírus COVID-19. Available from: <https://bit.ly/32o-xPT8>. 2020. Accessed in 2020 (Aug 21).
23. Aguilera SLVU, França BHS, Moysés ST, Moysés SJ. Articulation between levels of healthcare services in the Curitiba Metropolitan Area: challenges for managers. *Rev Adm Pública.* 2013;47(4):1021-40. doi: 10.1590/S0034-76122013000400010. Available from: <https://bit.ly/3guwCy3>
24. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-4. PMID: 32191259; doi: 10.1001/jama.2020.4326. Available from: <https://bit.ly/3fTXIVC>
25. Barreto ML. Health inequalities: a global perspective. *Cien Saude Colet.* 2017;22(7):2097-108. PMID: 28723991; doi: 10.1590/1413-81232017227.02742017. Available from: <https://bit.ly/34Urhwn>

ORIGINAL ARTICLE

Chronology and symptoms of the new coronavirus disease 2019*A cronologia e os sintomas da doença do novo coronavírus 2019**La cronología y síntomas de la nueva enfermedad por coronavirus 2019*

Renata Paula Lima Beltrão,^{1,3} Alba Angélica Nunes Mouta,¹ Paulo César Monteiro Florêncio,¹ Ricardo Neves Couto,² Francisco Eduardo Paiva Silva e Silva Mouta,¹ Reinaldo da Silva Bezerra Mouta,¹ Joyce Daniela da Silva Lima Ferraz Florêncio,¹ Gabriel Phelipe Dantas do Nascimento,¹ Ricardo Antonio Lo Ré,¹ Paloma Carolina Teixeira Batista,¹ Luiz Sabino Alves Júnior,¹ Camila Maila Fontinele Beltrão,³ Augusto César Beltrão da Silva.³

¹Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI, Brasil.

²Universidade Regional da Bahia (UNIRB), Vila Nova, BA, Brasil.

³Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Parnaíba, PI, Brasil.

Recebido em: 17/11/2020

Aceito em: 18/11/2020

Disponível online: 18/11/2020

Autor correspondente:

Paulo Cesar Paulo Cesar Monteiro Florencio

pcmflorencio@gmail.com

ABSTRACT

The new coronavirus disease (COVID-19) is clinically characterized by the occurrence of flulike syndrome, with the presentation of symptoms such as fever, cough, odynophagia, dyspnea and respiratory distress. The disease can progress quickly to acute respiratory distress syndrome. The aim of the study is to show the signs and symptoms that constitute the clinical picture of COVID-19, in addition to describing the order of appearance and duration of the most prevalent symptoms. This is a retrospective quantitative study based on the medical records analysis of symptomatic patients with confirmed cases of COVID-19, which seeks to carry out an analysis of the occurrence and duration of symptoms. The most observed symptoms in the study population were: fever, asthenia, headache and cough, with the occurrence of these symptoms being more frequent in the early days of the disease. As for duration, the symptoms that lasted the longest were cough, ageusia and anosmia. The latter two usually occurred in association with each other. The occurrence and duration of symptoms in our study were similar to those of published studies, except for neurological symptoms, which had a higher occurrence in the population of our study.

Keywords: Coronavirus Infections; Signs and Symptoms; Chronology; 2019 novel coronavirus Outbreak.

RESUMO

A nova doença coronavírus (COVID-19) é clinicamente caracterizada pela ocorrência de síndrome semelhante à gripe, com apresentação de sintomas como febre, tosse, odinofagia, dispnéia e dificuldade respiratória. A doença pode progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo. O objetivo do estudo é mostrar os sinais e sintomas que constituem o quadro clínico da COVID-19, além de descrever a ordem de aparecimento e a duração dos sintomas mais prevalentes. Trata-se de um estudo quantitativo retrospectivo baseado na análise de prontuários de pacientes sintomáticos com casos confirmados de COVID-19, que visa realizar uma análise da ocorrência e duração dos sintomas. Os sintomas mais observados na população estudada foram: febre, astenia, cefaleia e tosse, sendo a ocorrência destes sintomas mais frequente nos primeiros dias da doença. Quanto à duração, os sintomas que mais duraram foram tosse, ageusia e anosmia. Os dois últimos geralmente ocorriam em associação. A ocorrência e a duração dos sintomas em nosso estudo foram semelhantes às dos estudos publicados, exceto pelos sintomas neurológicos, que tiveram maior ocorrência na população de nosso estudo.

Palavras-Chave: Infecções por Coronavírus; Sinais e Sintomas; Cronologia; Doença por Coronavírus 2019-nCoV.

RESUMEN

La enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19) se caracteriza clínicamente por la aparición de un síndrome gripal, con la presentación de síntomas como fiebre, tos, odinofagia, disnea y dificultad respiratoria. La enfermedad puede progresar rápidamente al síndrome de dificultad respiratoria aguda. El objetivo del estudio es mostrar los signos y síntomas que constituyen el cuadro clínico del COVID-19, además de describir el orden de aparición y duración de los síntomas más prevalentes. Se trata de un estudio cuantitativo retrospectivo basado en el análisis de historias clínicas de pacientes sintomáticos con casos confirmados de COVID-19, que busca realizar un análisis de la ocurrencia y duración de los síntomas. Los síntomas más observados en la población de estudio fueron: fiebre, astenia, dolor de cabeza y tos, siendo más frecuente la aparición de estos síntomas en los primeros días de la enfermedad. En cuanto a la duración, los síntomas más prolongados fueron tos, ageusia y anosmia. Los dos últimos generalmente ocurrieron en asociación entre sí. La ocurrencia y duración de los síntomas en nuestro estudio fueron similares a los de los estudios publicados, excepto por los síntomas neurológicos, que tuvieron una mayor ocurrencia en la población de nuestro estudio.

Palabras-Clave: Infecciones por Coronavirus; Signos y Síntomas; Cronología; Enfermedad por Coronavirus 2019-nCoV

INTRODUCTION

After the occurrence of hundreds of cases of pneumonia with unknown etiology on January 30, 2020, the World Health Organization (WHO) announced an international public health emergency. In February of the same year the causative agent was discovered, known as coronavirus of severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-Cov-2). The disease became known as the new coronavirus disease (COVID-19), and the international health status was declared a pandemic on March 11, 2020.^{1,2}

The flu syndrome was identified by health authorities as the most common clinical presentation of COVID-19, characterized by an acute respiratory condition, recognized by feverish sensation or fever, accompanied by cough and / or odynophagia and / or runny nose and / or dyspnea and / or respiratory distress.³ In his research, Singhal (2020)⁴ mentions fever, odynophagia, myalgia, dry cough, asthenia and dyspnea as recurrent symptoms, emphasizing that they are nonspecific, common to several high frequency diseases, and are not mandatory as a symptom in all patients. In a study of 55,924 confirmed patients with SARS-Cov-2 infection, the following signs and symptoms were observed: fever (88.7%), cough (67.8%), asthenia (38.1%), sputum (33.4%), dyspnea (18.6%), myalgia or arthralgia (14.8%), odynophagia (13.9%), headache (13.6%), chills (11.4%), vomiting or nausea (5%), nasal congestion (4.8%) and diarrhea (3.8%).⁵ Regarding olfactory and gustatory dysfunctions, a frequency between 22.7% and 88.8% was found in the literature.⁶

The clinical spectrum of COVID-19 is broad and can be classified into 5 severity groups: asymptomatic, mild, moderate, severe and critical. Among symptomatic patients, 80% have a mild or moderate condition; 15% severe form and 5% tend to evolve to the critical form, with the possibility of rapid progression to Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (Bulut & Kato, 2020). Among patients who manifest the critical form, 50% die. In the elderly and / or immunosuppressed, the disease can present in an atypical way.⁸⁻¹⁰

The aims of this study are to point out the signs and symptoms that constitute the clinical spectrum of SARS-Cov-2

infection, as well as to describe the order of appearance and duration of each sign and symptom, using a population of 369 patients with laboratory confirmed cases of COVID-19.

METHODS

This is a retrospective quantitative study of medical records analysis, which observed 369 outpatients, symptomatic and with confirmed cases of COVID-19 from the city of Paranaíba - PI. It aims to raise frequency, duration and characterization of the signs and symptoms associated with the disease. There was no significant variation in gender in the population, 50.1% were women; and as for age, there was a variation from 1 to 93 years, with an average of 38.3 years, considering that 5% were up to 18 years old, 85% between 18 and 59 years old and 10% over 60 years old.

These patients were followed up by a remote monitoring team for a minimum of 14 days until they were asymptomatic, if necessary. For the identification of days throughout the text, the abbreviation "D" for day will be used, followed by the number referring to the day counted since the origin of the symptoms. The observational period was from April 1st to June 15th, 2020.

The data were collected and stored in the Excel program and then the calculations were performed with the statistical program SPSS, version 25. The data were tabulated and descriptive statistics were also performed with frequencies and chi-square distribution test.

RESULTS

The data referring to signs and symptoms were tabulated individually; the frequencies were calculated, organized and detailed regarding the days of follow-up. The parameterization of time took into account 15 days, a period in which the number of signs and symptoms was significant; after this period, the frequency of most signs and symptoms approached zero. Abdominal pain, chest pain, eye pain, arthralgia and anorexia do not appear on the table due to the low occurrence. It can be seen that some symptoms, in fact, have a higher prevalence than others, based on the outputs from chi-square statistical tests with $p < 0.05$, on each of the days observed.

In D1, the most identified signs and symptoms, in order of prevalence, are: fever, headache, cough, asthenia and myalgia, all present in more than 100 cases; followed by anosmia, ageusia, odynophagia, diarrhea and runny nose, present in more than 50 cases; in addition, cases of dyspnea, sneezing, chills, nausea and vomiting are identified. This pattern of appearances and prevalence continues until D5; when between D6 and D7 the cases are reduced to approximately half, with a tendency to be excluded on subsequent days. Running away from the pattern, the cases of anosmia and ageusia do not reduce until D7, and it is possible to verify the maintenance of these symptoms; in many cases, they appear between D7 and D8.

DISCUSSION

Fever was the most reported symptom, varying from 1 to 5 days, but in a non-continuous way, with irregular intervals of 3 to 9 days. The association of this complaint with other symptoms is common: 26.7% reported an association with myalgia, 26.2% with asthenia, and 4.3% with chills. Still

Tabela 1. Frequência dos sintomas da COVID-19 distribuídos nos dias.

Sinais/Sintomas	Total (n)	Total (%)	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	Dias 8º	9º	10º	11º	12º	13º	14º	15º
Febre	232	62,8	213	203	197	182	174	154	133	110	96	83	74	60	42	26	0
Astenia	191	51,7	117	115	120	112	113	99	98	84	79	77	65	58	42	28	1
Cefaleia	191	51,7	157	142	140	138	129	121	108	100	84	74	67	52	40	32	24
Tosse	173	46,8	126	132	123	116	113	108	99	87	87	78	74	59	51	38	34
Anosmia	153	41,4	80	86	85	86	82	92	100	102	91	79	68	56	51	38	28
Mialgia	134	36,3	115	114	104	93	72	71	56	54	40	38	35	29	21	14	9
Ageusia	125	33,8	78	79	77	77	80	82	85	84	77	52	49	49	46	28	19
Diarréia	97	26,2	55	57	56	56	54	54	41	40	32	28	28	22	19	13	6
Coriza	86	23,3	54	73	73	55	65	51	46	36	32	31	26	14	14	8	7
Odinofagia	79	21,4	74	75	72	72	70	62	60	47	42	40	34	24	19	11	8
Dispneia	55	14,9	32	31	29	31	30	30	26	29	25	23	19	19	16	12	0
Náusea	28	7,5	9	11	6	5	6	4	6	8	12	3	3	3	0	0	0
Espirro	19	5,1	14	11	11	8	7	6	6	4	3	3	1	1	2	1	0
Calafrio	18	4,8	12	12	11	7	4	10	10	9	6	5	8	4	2	1	0
Vômito	14	3,7	6	7	6	7	7	6	4	4	4	2	2	1	1	0	0
Valor <i>p</i> do qui-quadrado	-	-	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

associated with fever, only three patients reported eye pain and one referred arthralgia. The uncommon association of these last two symptoms with fever in COVID-19 can be useful from a clinical point of view, especially in the differentiation of other infectious diseases, such as Dengue, which even with fever at the onset of the condition, it has the common association with arthralgia and oculalgia.¹⁰

Regarding the temperatures reached by the fever in COVID-19, they tend to be milder. Higher values in cases of exacerbation of the immune response or co-infections with bacterial agents.^{7,11} In our sample, most of the patients reported a temperature between 38° and 38.9°C, justified because they are outpatients, therefore, milder cases of the disease. Fever is a less frequent complaint in elderly patients, however, in our sample, 64% of the elderly have this symptom.¹¹

Asthenia was presented by 51.7% of the patients, with an average of 6. 4 days, and the duration varied from 4 to 23 days. Myalgia was present in the clinical picture of 118 patients in D1, reaching 134 people up to D8, and only 5 patients after D10. Chills reached 18 patients, 4.8%, 12 of these also presented it in D1. Headache was reported by more than 50% of patients, diverging from the data found by Pimentel (2020).⁶

The cough reported by the 173 patients was of variable intensity, denying the existence of catarrhal and/or hemoptoic secretion. It was the symptom that remained the longest, with an average duration of 9.72 days, varying from 2 to 27 days, with the onset before D8 being more common. In cases of extended duration of the symptom, there was an strong association with chest pain referred to the sternal region, related to the muscular effort of the coughing act. Egypto Teixeira et al. (2020)¹³ compare the typical clinical manifestations of SARS-Cov-2 infection with H1N1, the first being described by non-productive cough, fatigue and gastrointestinal symptoms, and the second by productive cough and fever.

According to studies by Singhal (2020),⁴ the average time to onset of dyspnea is 5 days. In our study, the average for the beginning of the complaint was 9 days, with occurrence duration of 1 to 8 days. When dyspnea is associated with cardiovascular risk factors and / or disease, patients are more likely to develop complications such as viral pneumonitis, overlapping bacterial pneumonia and, in some cases, SARS.^{14,15}

Odynophagia was manifested by 79 patients (21.4%) over the course of the infection, usually appearing as an initial

symptom, 64 of them in D1. The duration of this symptom varied between 2 and 18 days, and 5 of the patients had odynophagia as the only symptom.

According to Oba et al (2020),¹⁶ in patients who did not manifest respiratory symptoms, diarrhea may be the first symptom of COVID-19. Coincidentally, in our study, out of the 55 patients who had diarrhea in D1, 80% had no respiratory symptoms. When diarrhea does not occur in D1, it follows respiratory symptoms 74% of the time. Rubin et al. (2020)¹⁷, already stated that the most common symptoms of COVID-19 are fever and respiratory symptoms; however, a significant portion presents alterations in the gastrointestinal tract, reflecting the inoculation of the virus in this system.

According to a study by Lin et al (2020),¹⁸ analyzing 95 confirmed patients for SARS-Cov-2 infection in China, 58 (61.1%) manifested gastrointestinal symptoms: diarrhea (23), anorexia (17), nausea (17), vomiting (4), gastroesophageal reflux (2) and epigastric discomfort (2). In our sample, the numbers were similar, with a predominance of diarrhea (97), nausea (28), abdominal pain (22), anorexia (15) and vomiting (14).

COVID-19-associated diarrhea is caused by the body's immune response, since it does not cause damage to the colon epithelium; on the other hand, inflammatory infiltrates are found throughout the gastrointestinal tract. In general, feces are described as yellow and watery, and may occur 2 to 9 times a day.¹⁶ In our research, diarrhea conditions usually occur for 1 to 4 days, not necessarily on consecutive days. The feces were characterized as pasty, non-fetid, of low volume, with 3 to 4 episodes per day, unrelated to food and with characteristic coloring.

Nausea was present in 28 (7.5%) patients during the progression of the disease, with an average duration of 1.9 days, ranging from 1 to 6 days. Regarding the appearance of the symptom, 8 patients presented in D1 and 10 presented after the D16 of evolution, the latest in D20. Vomiting reached 14 (3.7%) patients in the study, of which 7 patients had it in D1, usually as a single event, between D1 and D18. There was also an association of emesis with abdominal pain and diarrhea.

In our sample, neurological symptoms are more present than in studies by Carod-Artral (2020),¹⁹ which shows the frequency of onset: dizziness (16.8%), headache (13.1%), hypogeusia (5.6%) and hyposmia (5.1%). In our sample, headache affected 51.7% of patients, 82.1% of whom were in D1, and it was described as diffuse and of moderate to high intensity,

with a variation in duration from 1 to 13 days. 31% of patients reported an association with one or more gastrointestinal symptoms, being: 26.7% with diarrhea, 7.3% with abdominal pain, 4.7% with nausea and 3.6% with episodes of emesis.

According to Santos Goularte et al. (2020),²⁰ the duration of anosmia and ageusia varied from 2 to 5 days. In our sample, the average anosmia duration was 9.18 days, with a range from 2 to 27 days; and ageusia of 7.62 days, ranging from 2 to 18 days. These olfactory dysfunctions are common in some infections, such as rhinovirus, Epstein-Barr virus, parainfluenza virus and some coronaviruses, due to the inflammatory reaction of the nasal mucosa and consequent developed rhinorrhea.

However, in the case of COVID-19, the proportion of patients with rhinorrhea is low, and not always present in patients with complaints of ageusia and anosmia; and observing the of information about the real pathophysiological mechanisms of this infection and its dysfunctions, it is difficult to establish a pattern.²¹ According to the analyzes made by Johanna et al (2020),²² it was observed that 31 patients, 35.5% had nasal congestion or associated rhinorrhea and 6.5% had as their exclusive symptom the complete loss of smell and taste. In our data, 23.3% of patients reported coryza, ranging from D1 to D10, being more common up to D5. Sneezing was an event related to runny nose, 89.5% of the time.

CONCLUSION

The rapid spread, the human and social impact of SARS-CoV-2 defined the notoriety of COVID-19. The characterization of clinical spectra, signs and symptoms becomes relevant when they are common to several high frequency diseases. In our study, fever was observed as the most frequent complaint, followed by asthenia, headache and cough. The occurrence and duration of symptoms was similar to that of other studies in the literature, except for neurological symptoms, which had a higher occurrence in our sample.

REFERENCES

- Esper RN, et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease 2019 - Events as they happen. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>>. Acesso em: 16 ago. 2020.
- Ministério da Saúde. (2020). Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Doença pelo coronavírus 2019: ampliação da vigilância, medidas não farmacológicas e descentralização do diagnóstico laboratorial. Boletim Epidemiológico [Internet]. Disponível em: http://maismedicos.gov.br/images/PDF/2020_03_13_BoletimEpidemiologico-05.pdf.
- Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). (2020). The Indian Journal of Pediatrics (April 2020)87(4):281-286.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine, 382(18):1708-1720.
- Pimentel, B. N. (2020). As disfunções olfativas e gustativas como apresentação clínica da COVID-19. Research, Society and Development, 9(8), e64985072-e64985072.
- Bulut, C., & Kato, Y. (2020). Epidemiology of COVID-19. Turkish journal of medical sciences, 50(SI-1), 563-570.
- Iser, B. P. M., Sliva, I., Raymundo, V. T., et al. (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 29, e2020233.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., et al. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature medicine, 26(4):450-452.
- Li, R., Pei, S., Chen, B., et al. (2020). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science, 368(6490): 489-493.
- Dias, L. B., Almeida, S. C., Haes, T. M., et al. (2010). Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. Medicina (Ribeirão Preto Online), 43(2):143-152.
- McIntosh K, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. Up ToDate. 2020.
- Egypto Teixeira, C. M., Madruga, G. D. A. M., de Medeiros, G. B. D., et al. (2020). Análise comparativa das pandemias COVID-19 e H1N1. Brazilian Journal of Health Review, 3(2):3591-3595.
- Costa, I. B. S. D. S., Bittar, C. S., Rizk, S. I., et al. (2020). O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114(5):805-816.
- Greenhalgh, T., Koh, G. C. H., & Car, J. (2020). Covid-19: avaliação remota em Atenção Primária à Saúde. Revista Brasileira De Medicina De Família E Comunidade, 15(42):2461-2461.
- Oba, J., Carvalho, W. B. D., Silva, C. A., et al. (2020). Sintomas gastrintestinais e abordagem nutricional durante a pandemia de COVID-19: guia prático para pediatras. Einstein (São Paulo), 18.
- Rubin, D. T., Feuerstein, J. D., Wang, A. Y., et al. (2020). AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary.
- Lin, L., Jiang, X., Zhang, Z., et al. (2020). Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut, 69(6):997-1001.
- Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol., 70:311-322.
- dos Santos Goularte, P., Dias, E. P., Gonçalves, S. L., et al. (2020). Manifestações clínicas, fatores de risco e diagnóstico na COVID-19. Revista Ulakes, 1.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siat, D. R., et al. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 1-11.
- Johanna, B. S., Santiago, C., Goizueta-San Martín, G., et al. (2020). Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. Neurología.

ARTIGO DE REVISÃO

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura

Multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: a literature review

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: una revisión de la literatura

Ariane Teixeira Volpat,¹ Elisa Mileni de Sá Gomes,² Emmanuelle Tavares Cunha,² Haliny Matos Vilaça,¹ Larissa Barroso Mayrink,² Larissa Veloso Hilarino,² Márcia Regina de Assis Guimarães,¹ Taynah Regianni Furtado Pereira,² Marcos Paulo Guimarães,² Patryk Marques da Silva Rosa,² Ana Luiza Ribeiro Campos,² Bruna Oliveira Cândido,¹ Isabela Lima de Oliveira,¹ Gabriel Henrique Vasconcelos Nascimento,¹ Nayara Bruna Germano,¹ Rafael Lucas Cecílio Mendes,² André Luiz Alvim.¹

¹Centro Universitário UNA, Contagem, MG, Brasil.

²Centro Universitário de Belo Horizonte, UniBH, MG, Brasil.

Recebido em: 30/07/2020

Aceito em: 13/09/2020

Disponível online: 13/09/2020

Autor correspondente:

Larissa Barroso Mayrink

larissabmayrink@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar como a literatura científica descreve a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a julho de 2020. Os seguintes descritores foram utilizados na pesquisa: “COVID-19”, “Coronavirus disease”, “Kawasaki syndrome”, “Multisystem Inflammatory Syndrome”. **Resultados:** Os artigos evidenciaram que a síndrome inflamatória multissistêmica passou a ser mais observada devido às suas manifestações clássicas. Destacam-se sinais laboratoriais como neutrofilia, linfopenia, fibrinogênio reduzido, PCR e D-dímero elevados, ferritina alterada e hipoalbuminemia, sendo estes os achados inflamatórios presentes na maioria dos pacientes pediátricos que manifestaram a síndrome. O tratamento de suporte é recomendado para apresentação leve ou moderada da doença, principalmente em casos de deterioração clínica ou doença grave. **Conclusão:** A manifestação de uma síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos ainda é pouco frequente, com escassos relatos e estudos no meio científico.

Descritores: COVID-19; Coronavirus disease; Kawasaki syndrome; Multisystem Inflammatory Syndrome.

ABSTRACT

Objective: To analyze how the scientific literature describes multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. **Method:** This is a narrative review carried out from February to July 2020. The following descriptors were used in the research: “COVID-19”, “Coronavirus disease”, “Kawasaki syndrome”, “Multisystem Inflammatory Syndrome”. **Results:** The articles showed that the presentation of multisystemic inflammatory syndrome started to be more observed due to its classic manifestations. Laboratory signs such as neutrophilia, lymphopenia, reduced fibrinogen, elevated CRP and D-dimer, altered ferritin and hypoalbuminemia stand out, these being the inflammatory findings present in most pediatric patients who manifested the syndrome. Supportive treatment is recommended for mild or moderate presentation of the disease, especially in cases of clinical deterioration or severe illness. **Conclusion:** The manifestation of a multisystemic inflammatory syndrome in pediatric patients is still infrequent, with few reports and studies in the scientific community.

Descriptors: COVID-19; Coronavirus disease; Kawasaki syndrome; Multisystem Inflammatory Syndrome.

RESUMEN

Objetivo: Analizar cómo la literatura científica describe el síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. **Método:** Esta es una revisión narrativa llevada a cabo de febrero a julio de 2020. Se utilizaron los siguientes descriptores en la investigación: "COVID-19", "Enfermedad por coronavirus", "Síndrome de Kawasaki", "Síndrome inflamatorio multisistémico". **Resultados:** Los artículos mostraron que la presentación del síndrome inflamatorio multisistémico comenzó a observarse más debido a sus manifestaciones clásicas. Se destacan signos de laboratorio como neutrofilia, linfopenia, fibrinógeno reducido, PCR elevada y dímero D, ferritina alterada e hipoalbuminemia, siendo estos los hallazgos inflamatorios presentes en la mayoría de los pacientes pediátricos que manifestaron el síndrome. Se recomienda el tratamiento de apoyo para la presentación leve o moderada de la enfermedad, especialmente en casos de deterioro clínico o enfermedad grave. **Conclusión:** La manifestación de un síndrome inflamatorio multisistémico en pacientes pediátricos aún es infrecuente, con pocos informes y estudios en la comunidad científica.

Descriptores: COVID-19; Coronavirus disease; Kawasaki syndrome; Multisystem Inflammatory Syndrome.

INTRODUÇÃO

Relatou-se, no dia 12 de dezembro de 2019 em Wuhan na China, o primeiro caso de Coronavírus Disease 2019 (COVID-19).¹ Inicialmente, a doença se manifestou como pneumonia de causa desconhecida em adultos.² Atualmente, sabe-se que a COVID-19 apresenta um acometimento multisistêmico e pode se manifestar em crianças, jovens e idosos, mesmo que com respostas e intensidades distintas. Apesar de se manifestar em qualquer faixa etária, a doença tem demonstrado impacto consideravelmente grave em indivíduos acima de 60 anos e portadores de comorbidades clínicas.³ De acordo com a Universidade Johns Hopkins, já foram confirmados no mundo 12.573.041 casos de COVID-19 e 561.865 mortes até 11 de julho de 2020, tornando-se o mais grave problema de saúde pública desta geração, sendo oficialmente declarado como uma pandemia em 11 de março de 2020.³⁻⁴

O vírus foi inicialmente encontrado em um exame de lavado broncoalveolar de três pacientes com COVID-19. O SARS-CoV 2, como é conhecido o microrganismo, é classificado como um β -Corona, sendo uma classe composta por RNA vírus e que possui em sua superfície proteínas *Spike*. Esse vírus é capaz de se ligar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), usando desse receptor protéico presente na membrana celular para infectar a célula. A partir desse contato entre o vírus e a célula, a membrana celular infectada adquire um novo arranjo estrutural, agora contendo as proteínas *Spike* do vírus. Esse rearranjo permite o reconhecimento por mecanismos apresentadores de antígenos, levando a liberação acentuada de citocinas e células imunes que, por fim, podem gerar a um comprometimento de órgãos como pulmões e coração.⁵

Em análise à faixa etária pediátrica, foram notificadas, no final do mês de abril de 2020 após a emissão de um alerta pela Sociedade de Pediatria do Reino Unido, manifestações clínicas condizentes com o quadro de infecção por SARS-CoV 2. Essa condição foi associada a pacientes com a COVID-19, sendo classificada como uma síndrome inflamatória multissistêmica, de sintomatologia semelhante à Doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico.⁶ Após o alerta emitido pelo Reino Unido, outros países como a Itália e os Estados Unidos também passaram a identificar tais casos.

A definição da síndrome como multissistêmica se dá pela presença da ECA2 em diferentes partes do organismo, como o pulmão, até então o mais evidenciado, os rins e o coração. Além disso, a enzima tem uma expressão mais branda em áreas como o cólon e o fígado. Contudo, mesmo que a ECA2 seja considerada a principal via de infecção do SARS-CoV-2, é importante questionar a existência de outros receptores celulares para o vírus.⁷

Até então, é aceito pela sociedade científica o fato de a doença ser menos frequente na população mais jovem e, quando se apresenta, se manifesta, na maioria das vezes, de forma mais branda, podendo até ocorrer de forma assintomática.⁷ Uma possível explicação para tal cenário pode se relacionar à fisiopatologia da doença, no que tange sua associação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Destaca-se que a ECA2 em crianças é imatura em comparação às de adultos, tendo assim, menor afinidade com o vírus, além de pacientes pediátricos apresentarem menor expressão da enzima quando se trata de seu aparelho respiratório, o que pode explicar o acometimento mais ameno da doença a nível pulmonar nessa faixa etária.²

Estudo descreveu preliminarmente a presença de uma resposta hiperinflamatória decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 na população pediátrica, demonstrando alterações nas artérias coronárias característica da doença de Kawasaki em um dos casos analisados. Além disso, observou alguns pacientes pediátricos hospitalizados que apresentavam manifestações clínicas e achados laboratoriais compatíveis com a síndrome de Kawasaki completo ou incompleto, acompanhado ou não de choque. Alguns pacientes com síndrome de Kawasaki prévia apresentaram maiores acometimentos cardíacos em decorrência da infecção por SARS-CoV-2, sendo associados à incidência de manifestação grave da doença Kawasaki-like ou Kawasaki-símile.³

Com isso, é perceptível que ainda há muitas variáveis a serem estudadas acerca do acometimento de crianças e adolescentes com a chamada síndrome inflamatória multissistêmica. Existem diversos aspectos a serem considerados, por exemplo, a resposta distinta do vírus quando se trata de crianças e adolescentes,^{2,3,7} além de ser necessário levar em conta que, por ser um cenário substancialmente novo, ainda há muito lacunas sobre o assunto e, assim, tais descobertas podem complementar o que já se sabe ou até mesmo refutar aquilo que se tem como verdade atualmente.

Apesar de ser considerada uma doença nova, com diversas incertezas e desafios para os pesquisadores e profissionais da saúde, esta revisão de literatura justifica-se por apresentar evidências científicas disponíveis relacionadas às repercussões clínicas na saúde da criança e do adolescente acometidos pela COVID-19. Dessa forma, será possível difundir maior conhecimento acerca da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes nessa circunstância.

Objetivou-se, portanto, analisar como a literatura científica descreve a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, por meio do levantamento de publicações indexadas nas plataformas Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e PubMed. Além disso, foram analisados manuais e protocolos relacionados à temática. A delimitação temporal incluiu os artigos elegíveis, no período de fevereiro a julho de 2020. Como estratégia de recuperação da informação científica, os seguintes descritores, em língua inglesa, foram considerados: "COVID-19", "Coronavirus disease", "Kawasaki syndrome", "Multisystem Inflam-

matory Syndrome”. Como critérios de exclusão, optou-se por artigos não relacionados à temática e que não estivesse disponível na íntegra *online*. Após avaliação dos critérios de elegibilidade e leitura flutuante dos estudos, os dados foram sistematizados em três categorias: i) o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no processo inflamatório; ii) manifestações clínicas e laboratoriais e iii) tratamento de suporte recomendado para a síndrome inflamatória multissistêmica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

i) O papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no processo inflamatório

Uma das discussões mais relevantes sobre o acometimento da população mais jovem se dá pelo entendimento do por que a síndrome poder se manifestar em diversos sistemas. É um consenso entre os pesquisadores sobre o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no processo infeccioso do vírus. No entanto, hipóteses sobre a existência de outros meios celulares precursores da infecção estão sendo levantadas, visando justificar o quadro multissistêmico da doença.^{1,4,5-8}

Tem-se como fato a interação do SARS-CoV-2 com a ECA2. Apesar disso, ainda se discute sobre o que difere nessa interação quando tal processo ocorre em crianças e adolescentes. Além da imaturidade da enzima conversora de angiotensina 2 em jovens, levanta a hipótese de diferentes concentrações, potenciais ligações e, até mesmo, configurações morfológicas dessa enzima, quando comparada em adultos. Além disso, sugeriram também que a possibilidade das células epiteliais alveolares de crianças e adolescentes desenvolverem uma resposta mais branda ao vírus e, com isso menos prejudicial à ECA2, seria uma justificativa plausível para uma menor suscetibilidade de jovens ao SARS-CoV-2.^{2,7}

No entanto, é preciso salientar que, como já dito, trata-se de um processo de descobertas e de mudanças. O papel da ECA2 nesse processo é reconhecido, mas ainda não foi bem limitado, de forma a esgotar suas variações, visto que também há modulações da mesma quando associada à comorbidades, levando ao agravamento dos quadros da doença, com sintomas característicos mais evidentes, independente da faixa etária.⁷

ii) Manifestações clínicas e laboratoriais

Os sinais e sintomas mais comuns da infecção causada pelo SARS-CoV-2 são tosse, febre, coriza, dor de garganta e dificuldade para respirar. Esse quadro ainda pode evoluir para uma síndrome respiratória aguda, caracterizada pela presença de alguns desses sintomas: desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio menor do que 95% em ar ambiente e coloração azulada dos lábios ou rosto.⁶ Entretanto, apesar das manifestações da COVID-19 em adultos serem mais próximas de uma síndrome gripal, nas crianças os sintomas frequentes foram febre, exantema, dor abdominal e diarreia.^{8,9}

Apesar da maioria da população pediátrica se apresentar assintomática à infecção pelo COVID-19, a apresentação da síndrome inflamatória multissistêmica passou a ser mais observada devido às suas manifestações clássicas. A presença de sinais específicos descritos na Tabela 1 indicam o provável desenvolvimento dessa síndrome.² Além disso, evidenciou-se a similaridade entre tal quadro e a Doença de Kawasaki e choque, devido à apresentação sintomática comum entre essas patologias.

Diante disso, firmaram-se sinais laboratoriais que sugerem a síndrome inflamatória multissistêmica, tais como neutrofilia, linfopenia, fibrinogênio reduzido, PCR elevado, D-dímero elevado, ferritina elevada e hipoalbuminemia, sendo estes os achados inflamatórios presentes na maioria dos pacientes pediátricos que manifestaram a síndrome. Além disso,

Tabela 1. Sinais a serem observados em pacientes pediátricos para identificação e comprovação de síndrome multissistêmica, 2020.

Evidências para comprovação do desenvolvimento de síndrome inflamatória multissistêmica
Crianças e adolescentes entre 0 a 19 anos com febre por mais de 3 dias acompanhada de dois dos sintomas abaixo:
1. exantema ou conjuntivite não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés);
2. hipotensão ou choque;
3. características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo sinais ecocardiográficos ou valores elevados de troponina/NT-proBNP);
4. evidência de coagulopatia (por PT, PTT, d-dímeros elevados); problemas gastrointestinais agudos (diarréia, vômitos ou dor abdominal);
E
valores elevados de marcadores de inflamação (VSG, PCR ou PCT);
E
nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome de choque estafilocócico ou estreptocócico;
E
evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contacto com pacientes com COVID-19.
*Considerar esta síndrome em crianças com características típicas ou atípicas da Doença de Kawasaki ou da Síndrome de Choque Tóxico.

Fonte: Adaptado de Oviedo; Carvalho (2020).

a sintomatologia frequente contava com febre alta e persistente, necessidade de oxigênio e hipotensão arterial.⁸

A evolução para choque cardiogênico devido a hipotensão arterial associada a taquicardia foi relatada em pacientes que apresentaram a forma grave e disseminada da doença. Assim, os achados laboratoriais configuram-se como sinais de alertas para caso confirmado à origem infecciosa, sendo mais comum a constatação da presença de anticorpos.⁸

iii) Tratamento de suporte recomendado para a síndrome inflamatória multissistêmica

Crianças e adolescentes com sintomatologia suspeita de síndrome inflamatória multissistêmica devem ser tratados para COVID-19, sendo essencial seguir os protocolos de manejo dessa doença e as diretrizes para antibioticoterapia empírica. Ademais, no tratamento se torna importante direcionar uma abordagem multidisciplinar precoce, com equipe de emergência, medicina intensiva, infectologia e reumatologia pediátricas para uma eficiente condução dos casos. Todos esses cuidados são fundamentais e indispensáveis para controle e manuseio dessa patologia que acomete diversos sistemas.⁸

O tratamento de suporte é recomendado para apresentação leve ou moderada da doença, principalmente em casos de deterioração clínica ou doença grave. Nesse quadro, faz-se necessária a transferência imediata do paciente para unidade de terapia intensiva pediátrica para melhor manejo e acompanhamento do paciente.⁸⁻¹⁰

As terapias antivirais e imunomoduladoras devem ser consideradas apenas no âmbito de protocolos clínicos bem definidos, podendo ser discutidas individualmente com os Comitês de Ética locais. A participação familiar na decisão da abordagem terapêutica deve estar presente para que intervenção seja mais assertiva, além de ser necessária para o consentimento de intervenções experimentais que, em casos de maior gravidade, se tornam opções nesse cenário de incertezas terapêuticas.⁸⁻¹⁰

CONCLUSÃO

A manifestação de uma síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos ainda é pouco frequente, com escassos relatos e estudos no meio científico que esclareçam tal distúrbio. Essa descrição também se torna pouco discutida principalmente ao se considerar sua baixa regularidade de casos em comparação à apresentação patológica da COVID-19 entre adultos e idosos. Além disso, a rara literatura sobre a manifestação, patogênese e virulência da síndrome multissistêmica em crianças e adolescentes contribui para o impasse de se descrever sua ocorrência de forma ampla.

O reconhecimento da similaridade entre a apresentação da síndrome descrita e a Doença de Kawasaki se torna essencial para o manejo clínico da doença e para o impedimento da progressão grave do quadro. Dessa forma, torna-se primordial a atuação de uma equipe multidisciplinar pediátrica para o reconhecimento de casos, para a observação de sinais de alerta e para o manuseio correto desses pacientes. Vale ressaltar que, embora as repercussões dessa patologia tragam preocupações em relação a uma manifestação nova, aguda e grave da COVID-19 em crianças e adolescentes, felizmente, tais ocorrências são incomuns até o momento.

Por fim, ainda que se tenham evidências que corroboram para a influência e o papel da ECA2 na fisiopatologia do COVID-19, não foram esclarecidas as interações entre a enzima, o desenvolvimento da doença e sua expressão leve ou grave. Logo, somente através do avanço das pesquisas e do desdobramento da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 será possível descrever de forma segura os mecanismos que envolvem essa patologia.

REFERÊNCIAS

1. A Gruber. Covid-19: o que se sabe sobre a origem da doença [Internet]. São Paulo; 2020. [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://jornal.usp.br/artigos/covid2-o-que-se-sabe-sobre-a-origem-da-doenca/>.
2. Oviedo N, Carvalho G. COVID-19 em Pediatria: O Muito que Ainda Não se Sabe!. GM [Internet]. 29 Jun 2020 [citado 2020 jul. 11];7(2). Disponível em: <https://www.gazetamedica.com/index.php/gazeta/article/view/354>
3. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Portal de Boas Práticas. Atenção à Criança. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes associada à COVID-19 [Internet]. 22 de maio 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/sindrome-inflamatoria-multissistemica-em-criancas-e-adolescentes-associada-a-covid-19/>.
4. Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE [Internet]. Johns Hopkins University; 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
5. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020;12(4):372. Published 2020 Mar 27 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>. doi:10.3390/v12040372.
6. Ministério da Saúde. Coronavírus. Sobre a doença [Internet]. [S.l.; s. d]. [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>.
7. Palmeira P, Barbuto JAM, Silva CAA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children?. *Clinics* [Internet]. 2020 [citado 2020 jul. 11]; 75: e1947. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100108&lng=en. Epub May 15, 2020. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1947>.
8. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta [Internet]. 20 de maio 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf.
9. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Novo coronavírus (COVID-19) [Internet]. Departamento Científico de Infectologia. Fevereiro 2020 [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf.
10. Berezin EN. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica: (Síndrome associada temporalmente ao COVID-19) [Internet]. São Paulo; 2020. [citado 2020 jul. 11]. Disponível em: https://www.sps.org.br/PDF/Texto%20cient%C3%ADfico_DC%20Infectologia%20-%20S%C3%ADndrome%20infamatoria%20multissistemica.pdf.

REVIEW ARTICLE

SARS-CoV-2: a review for clinicals

SARS-CoV-2: uma revisão para clínicas

SARS-CoV-2: una revisión para clínicos

Mateus da Silveira Cespedes,¹ José Carlos Rosa Pires de Souza.¹

¹Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS), Campo Grande, MS, Brazil.

Recebido em: 07/08/2020

Aceito em: 13/09/2020

Disponível online: 13/09/2020

Autor correspondente:

Mateus da Silveira Cespedes

mateus.cespedes@hotmail.com

ABSTRACT

Background and Objective: The COVID-19 pandemic raises greater knowledge about the disease. The objective is to elucidate this new disease that affects all continents of the planet. **Design And Setting:** A narrative review of clinical aspects of COVID-19. **Methods:** A review was carried out with the studies with the greatest clinical evidence from the Pubmed database by researching the descriptors "COVID-19", "coronavirus" OR "SARS-CoV-2" AND "[topic]". **Results And Discussion:** Epidemiology: The infection reached the mark of 11,000,000 patients, 530,000 deaths and raised the presence of comorbidities and advanced age as risk factors. Transmissibility: The calculated transmissibility is similar to the H1N1 epidemic, however with a lower mortality rate. Physiopathology: The SARS-CoV-2 virus, a beta-coronavirus, is capable of cell invasion through the fusion of glycoprotein S with the angiotensin-converting enzyme 2 present in the lower respiratory epithelium and cells of the lower respiratory epithelium mucosa of the digestive tract. Clinical Manifestations: the presentation can be divided into mild (fever, fatigue, cough, myalgia and sputum) and severe (cyanosis, dyspnoea, tachypnea, chest pain, hypoxemia, respiratory failure) and has an estimated mortality of just over 4%. It can generate thrombotic events and neurological and autoimmune syndromes. Diagnosis: It occurs through the detection of viral load in the reverse transcription polymerase chain reaction (CRP-TR). Treatment: Based on supportive and infection control measures. In severe cases, the use of medications such as remdesivir 200 mg intravenously in a single dose on day 1, followed by 100

mg in single daily doses from D2 to D5 and dexamethasone 6 mg orally in every 24 hours can be promising. **Conclusion:** The COVID-19 pandemic is a potentially serious disease and still has no specific treatment.

Key Words: Coronavirus. COVID-19 [Supplementary concept]. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary concept]. Pandemics. Review [Publication type].

RESUMO

Justificativa e Objetivo: A pandemia de COVID-19 traz maior conhecimento sobre a doença. O Objetivo é elucidar esta nova doença que atinge todos os continentes do planeta. **Tipo de estudo e Local:** Uma revisão narrativa dos aspectos clínicos da COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão dos estudos com maior evidência clínica da base de dados Pubmed pesquisando os descritores "COVID-19", "coronavirus" OR "SARS-CoV-2" AND "[tópico]". **Resultados e Discussão:** Epidemiologia: A infecção atingiu a marca de 11 milhões de pacientes, 530.000 óbitos e elevou a presença de comorbidades e idade avançada como fatores de risco. Transmissibilidade: A transmissibilidade calculada é semelhante à epidemia de H1N1, porém com menor taxa de mortalidade. Fisiopatologia: O vírus SARS-CoV-2, um beta-coronavírus, é capaz de invasão celular por meio da fusão da glicoproteína S com a enzima conversora de angiotensina 2 presente no epitélio respiratório inferior e células da mucosa do epitélio respiratório inferior do aparelho digestivo trato. Manifestações clínicas: a apresentação pode ser dividida em leve (febre, fadiga, tosse, mialgia e expectoração)

e grave (cianose, dispneia, taquipneia, dor torácica, hipoxemia, insuficiência respiratória) e tem mortalidade estimada em pouco mais de 4%. Pode gerar eventos trombóticos e síndromes neurológicas e autoimunes. Diagnóstico: ocorre pela detecção da carga viral na reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (CRP-TR). Tratamento: Baseado em medidas de suporte e controle de infecção. Em casos graves, o uso de medicamentos como remdesivir 200 mg por via intravenosa em dose única no dia 1, seguido de 100 mg em dose única diária de D2 a D5 e dexametasona 6 mg por via oral a cada 24 horas pode ser promissor. **Conclusão:** A pandemia de COVID-19 é uma doença potencialmente grave e ainda não possui tratamento específico.

Palavras-Chave: Coronavírus. COVID-19 [conceito complementar]. Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 [conceito suplementar]. Pandemics. Revisão [tipo de publicação].

RESUMEN

Antecedentes y Objetivos: La pandemia de COVID-19 aumenta el conocimiento sobre la enfermedad. Dilucidar esta nueva enfermedad que afecta a todos los continentes del planeta. **DISEÑO Y AJUSTE:** Una revisión narrativa de los aspectos clínicos de COVID-19. **Métodos:** Se realizó una revisión de los estudios con mayor evidencia clínica de la base de datos Pubmed investigando los descriptores "COVID-19", "coronavirus" O "SARS-CoV-2" Y "[tema]". **RESULTADOS Y Discusión:** Epidemiología: La infección alcanzó la marca de 11.000.000 de pacientes, 530.000 muertes y planteó la presencia de comorbilidades y edad avanzada como factores de riesgo. Transmisibilidad: La transmisibilidad calculada es similar a la epidemia de H1N1, pero con una tasa de mortalidad más baja. Fisiopatología: El virus SARS-CoV-2, un beta-coronavirus, es capaz de invasión celular mediante la fusión de la glicoproteína S con la enzima convertidora de angiotensina 2 presente en el epitelio respiratorio inferior y las células de la mucosa del epitelio respiratorio inferior del aparato digestivo. tracto. Manifestaciones clínicas: la presentación se puede dividir en leve (fiebre, fatiga, tos, mialgias y esputo) y severa (cianosis, disnea, taquipnea, dolor torácico, hipoxemia, insuficiencia respiratoria) y tiene una mortalidad estimada de poco más del 4%. Puede generar eventos trombóticos y síndromes neurológicos y autoinmunes. Diagnóstico: Se produce mediante la detección de carga viral en la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (CRP-TR). Tratamiento: Basado en medidas de apoyo y control de infecciones. En casos graves, el uso de medicamentos como remdesivir 200 mg por vía intravenosa en una sola dosis el día 1, seguido de 100 mg en dosis únicas diarias de D2 a D5 y dexametasona 6 mg por vía oral cada 24 horas puede ser prometedor. **Conclusión:** La pandemia de COVID-19 es una enfermedad potencialmente grave y aún no tiene un tratamiento específico.

Palabras Clave: Coronavirus. COVID-19 [Concepto complementario]. Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 [concepto complementario]. Pandemias. Revisión [Tipo de publicación].

INTRODUCTION

On December 31, 2019, several cases of pneumonia linked to a seafood market in Wuhan, China, were reported to the World Health Organization (WHO). The infection displayed a quick spread rate, and is now known as 2019 coronavirus disease (COVID-19) that is caused by a new coronavirus (SARS-CoV-2). Given the escalation of this infectious disease,

it is mandatory to deeply examine the aspects of the natural history of this disease. Its diagnosis and treatment are essential to elucidate this new disease that affects all continents of the planet.

OBJECTIVE

To elucidate this new disease that affects all continents of the planet.

METHODS

This is a narrative review in which articles were selected from the PubMed database by researching the descriptors "COVID-19", "coronavirus" OR "SARS-CoV-2" AND "[topic]". The topic was chosen considering the main aspects of the natural history of the disease, namely: epidemiology, transmissibility, etiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Priority was given to papers with the highest level of Oxford evidence (systematic reviews and randomized controlled trials), when these were made available. In vitro and relevant animal model research were included in this study. Other works outside these databases were included due to their relevance to the topic. This review took place between January 28, 2020 and July 5, 2020 and the summary of methods are below. As the study is based on a review of public data and without explicit reference to patients/participants, approval by the Research Ethics Committee was not required (according to CNS resolution nº 466/120).

RESULTS AND DISCUSSION

In our search, 1,272 articles were found. After removing duplicates (20), comments (57), editorials (78), correspondence (65) and articles without correlation with the topic (967), we obtained 85 articles. The topics are showed below.

Epidemiology

The World Health Organization declared a pandemic 71 days after the discovery of the new coronavirus.¹ Currently, more than 11 million cases and 530 thousand deaths have been confirmed, with a global lethality rate of 4.7%.² An important global economic impact is estimated with a wide recession following saturation of health services, as well as the halt of non-essential activities during the period of greater transmissibility.³ The average age of the infected varies between 49 and 56 years, and symptomatic individuals under 20 years of age are rare.⁴ The severity of the condition is correlated with advanced age (mean age of death in Italy is 79.5 years), severe obesity, and with cardiovascular as well as pulmonary comorbidities.⁴⁻⁷

Transmissibility

The transmission of SARS-CoV-2 occurs mainly by airborne particles and fomites.^{4,8} In airborne particles, viruses remained stable for 7 hours, both in aerosols (particles smaller than 5 micrometers) and in droplets (particles larger than 5 micrometers), presenting half-life of 2.7 hours.⁹ Fomites are crucial for the transmission of SARS-CoV-2, since it can persist for up to 9 days on smooth surfaces such as metals and plastics and up to 48 hours on porous surfaces, being sensitive to disinfection by 62-71% ethanol, 0.5% hydrogen peroxide or 1% sodium hypochlorite in up to 1 minute of exposure. Other materials were not effective (chlorhexidine and benzalkonium).¹⁰ Oral-fecal and intrauterine vertical transmission were also described but are less frequent.¹¹⁻¹³

The quantification of transmissibility is given by R_0 , with R_0 less than 1 indicating that each infected patient generates less than one new infection, R_0 equal to 1 indicating that the disease will remain but will not generate an epidemic, and R_0 greater than 1 meaning that it generates an epidemic with exponential growth of new cases. R_0 transmissibility is calculated from four variables, namely: duration of the transmission period (includes three days before the onset of symptoms until the end of the symptomatic period), opportunity (how many individuals had contact with the infected person), probability of transmission and susceptibility (at the beginning of the pandemic, it was around 100%). It is also important to note that R (effective reproduction number) is different from R_0 (basic reproduction number), given that the former is calculated as a variable from the public health measures implemented and the latter is calculated as intrinsic to the agent and population studied. Thus, the R_0 of SARS-CoV-2 scores between 1.4 and 5.5, being calculated a priori as 2.6. That is, each infected person has the capacity to generate 2.6 new infections. Comparatively, this rate is higher than other respiratory infections by coronaviruses (SARS-CoV 2-5, MERS-CoV < 1) and by other respiratory agents (H1N1 1918 1.4-3.8, H1N1 2009 1.2-1.6), but lower than other pandemics (Measles 12-18, Smallpox 5-7).^{8,11-13} Transmissibility seems to be reduced in hot and humid climates and may change seasonally.¹⁴⁻¹⁶

Etiology

Coronaviruses are a family of positive-sense simple ribonucleic acid (RNA) genome viruses (ribbon directly serves for protein synthesis), first discovered in animals in the 1930s. The main human pathogens belong to the taxonomic subfamily Orthocoronavirinae and the order Nidovirales.^{17,18} Only seven entities of this family display pathogenicity to the human species, four of which are implicated in common cold symptoms (alpha-coronavirus 229E and NL63 and beta-coronavirus OC43 and HUK1) and three with the ability to cause more severe respiratory infection in humans (SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2).^{8,19} SARS-CoV-2 is the new betacoronavirus identified on 31/12/2019 as the etiologic agent of disease by the 2019 coronavirus (formerly known as COVID-19). It was first described in Wuhan, China, and belongs to the subgenus sarbecovirus. SARS-CoV-2 is believed to originate from chiropterous mammals (bats), as they have been reported to a local animal trade in Wuhan, as well as their close genetic resemblance to infective coronaviruses of this genus.^{8,20,21}

Physiopathology

Conducting a brief summary of respiratory histology and physiology, it is known that the pulmonary epithelium has two main types of angiotensin-converting enzyme (hereinafter referred to as angiotensin conversion enzyme (ACE)), being ACE related to the conversion of angiotensin I into angiotensin II, culminating in vasoconstriction and cardiac remodelling. However, ACE2 is a membrane-bound carboxypeptidase with the function of cleaving a single residue of angiotensin I (generating Ang 1-9) and a single residue of angiotensin II (generating Ang 1-7), whose functional vasodilator, antiproliferative and antifibrotic effects are opposed to those of Ang II generated by the angiotensin conversion enzyme (ACE). It is known that by inhibiting ACE (with angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI) and ARB antihypertensives) the number of ACE2 in the renal epithelium membrane and in the heart is increased, with theoretical potential to increase in other tissues as well. It is also known that the ACE and ACE2 enzymes are present in other tissues besides the lung (alveolar epithelial cells type I and II) and the heart, as in the entire

digestive tract (in high density in the oral cavity) and also in the renal epithelium.^{22,23}

Studies indicate that SARS-CoV-2 exploits the same angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as SARS-CoV to gain access to target cells, although it has a higher binding affinity. After contagion, the entry of SARS-CoV-2 begins with the binding of the glycoprotein S expressed in the viral envelope to ACE2 on the alveolar surface. The binding of SARS-CoV-2 to ACE2 stimulates clathrin-dependent endocytosis of the entire SARS-CoV-2 and ACE2 complex, inducing fusion in the cell membrane. Entry of SARS-CoV-2 endosomal cells is facilitated by endosomal cathepsins (low pH and pH-dependent endosomal cysteine proteases, hence the chloroquine use theory, due to its potential to raise the endosomal pH in vitro and to prevent the entry of the etiologic agent into the cell).²² However, the use of chloroquine has not been shown to alter patient mortality and its use will be discussed on the appropriate topic.²⁴

Once inside the cells, SARS-CoV-2 explores the endogenous transcriptional mechanism of alveolar cells to replicate and spread throughout the lung tissue. When SARS-CoV-2 infects most alveolar hair cells, these cells interrupt their normal activity, with a consequent progressive accumulation of debris and fluids in the lungs and progression to acute respiratory distress syndrome (ARDS).²² There is the possibility of bacterial superinfection, given the aforementioned pathophysiology and the biphasic clinical picture (evolution to ARDS after 5-8 days of illness). This second part of the pathophysiology would corroborate the use of azithromycin, in addition to its supposed effects on viral reproduction. However, azithromycin alone has not shown significant results.²⁴

Despite the potential for the aforementioned ACE inhibitors to potentiate a severe clinical picture, in vitro studies suggest that increased ACE2 attenuates lung injury caused by SARS-CoV-2 infection. The use of ACEIs and ARBs may be protective due to the increased expression of ACE2, which could induce the sequestration of SARS-CoV-2 in the cell membrane without being able to effectively enter the intracellular environment in order to reduce the viral load, therefore acting as a "decoy receptor" (if this theory is true, camostat mesilate may prove to be a valuable option for combating this virus). Moreover, it is likely that the increase in angiotensin II available from the ARBs will generate competition with SARS-CoV-2 by ACE2, with greater cleavage in angiotensin 1-7 (as mentioned above) and promoting a cytoprotective environment in the lungs (despite the vasoconstriction and prothrombotic processes generated by SARS-CoV-2 and angiotensin II).^{22,23,25}

Studies indicate that the viral load detected in asymptomatic patients was similar to that found in symptomatic patients (these, however, present clearance in less time than those); however, the viral loads of patients with severe diseases were higher than those of patients with mild to moderate presentations. Moreover, higher viral loads were detected in the nasal mucosa than in the oropharynx, suggesting greater efficacy of the upper swab in the nasal mucosa, in addition to lower risk to the professionals involved in collection.²⁶

The incubation period varies from 2 to 14 days (average of 5.2 days). The average time between the first symptoms and the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is eight days.²⁷ A possible explanation for this quick and severe deterioration is the cytokine release syndrome, or "cytokine storm", an overproduction of immune cells and cytokines that leads to rapid multiple organ failure and fatal damage to lung, kidney and heart tissues. Studies indicate that this cytokine storm may be related to the development of autoimmunity and type 1 diabetes.²⁸ The presence of a hypercoagulant state was also reported, with microthrombi and severe endothelial lung and intestinal injury,

coinciding with the course of SARS-CoV-2 infection.^{29,30}

The current tendency to release convalescent individuals from quarantine COVID-19 raises the hypothesis of whether or not there could be reinfection. Although other coronaviruses make reinfection possible and there are cases reported in COVID-19 of this process, there is no elucidation so far as to whether this possibility exists. It is known that infection with other coronaviruses triggers a short and medium term cross-response that leads to new early re-infections in humans. A research carried out in primates was not able to demonstrate the presence of COVID-19 re-infection.³¹ Limited current data reinforce the idea that short- and medium-term re-infection is not possible.³² In addition, there is a hypothesis that patients previously infected with SARS-CoV-2 who tested positive again in PCR-TR tests present only false-positive with inoperative virus (and not a re-infection), given their limited growth capacity in culture.³³ Long-term serological studies are needed to determine whether and for how long neutralizing antibody levels are sustainable.

Clinical manifestations

Cohorts indicate that up to 88% of patients are totally asymptomatic or display only mild and non-specific symptoms.^{34,35} Mild to moderate cases may initially present with anosmia and ageusia (pre-hospitalization symptom in up to 91% of patients),^{36,37} later evolving to fever, fatigue, cough, myalgia, sputum, nausea, headache, amnesia, abdominal pain, diarrhea, odinophagia, and rhinorrhea.¹⁴ Fever, cough, fatigue, and dyspnea were the most frequent symptoms, including pediatric patients, although almost 20% of these were asymptomatic.³⁸⁻⁴⁰

The initial findings of anosmia and ageusia tend to recede in most patients within four weeks of the onset of symptoms.³⁷

Severe cases (10-15%) may present chest pain, cyanosis, dyspnea, tachypnea, signs of respiratory effort, hypotension, decompensation of underlying diseases, and lymphopenia should be conducted in a hospital bed.^{41,42} Respiratory rate (RR) > 30 irpm, oxygen saturation (SatO2) < 93%, arterial oxygen partial pressure/ fractional inspired oxygen (PaO2/FiO2) < 300 were factors of poor prognosis and evolution to mechanical ventilation (risk factors for mechanical ventilation: hypertension, diabetes mellitus and age over 65 years). A study with 1,000 patients identified that of patients requiring intensive care, 78% had acute kidney injury at some point, requiring hemodialysis in 35.2%.⁴³ In those patients requiring intensive care, mortality reached 26%.⁴²

Other reported manifestations include early gastrointestinal manifestations (diarrhea and fever) in immunosuppressed patients and skin manifestations on the trunk (including erythematous rash and generalized urticaria) and varicella-type vesicles (one patient).^{44,45} Thrombotic and neurological manifestations, including strokes, were reported during the clinical course of the disease.^{29,30,46,47,48} A study with almost 2,000 patients, comparing incidence of ischemic strokes in patients with COVID-19 and influenza found an incidence 8 times higher, with odds ratio, 7.6 and 95% confidence interval (CI), 2.3-25.2.⁴⁷ Association with Kawasaki's disease in children and Guillain-Barré syndrome and Miller-Fisher syndrome were also described.⁴⁹⁻⁵¹ Due to pathological accumulation of amyloids in the nervous tissue of guinea pigs, the hypothesis of an association between Alzheimer's disease and infection with the new coronavirus was suggested.⁵²

Laboratory studies have shown that the main changes described were namely a reduction in albumin (75%), an increase in C-reactive protein (58%) and in lactate dehydrogenase (57%).⁵³ Lymphopenia (despite leukometry within normal limits) and changes in liver and canalicular enzymes (gamma-glutamyl

transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin) in up to 54% of patients and it was possible to isolate SARS-CoV-2 in cerebral spinal fluid (CSF).^{12,46} The most common finding in chest computed tomography (CT) scans in patients was nodular opacity in frosted glass with peripheral and bilateral involvement of lower lobes in 68.5%. Such findings may occur even in asymptomatic patients, but are more common in patients with COVID-19-related pneumonia. The presence of thin fibrotic layer (fine reticular opacities) indicates good prognosis of the disease, with evolution in remission.^{26, 53, 54}

Convalescence lasts from one to three weeks for mild cases and from two to six weeks for severe cases.⁵⁵ In this period, it is still possible to have positive PCR-TR in most patients, however the clinical significance is uncertain and there is no evidence of the possibility of infection.

Diagnosis

Clinical suspicion follows the presence of new fever and respiratory tract symptoms (cough, dyspnea). The presence of a compatible epidemiology (contact with a suspected or confirmed case, travel to an endemic site for less than 14 days, residence at a community-transmitted site) increases the suspicion of SARS-CoV-2 over other respiratory syndromes and should indicate a PCR-TR test.²⁶ Diagnosis is currently only possible by PCR-TR positive.⁵⁶ It is important to remember that the PCR-TR test is more sensitive when performed from day three of symptoms and the rapid serological test is more sensitive from day eight of onset of symptoms. Thus, once there is suspicion and the test is negative, a new test is then directed from seven days or from the above-mentioned dates.⁵⁶ There is insufficient evidence to indicate the large-scale use of commercial serological tests, since studies indicate low sensitivity (49.0% to 78.2%), and a false negative may generate risk behaviour in the population. The non-commercial immunoassays quoluminescent showed satisfactory sensitivity and specificity (98% in both questions), respecting the minimum time of 7 days from the onset of symptoms to perform the test.⁵⁷

Treatment and public health measures

Currently, the only treatment endorsed by the World Health Organization is clinical support.^{20,21,27,58} The treatment of mild to moderate cases is based on antipyretics and hydration.

Epidemiological measures for infection control management should be performed.

Mild cases should be treated as outpatients, requiring domestic isolation with contactant orientation regarding hygiene (patient restricted to the closed and well-ventilated door room, vomiting should be sanitized with water and soap or 70° alcohol by the infected person himself, minimal agitation and handling of clothing, frequent hygiene of contactant and patient hands, quarantine of domestic contactants for 15 days).^{56,58} These patients should ideally be accompanied by the primary care team each 48 hours via telephone or teleconsult. It is recommended to guide return if it worsens clinically and to offer domestic contactors leave of absence from work for 14 days. It is recommended to emphasize the need for care in domestic environments, since it is remarkable the high transmissibility in it, especially in low-income families and with more than four individuals at home.^{27,56,59}

Severe cases (SatO2 < 95%, tachypnea, tachycardia, decompensation of comorbidities) should be hospitalized in isolation in a room with negative pressure, individually or two meters away from other suspected cases and precautions should be taken. Hand washing and correct use of personal protective equipment (PPE) by healthcare professionals is indicated (gloves, disposable cloaks, N95 mask in case of entering

a room or invasive procedure, cap and face protection). It is important to observe the need of providing masks to symptomatic respiratory patients already at the hospital reception and to provide a separate waiting room, as well as to limit the number of companions.^{27,56}

General measures such as oxygen supplementation if SatO₂ lower than 94%, hydration, symptoms and control of decompensated comorbidity are recommended. When prescribing discharge, guide the patient about the biphasic clinic and possible worsening after 5-8 days from the onset of symptoms.^{27,56} For patients in a preoperative routine, it is recommended to postpone the procedure (if possible), since there is a higher postoperative morbidity and mortality.⁶⁰

In case of systolic blood pressure (SBP) < 90 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) < 60 mmHg or persistence of SatO₂<94% despite supplementation with nasal catheter 5 l/minute, a follow-up in intensive care unit (ICU) bed and early OTI is indicated. Non-invasive ventilation (NIV) should be used with caution: although it is effective in preventing intubation in patients with respiratory discomfort, it can generate droplet dispersion in the sector and is indicated for 30 minutes only if the private room has negative pressure. Prone position in these patients, including the conscious hypoxemic ones, was related to the improvement of oxygen saturation levels and reduction of the evolution to orotracheal intubation, being recommended if the patient is accepted.⁶¹ Thus, negative hydric balance of 0.5-1 L/day is recommended in case of ARDS, maintenance of mean arterial pressure (MAP) between 65-70 mmHg (in cases of shock, provide isotonic hydration 30 ml/kg, proceeding later to vasoactive drugs if refractory), protective mechanical ventilation (tidal volume 4-8 mL/kg, plateau pressure < 30 centimeters H₂O, positive end-expiratory pressure (PEEP) following ARDSNet table), intermittent night sedation for early weaning, prevention of deep vein thrombosis (DVT) (stimulate walking). Use of intermittent compressive stocking/pneumatic compression, low molecular weight heparin, correction of acid-base and hydroelectrolytic disorders, prevention of nosocomial infection (ventilator related pneumonia, catheter related infections), prevention of decubitus ulcer (2/2 hours decubitus change) are essential and should be implemented in cases of COVID-19.^{56,58}

Regarding specific drug treatment, a proven effective drug is still awaited. The main drugs under study are hydroxychloroquine associated or not with azithromycin, remdesivir, dexamethasone and heparin. In *in vitro* studies and initial non-randomised, small sample trials, hydroxychloroquine (antimalarial) and azithromycin (macrolide antibiotic) proved promising.⁶²⁻⁶⁶ However, more controlled studies of more reliable methodology using hydroxychloroquine and azithromycin alone or in combination failed to show statistical difference for mortality parameters and days of hospitalization, as well as benefit in the prophylactic use of chloroquine.⁶⁷⁻⁷¹ There is little recommendation for use of these drugs.

The use of remdesivir, an antiviral RNA inhibitor polymerase initially developed for the treatment of ebola,⁷² proved promising. Final reports of controlled clinical trials and systematic reviews are awaited, however preliminary data indicate a significant reduction in hospitalization time and viral load, as well as a controversial reduction in mortality, both in treatment groups for 5 days and in treatment for 10 days.⁷³⁻⁷⁸ The dosage studied was of 200 mg intravenously in a single dose on day 1, followed by 100 mg in single daily doses from D2 to D5. It was noted that the early onset of the antiviral (less than 10 days from the onset of symptoms) correlated with reduced mortality and hospitalization.^{76,77} The recommendation of use is moderate, with restricted use to severe patients and under hospitalization

regime. Use in patients with liver disease and with a glomerular filtration rate below 30 mL/minute/1.73 is not recommended.

Regarding dexamethasone, its use was previously condemned due to previous experiences with MERS (which generated a delay in viral clearance) and due to initial negative experiences with SARS-CoV-2 (which promoted a worse clinical outcome, decompensation of diabetes mellitus psychosis, being previously recommended only in case of septic shock or documented adrenal insufficiency).^{26,44} However, in recent trials, including the RECOVERY study – not yet published and submitted to peer review – dexamethasone 6 milligram/day was shown to be beneficial for participants treated 7 or more days in the symptomatic phase, obtaining a mortality rate 8-26% lower than 4,321 participants who received standard treatment.⁷⁹⁻⁸¹ It is important to note that there was a non-significant tendency for possible damage to participants without hypoxemia and who were not on mechanical ventilation. Therefore, RECOVERY's findings support the use of dexamethasone only in symptomatic patients with hypoxemia, not in those with mild disease. The data do not support the use of dexamethasone or other corticosteroids in the ambulatory.⁷⁹ Due to recent studies, some of which are not yet published, there is no degree of usage recommendation, however when prescribed, the authors indicate hospital use in symptomatic hypoxemic patients.

Due to recent findings of severe endothelial injury and hypercoagulant state,^{29,30} the hypothesis of anticoagulation in a therapeutic dose of low molecular weight heparin has been suggested. Initial observational and experimental studies with questionable methodology presented promising results, with improved prognosis and reduced mortality of patients admitted under intensive care.⁸²⁻⁸⁴ Careful use of anticoagulants is recommended only in patients with proven septic shock, given the statistically significant risk of bleeding, as well as the absence of studies with adequate methodology on the subject.

Although other drugs under study show reduced mortality and length of stay in intensive care, they do not present a recommendation or present a recommendation contrary to the use by National Institutes of Health (NIH) (mainly due to lack of strong evidence and potential risk of serious adverse effects or unfavorable pharmacokinetics). This topic includes drugs such as colchicine, lopinavir + ritonavir + ribavirin, interleukin 6, nebulization with interferon and immunoglobulins.^{85,86}

A recent review including 11,321 people in 14 countries demonstrated that vitamin D supplementation decreased the risk of acute respiratory infections (ARIs) in both those with vitamin D deficiency and those with adequate levels.⁸⁷ Studies with a low level of evidence have justified the prophylactic and therapeutic use of vitamin D,^{88,90} however specific and more reliable studies for SARS-CoV-2 are needed to elucidate the real application of these results during this pandemic.

It should be noted that discontinuing ACEs and ARBs antihypertensives is not recommended due to potential for cardiac decompensation, as well as not using ibuprofen – when there is no other alternative to this nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) – is inadvisable.^{26,44,91,92} Passive immunoprophylaxis with convalescent serum in mice showed a significant reduction in viremia, however it did not significantly alter the evolution to pulmonary disease.⁸⁴

Measures such as auto-quarantine or temperature control at borders should not be very effective, since most infections are asymptomatic/pre-symptomatic and 44% of the patients on examination are affective. The most effective measure today is mass testing with home isolation of positive (even asymptomatic) cases. Such measurement is necessary since there is evidence that asymptomatic and pre-symptomatic patients successfully transmit the infection to new infectees.⁹³⁻⁹⁶

Cruise ships, due to the controlled environment, provide a *sine qua non* study of transmissibility, being able to differentiate true asymptomatic, paucisymptomatic, and presymptomatic patients and to trace the index infection. In these studies, the wide dissemination despite the isolation of the positive ones raises the hypothesis of transmission by asymptomatics, although other studies indicate that this generation of new cases from asymptomatics occurs only in 0.3% of the counted cases, compared with 5% from symptomatic cases.⁹⁶

Furthermore, there is currently a consensus to propose the closure of schools (children in general are asymptomatic, although they have the potential to be over-disseminating and can generate up to 80 new infections), to restrict social gatherings (including restricting events with large numbers of people and closing workplaces), to limit population movements and to introduce so-called health cordons (quarantines on the scale of cities or regions). This institution of interventions (including cordons sanitaire, traffic restriction, social distancing, centralized quarantine, and universal symptom research) was temporally associated with reducing the effective number of reproduction of SARS-CoV-2 (secondary transmission) and the number of confirmed cases per day in age groups, sex, and geographic regions.^{27,97}

In intra-hospital settings, social distancing among employees, restricting the number of contacts without individual protection equipments (IPEs) (such as breaks and lunches); respiratory and hand hygiene; mass testing of professionals with isolation of positives and restriction of intra-institutional and extra-institutional mobility of health professionals, especially for those directly involved with respiratory symptomatic patients are all recommended measures.^{27,97} The provision of IPEs and the awareness of employees is essential. Knowing the scarcity of masks, it was proposed to study the filtration efficiency of surgical masks and N95 after sterilization with some materials, both of which maintained good results after a sterilization cycle with hydrogen peroxide. There is a need for other confirmatory studies as well as analyses of filtration efficiency after multiple cycles; however, this opens the possibility of mask reuse after treatment with hydrogen peroxide.⁹⁸

The use of fabric masks has been recently recommended due to this same shortage of PPE, but presents a lack of evidence of protection. A randomized controlled clinical trial identified a statistically significant increase in risk (relative risk 13.00, 95% CI 1.69 to 100.07) of infection from wearing tissue masks compared to disposable surgical masks, warning that moisture retention, reuse of cloth masks and insufficient filtering may result in an increased risk of infection.⁹⁹

A return to normal daily activities remains uncertain. It is suggested that with universal testing, non-transmitter convalescents (immunoglobulin G (IgG) positive PCR-TR negative) may return from isolation and collaborate with the production chain (reduction of lockdown). Recently, the World Health Organization suggested the possibility of loosening quarantine for regions with controlled rates of transmissibility, a health system capable of detecting, isolating and treating all new infectees, control of the risk of importing cases, and sanitary control of places at risk (such as institutions in which prolonged stays takes place), as well as a social community that is aware and able to comply with the new standard.^{27,100}

CONCLUSION

The COVID-19 it is a potentially serious disease and still has no specific treatment. Randomized clinical trials and more genetic research are expected to elucidate still obscure points of the disease.

REFERENCES

1. Durcharme J. World Health Organization Declares COVID-19 a 'Pandemic.' Here's What That Means. Time. 2020. Available from: <https://time.com/5791661/who-coronavirus-pandemic-declaration/>. Accessed in 2020 (Jul 16).
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Johns Hopkins University & Medicine Coronavirus Resource Center. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed in 2020 (Jul 16).
3. Moon J. Morgan Stanley to Buy E-Trade, Linking Wall Street and Main Street. The New York Times. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/02/20/business/morgan-stanley-etrade.html>. Accessed in 2020 (Jul 16).
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9. PMID: 32031570; doi: 10.1001/jama.2020.1585
5. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2020;e202581. PMID: 32589189; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581
6. Li X, Guan B, Su T, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Heart. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32461330; doi: 10.1136/heartjnl-2020-317062
7. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e2012270. PMID: 32543702; doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
8. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV - A quick overview and comparison with other emerging viruses. Microbes Infect. 2020;22(2):69-71. PMID: 32032682; doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.004
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020;382(16):1564-7. PMID: 32182409; doi: 10.1056/NEJMc2004973
10. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020;104(3):246-51. PMID: 32035997; doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022
11. Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from an asymptomatic child, China. Emerg Infect Dis. 2020;26(6):1337-9. PMID: 32150527; doi: 10.3201/eid2606.200301
12. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020;323(18):1846-8. PMID: 32215581; doi: 10.1001/jama.2020.4621
13. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(5):744-8. PMID: 32215956; doi: 10.1111/jgh.15047
14. Duran P, Berman S, Niermeyer S, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e54. PMID: 32454807; doi: 10.26633/RPSP.2020.54
15. Wang J, Tang K, Feng K, et al. High temperature and high humidity reduce the transmission of COVID-19. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3551767
16. Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, et al. Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential

- Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011834. PMID: 32525550; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11834
17. de Groot RJ, Baker SC, Baric R, et al. Family Coronaviridae. In: AMQ King, E Lefkowitz, MJ Adams, EB Carstens, editors. *Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier: Oxford; 2011. p. 806-28.
18. International Committee on Taxonomy of Viruses. *ICTV Master Species List 2009*. v 10. 2010.
19. Al-Qahtani AA. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): emergence, history, basic and clinical aspects. *Saudi J Biol Sci*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32336927; doi: 10.1016/j.sjbs.2020.04.033
20. Cespedes MDS, Souza JCRP. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66(2):116-23. PMID: 32428144; doi: 10.1590/1806-9282.66.2.116
21. Cespedes MDS, Souza JCRP. SARS-CoV-2: a clinical update - II. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66(4):547-57. PMID: 32578794; doi: 10.1590/1806-9282.66.4.547
22. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. PMID: 32227760; doi: 10.1056/NEJMs2005760
23. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3067-75. PMID: 17021266; doi: 10.1681/ASN.2006050423
24. Ishikawa K, Mori N. How to Diagnose COVID-19 in Early Stage or Asymptomatic Patient. *J Bacteriol Parasitol*. 2020;11(3, No:1000371). Available from: <https://www.longdom.org/open-access/how-to-diagnose-covid19-in-early-stage-or-asymptomatic-patient.pdf>. Accessed in 2020 (Jul 16).
25. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. PMID: 26868298; doi: 10.1038/nrd.2015.37
26. Lai CC, Liu YH, Wang CY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease and pneumonia due to coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404-12. PMID: 32173241; doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
27. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when new coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125). Accessed in 2020 (Jul 16).
28. Mallapaty S. Mounting clues suggest the coronavirus might trigger diabetes. *Nature*. 2020;583(7814):16-17. PMID: 32606460; doi: 10.1038/d41586-020-01891-8
29. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. PMID: 32437596; doi: 10.1056/NEJMoa2015432
30. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98.
31. Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32616673; doi: 10.1126/science.abc5343
32. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA*. 2020;323(22):2245-6. PMID: 32391855; doi: 10.1001/jama.2020.7869
33. Bo-gyung K. Tests in recovered patients found false positives, not reinfections, experts say. *The Korea Herald*. 2020. Available from: <http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20200429000724>. Accessed in 2020 (Jul 16).
34. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32530584; doi: 10.1056/NEJMc2013020
35. Mercante G, Ferrelli F, De Virgilio A, et al. Prevalence of Taste and Smell Dysfunction in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32556070; doi: 10.1001/jamaoto.2020.1155
36. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32215618; doi: 10.1093/cid/ciaa330
37. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32614442; doi: 10.1001/jamaoto.2020.1379
38. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. PMID: 32179124; doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
39. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-83. PMID: 32162702; doi: 10.1002/jmv.25757
40. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. 2020. *Eclinical-Medicine*. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433
41. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. PMID: 32444366; doi: 10.1136/bmj.m1966
42. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. PMID: 32250385; doi: 10.1001/jama.2020.5394
43. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020;369:m1996. PMID: 32471884; doi: 10.1136/bmj.m1996
44. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. PMID: 32105632; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
45. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-e213. PMID: 32215952; doi: 10.1111/jdv.16387
46. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32216009; doi: 10.1111/ene.14227
47. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. PMID 32343504; doi: 10.1056/

- NEJMc2009787
48. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32614385; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730
49. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369:m2094. PMID: 32493739; doi: 10.1136/bmj.m2094
50. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-6. PMID 32302082; doi: 10.1056/NEJMc2009191
51. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020. PMID: 32303650; doi: 10.1212/WNL.00000000000009619
52. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. PMID: 32498691; doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
53. Zhu J, Zhong Z, Ji P, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health.* 2020;8(2):e000406. PMID: 32371463; doi: 10.1136/fmch-2020-000406
54. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93. PMID: 32174129; doi: 10.2214/AJR.20.23034
55. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of people exposed to confirmed COVID-19 patients - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(9):245-6. PMID: 32134909; doi: 10.15585/mmwr.mm6909e1
56. Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV). Ministério da Saúde: Brasília; 2020. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/03/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>. Accessed in 2020 (Jul 21).
57. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2516. PMID: 32611558; doi: 10.1136/bmj.m2516
58. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* PMID: 32203709; doi: 10.1016/s2213-2600(20)30127-2
59. Steensels D, Oris E, Coninx L, et al. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA.* 2020;324(2):195-7. PMID: 32539107; doi: 10.1001/jama.2020.11160
60. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, et al. Factors Associated With Surgical Mortality and Complications Among Patients With and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32530453; doi: 10.1001/jamasurg.2020.2713
61. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32584946; doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3030
62. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32205204; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
63. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32150618; doi: 10.1093/cid/ciaa237
64. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1667-70. PMID: 32196083; doi: 10.1093/jac/dkaa114
65. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279-83. PMID: 32173110; doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
66. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3. PMID: 32074550; doi: 10.5582/bst.2020.01047
67. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of Hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2411-8. PMID: 32379955; doi: 10.1056/NEJMoa2012410
68. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857. PMID: 32330277; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
69. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323(24):2493-502. PMID: 32392282; doi: 10.1001/jama.2020.8630
70. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32492293; doi: 10.1056/NEJMoa2016638
71. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32459529; doi: 10.7326/M20-2496
72. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015;1(7):317-26. PMID: 27622822; doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00030
73. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-36. PMID: 32275812; doi: 10.1056/NEJMoa2007016
74. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* Published online ahead of print. 2020. PMID: 32445440; doi: 10.1056/NEJMoa2007764
75. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19. *N Engl J Med.*

- Published online ahead of print. 2020. PMID: 32459919; doi: 10.1056/NEJMoa2015301
76. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S. Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19 [Remdesivir for patients with severe COVID-19]. *Internist (Berl)*. 2020;61(6):644-5. PMID: 32333086; doi: 10.1007/s00108-020-00800-5
 77. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32516797; doi: 10.1038/s41586-020-2423-5
 78. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. PMID: 32423584; doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
 79. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19: preliminary report. Published online ahead of print. *N Engl J Med*. 2020. PMID: 32678530; doi: 10.1056/NEJMoa2021436
 80. Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of covid-19. *BMJ* 2020;370:m2648. PMID: 32620554; doi: 10.1136/bmj.m2648
 81. Hu Z, Lv Y, Xu C, et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. *Front. Public Health*. 2020. doi: 10.3389/fpubh.2020.00355
 82. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9. PMID: 32220112; doi: 10.1111/jth.14817
 83. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4. PMID: 32387623; doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
 84. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología [Recommendations on anti-thrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32327870; doi: 10.1016/j.recesp.2020.04.006
 85. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. COVID-19 Treatment: Close to a Cure? – A Rapid Review of Pharmacotherapies for the Novel Coronavirus. *Int J Antimicrob Agents*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32634603; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106080
 86. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. PMID: 32579195; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
 87. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. PMID: 28202713; doi: 10.1136/bmj.i6583
 88. Grant WB, Lahore H, McDonnell S, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. PMID: 32252338; doi: 10.3390/nu12040988
 89. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1195-8. PMID: 32377965; doi: 10.1007/s40520-020-01570-8
 90. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020;144(5):213-21. PMID: 32203970; doi: 10.1159/000507305
 91. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020; PMID: 32215622; doi: 10.1093/cid/ciaa325
 92. Fosbol EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*. 2020;324(2):168-77. PMID: 32558877; doi: 10.1001/jama.2020.11301
 93. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1. PMID: 32003551; doi: 10.1056/NEJMc2001468
 94. Keeley AJ, Evans CM, de Silva TI. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: the tip or the iceberg?. *Thorax*. 2020;75(8):621-2. PMID: 32580993; doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215337
 95. Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks. *Nature*. Published online ahead of print. 2020. PMID: 32203376; doi: 10.1038/d41586-020-00822-x
 96. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.24.20042606
 97. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions with the Epidemiology of COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1-9. PMID: 32275295; doi: 10.1001/jama.2020.6130
 98. Cai C, Floyd EL. Effects of Sterilization With Hydrogen Peroxide and Chlorine Dioxide on the Filtration Efficiency of N95, KN95, and Surgical Face Masks. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2012099. PMID: 32539149; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12099
 99. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open*. 2015;5(4):e006577. PMID: 25903751; doi: 10.1136/bmjopen-2014-006577
 100. World Health Organization. Hospital Preparedness for Epidemics. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/hospital-preparedness-for-epidemics>. Accessed in 2020 (Jul 21).

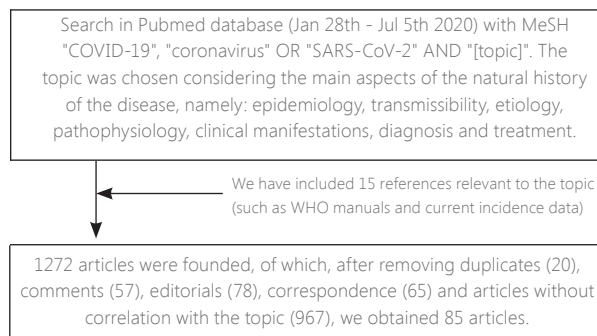


Figure 1. Summary of research and results of articles found.

ARTIGO DE REVISÃO

Entendendo mais sobre a patologia da COVID-19 desencadeada pela infecção do vírus respiratório SARS-CoV-2: uma revisão da literatura

Understanding more about the pathology of COVID-19 triggered by the infection of a respiratory virus SARS-CoV-2: a literature review

Comprender más sobre la patología de COVID-19 desencadenada por la infección del virus respiratorio SARS-CoV-2: una revisión de la literatura

Ariane Teixeira Volpato,¹ Elisa Mileni de Sá Gomes,² Emmanuelle Tavares Cunha,² Haliny Matos Vilaça,¹ Larissa Barroso Mayrink,² Larissa Veloso Hilarino,² Márcia Regina de Assis Guimarães,¹ Taynah Regianni Furtado Pereira,² Marcos Paulo Guimarães,² Patryk Marques da Silva Rosa,² Ana Luiza Ribeiro Campos,² Bruna Oliveira Cândido,¹ Isabela Lima de Oliveira,¹ Gabriel Henrique Vasconcelos Nascimento,¹ Nayara Bruna Germano,¹ Rafael Lucas Cecílio Mendes,² André Luiz Alvim.¹

¹Centro Universitário UNA, Contagem, MG, Brasil.

²Centro Universitário de Belo Horizonte, UniBH, MG, Brasil.

Recebido em: 09/10/2020

Aceito em: 22/10/2020

Disponível online: 22/10/2020

Autor correspondente:

Bruna Oliveira Cândido

brunaoliveiracandido@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar como a literatura científica descreve a fisiopatologia da COVID-19. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a julho de 2020. Para a produção do presente artigo procurou-se evidências nas bases de dados Medline/Pubmed e Google Acadêmico. **Resultados:** Os artigos evidenciaram que o SARS-CoV-2 infecta as células epiteliais das vias aéreas, iniciando uma inflamação localizada, com ativação endotelial, dano tecidual e a liberação desordenada de citocinas. O curso clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividido nas seguintes fases: fase de viremia, fase aguda e fase grave ou de recuperação. As principais complicações relatadas foram: síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), lesão pulmonar aguda, lesão renal aguda e choque. Destacam-se também sinais de acometimentos gastrointestinais e cardiovasculares. **Conclusão:** A COVID-19 tem mostrado acometimento em vários órgãos, o que culmina em uma patologia extremamente complexa e que requer muito investimento em produções científicas, haja vista que se trata

de uma enfermidade nova.

Descritores: COVID-19; Patogênese; Doença do Coronavírus 2019; Fisiopatologia do Coronavírus.

ABSTRACT

Objective: To analyze how the scientific literature describes the pathophysiology of COVID-19. **Method:** This is a narrative review carried out from February to July 2020. For the production of this article, evidence was sought in the Medline/Pubmed and Google Scholar databases. **Results:** The articles showed that SARS-CoV-2 infects airway epithelial cells, initiating localized inflammation, with endothelial activation, tissue damage and disorderly release of cytokines. The clinical course of SARS-CoV-2 infection can be divided into the following phases: viremia phase, acute phase and severe or recovery phase. The main complications reported were: acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute lung injury, acute kidney injury and shock. Also noteworthy are signs of gastrointestinal and cardiovascular disorders. **Conclusion:**

COVID-19 has shown involvement in several organs, which culminates in an extremely complex pathology that requires a lot of investment in scientific production, given that it is a new disease.

Descriptors: COVID-19- Pathogenesis; Coronavirus disease 2019 - Wuhan City; Pathophysiology of Coronavirus.

RESUMEN

Objetivo: Analizar cómo la literatura científica describe la fisiopatología del COVID-19. **Método:** Se trata de una revisión narrativa realizada de febrero a julio de 2020. Para la elaboración de este artículo se buscó evidencia en las bases de datos Medline / Pubmed y Google Scholar. **Resultados:** Los artículos mostraron que el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales de las vías respiratorias, iniciando inflamación localizada, con activación endotelial, daño tisular y liberación desordenada de citocinas. El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 se puede dividir en las siguientes fases: fase de viremia, fase aguda y fase grave o de recuperación. Las principales complicaciones notificadas fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda, lesión renal aguda y shock. También son dignos de mención los signos de trastornos gastrointestinales y cardiovasculares. **Conclusión:** COVID-19 ha mostrado afectación en varios órganos, lo que culmina en una patología extremadamente compleja que requiere mucha inversión en producción científica, dado que se trata de una enfermedad nueva.

Descriptores: COVID-19- Patogenia; Enfermedad por coronavirus 2019 - Ciudad de Wuhan; Fisiopatología del coronavirus.

INTRODUÇÃO

Coronavírus pertence ao grupo heterogêneo de vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, pertencentes à família *Coronaviridae* e subfamília *Coronavirinae*.¹ São de suma importância para a biologia, seja por sua ampla capacidade de infectar diversos vertebrados tanto por seus mecanismos de reprodução quanto suas capacidades de adaptação singulares.²

É inegável a ampla variedade de hospedeiros que essa família de vírus possui. Taxonomicamente, a subfamília *Coronavirinae* se divide em gêneros *Alphacoronaviruses* e *Beta-coronaviruses*, ambos responsáveis por infectar mamíferos, e gêneros *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus*, que infectam aves, peixes e também alguns mamíferos.^{1,2} Além da sua ampla capacidade de acometer diferentes espécies, os coronavírus acarretam quadros clínicos heterogêneos, sendo descrita repercussões em diversos órgãos e de diferentes gravidades. Esses quadros podem se estender por um amplo espectro clinicamente diferentes, que variam de casos assintomáticos e leves; como um resfriado comum, até casos fatais, como ocorreu em doenças como na Síndrome Aguda Grave pelo coronavírus (SARS – CoV) e na Síndrome respiratória do Oriente Médio pelo coronavírus (MERS - CoV), doenças que potencialmente cursam com insuficiência respiratória e morte.³⁻⁵

Outra particularidade importante desse grupo, agora em relação à genética, é o mecanismo de reprodução viral. A grande família *Coronaviridae* possui uma fita simples positiva de RNA e sua reprodução é dependente de células vivas, como qualquer vírus já descrito. Após alcançado o ambiente propício, os vírus utilizam a maquinaria da célula hospedeira para se multiplicar, por meio do acoplamento do seu material genético ao material genético do parasitado com objetivo de produzir proteínas constitucionais, enzimas e seu RNA e, enfim, gerar

novos vírus. Algumas dessas enzimas são as RNA polimerases, muito importantes para a formação do material genético dos novos vírus. Apesar de serem imprescindíveis, tais enzimas estão sujeitas a falhas, fato que torna o material genético propício à recombinação gênica e/ou alterações de bases nucleotídicas, culminando em mutações. Essa possibilidade, associada ao amplo grau de promiscuidade dessas partículas por diferentes seres vivos podem dar origem a vírus novos, como o coronavírus 2019, causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), responsável por uma das maiores pandemias da história, no ano de 2020.^{1,2,6,7}

Esse novo vírus, pertencente ao gênero dos *Betacoronavirus*, foi relatado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, capital de Hubei na China.⁸ Acredita-se na origem zoonótica da doença, provavelmente por meio de morcegos, transmitido aos seres humanos por meio de hospedeiros intermediários, nessa mesma cidade.⁹

Essa nova doença relatada, caracteriza-se, principalmente por poder infectar o trato respiratório inferior e causar pneumonia em humanos; sendo menos grave comparada à SARS e à MERS, também alvos de pandemias mundiais nos anos de 2002 e 2012, respectivamente. Apesar de descrita como mais leve, possui um espectro de manifestações clínicas, como os outros integrantes da família, podendo cursar com quadros assintomáticos, um resfriado comum ou até mesmo gerar a síndrome da angústia respiratória aguda grave, intitulada como SARS-Cov-2, muitas vezes, fatal.^{3,5,8,10}

Sua transmissão ocorre primariamente com contato entre secreções contaminadas com o vírus de pessoa a pessoa, especialmente por espirros, tosse e gotículas de saliva.¹¹ Possuem uma particularidade em relação aos surtos de MERS e SARS, por possuir uma capacidade de difusão muito intensa, seja pelo modo de transmissão, seja pelo maior tempo de viabilidade e permanência dos vírus. Em relação ao período de incubação, a COVID-9 varia de 4 a 14 dias, a depender da idade e do sistema imunológico do paciente. Os sintomas mais comuns são febre, tosse e fadiga, além de poder cursar com produção de escarro, hemoptise, diarreia, cefaleia, dispneia e linfopenia.^{1,6}

Alguns pacientes possuem maior risco relativo para o desenvolvimento da forma fatal do SARS-Cov-2, entre eles pacientes imunossuprimidos, idosos, portadores de diabetes, hipertensão arterial e/ou obesidade. Apesar de poucos estudos, há algumas hipóteses para formulação de um maior risco nesse grupo de pacientes. Ainda que o mundo sofra com inúmeros prejuízos humanos, econômicos e sociais, não há nenhum medicamento ou vacina regulamentados e eficazes contra o novo coronavírus.^{1,3,5} Objetivou-se, portanto, analisar como a literatura científica descreve a fisiopatologia da COVID-19.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, por meio do levantamento de publicações indexadas nas plataformas Medline/PubMed e Google acadêmico. A delimitação temporal incluiu os artigos elegíveis, no período de fevereiro a julho de 2020. Como estratégia de recuperação da informação científica, os seguintes descritores foram considerados: “COVID-19”, “Patogênese” e “Fisiopatologia do Coronavírus”.

Os estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram avaliados quanto a qualidade metodológica de acordo com a Classificação de Nível de Evidência Científica do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, com relação a todas as variáveis independentes avaliadas IC=0.76. Estudos considerados de baixa qualidade (inadequado ou parcialmente inadequado) foram excluídos, assim como achados duplicados.

Como critérios de exclusão, optou-se por artigos não

relacionados à temática, estudos de caso e àqueles que não estivessem disponíveis na íntegra *online*. Após avaliação dos critérios de elegibilidade e leitura flutuante dos estudos, os dados foram sistematizados em quatro categorias: i) acometimentos pulmonares relacionados a COVID-19; ii) acometimentos renais relacionados a COVID-19; iii) Acometimentos gastrointestinais relacionados a COVID-19 e iv) acometimentos cardiovasculares relacionados a COVID-19 e 5) tempestade de citocinas relacionadas a COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

I) Acometimentos pulmonares relacionados a COVID-19

O SARS-CoV-2 infecta as células epiteliais das vias aéreas, iniciando uma inflamação localizada, com ativação endotelial, dano tecidual e a liberação desordenada de citocinas.¹² Ao entrar em contato com a célula hospedeira, o vírus utiliza uma proteína chamada spike (S) para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), diminuindo a expressão da ECA2 e consequentemente o metabolismo da angiotensina 2, iniciando a infecção; portanto, o ECA2 atua como uma “porta” celular para o vírus. O patógeno apresenta tropismo pelo tecido respiratório superior, fato que leva ao gotejamento faríngeo do vírus, o que pode ajudar a explicar a transmissão mais eficaz da doença.^{1,13,14}

A ECA2 é contrarreguladora do sistema renina-angiotensina e age convertendo a angiotensina 2 em angiotensina 1-7, mantendo assim a homeostase entre essas vias em condições normais. A angiotensina 2 pode aumentar a inflamação e a morte de células nos alvéolos, que são essenciais para trazer oxigênio para o corpo, estes efeitos nocivos da angiotensina 2 são reduzidos pela ECA2. A angiotensina 1-7 possui efeitos vasodilatadores, anti-apoptóticos, anti-fibróticos e anti-proliferativos, já angiotensina 2 possui efeitos vasoconstritores, inflamatórios, fibróticos e proliferativos. Dessa forma, com a elevação da concentração de angiotensina 2, a permeabilidade e a inflamação vascular também aumentam, agravando o quadro pulmonar do paciente. É importante lembrar que os níveis de ECA2 aumentam na velhice e em comorbidades como diabetes e hipertensão arterial sistêmica, o que pode ser uma das causas do pior prognóstico neste grupo.¹⁵ Vale ressaltar que o receptor de ECA2 não está restrito ao pulmão, ele também é expresso nos rins, macrófagos, tecido cardíaco, trato gastrointestinal e fígado.¹³

Alguns estudos demonstraram que a inoculação do vírus nas camadas superficiais das células epiteliais das vias aéreas *in vitro* provocaram efeitos citopáticos e interrupção do batimento ciliar das mesmas. Essas células, quando infectadas são capazes de ativar neutrófilos, produzindo mediadores histotóxicos, incluindo espécies reativas de oxigênio.^{12,16} A medida que a doença avança, o SARS-CoV-2 evolui com replicação viral no trato respiratório inferior, utilizando o mecanismo transcricional das células alveolares para replicar e se distribuir pelo pulmão. Com a presença de genes facilitadores, há um aumento dos números de células afetadas ocasionando um acometimento severo da doença. A troca gasosa é mediada pelos alvéolos; entretanto, devido à infecção, ocorre falhas na integridade vascular, vazamento e aumento da permeabilidade, culminando em edema e/ou isquemia pulmonar, ativação da coagulação intravascular disseminada, hipóxia e progressão do dano pulmonar.^{12,14,16}

A lesão pulmonar, usualmente, tem início em apenas um lobo, porém se expande rapidamente para o resto do pulmão e a medida que o parênquima pulmonar é invadido, uma inflamação intersticial grave pode ser estabelecida. Esse

achado é evidenciado nos exames de imagem, em especial na tomografia computadorizada, demonstrando opacidade pulmonar ou “padrão de vidro fosco”. Além disso, a infecção pulmonar grave causada pelo SARS-CoV-2, pode cursar com a diminuição nas trocas gasosas, levando o paciente à hipoxemia; reduzindo, assim, o suprimento de energia no metabolismo celular, aumentando a atividade anaeróbica, resultando em acidose intracelular e na formação de radicais livres. No exame histológico *post mortem* das áreas afetadas foi possível perceber dano alveolar difuso, exsudato celular fibromixóide, formação de membrana hialina e descamação de pneumócitos, demonstrando, portanto, dados indicativos de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).^{3,16}

O curso clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividido nas seguintes fases: fase de viremia, fase aguda e fase grave ou de recuperação. Pacientes imunocompetentes e que não possuem fatores de risco induzem respostas coordenadas e eficazes capazes de combater o vírus, sem gerar uma reação imune exacerbada. Já os pacientes que possuem fatores de risco podem progredir, se tornando um paciente grave com elevado risco de mortalidade. Esse pior prognóstico está associado a um estado hiper inflamatório com aumento significativo de citocinas inflamatórias, evento conhecido como tempestade de citocinas.^{3,13} O elevado nível de citocinas acentuam a progressão que leva a disfunção das células epiteliais, vasodilatação do leito capilar pulmonar e inflamação. Esses distúrbios, em conjunto, contribuem para a falência de diversos órgãos e podem levar a morte em função da SDRA com insuficiência respiratória hipóxica devido à disfunção alveolar.¹²

Deve-se ressaltar que o tempo médio entre o aparecimento dos sintomas e a dispnéia foram de 5 dias, evolução para hospitalização 7 dias e o 8 dias para o desenvolvimento da SDRA. A disseminação viral para outros órgãos está relacionada com o agravamento do quadro clínico, acontecendo, normalmente, na segunda semana após o início da patologia, com ataque aos demais órgãos alvo que expressam a ECA2, após a dispersão do vírus para o resto do corpo através da circulação do trato respiratório. As principais complicações relatadas foram: SDRA, lesão pulmonar aguda, lesão renal aguda e choque.^{14,15,17}

II) Acometimentos renais relacionados a COVID-19

Nas publicações alcançadas nesta revisão, ainda não é possível esclarecer com maior precisão quais as injúrias renais sofridas por paciente contaminados pelo COVID-19 e sua incidência, estudos adicionais são necessários para melhores resultados. Pouco se sabe a respeito dos danos renais, se são causados pelo efeito citopatogênico do próprio vírus ou pela resposta inflamatória sistêmica presente. Sugere-se que os pacientes com maior carga viral possuem maior probabilidade de desenvolver infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e lesão renal aguda.¹⁸

Os resultados de um estudo desenvolvido por Su et al., após a realização de necropsia em 26 pacientes que evoluíram a óbito por COVID-19, observou-se a presença de necrose tubular, bem como partículas do vírus no epitélio tubular e podócitos e um considerável aumento do receptor de ECA2, após imunonutrição com o anticorpo de nucleoproteína de SARS, sugerindo assim, a existência de invasão viral no tecido renal.¹⁹

Embora a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) seja a principal manifestação clínica observada em pacientes contaminados pelo COVID-19, os comprometimentos renais estão se tornando cada vez mais frequentes, apresentando-se de diversas formas, tais como: análises anormais da urina, níveis elevados de SCR ou BUN, Lesão Renal Aguda (LRA) e insuficiência renal. Foi constatado também que a ECA2 é

altamente expressa nas células tubulares proximais, porém não nas células endoteliais mesangiais glomerulares, caracterizando assim maior incidência de danos nos túbulos renais.²⁰

III) Acometimentos gastrointestinais relacionados a COVID-19

O sintoma diarreico em pacientes infectados por SARS-CoV-2 pode ser justificado pela expressão de ECA2 e serinoproteases transmembrana II humana (TMPRSS2) nos enterócitos, contudo os mecanismos no que diz respeito à ocorrência dos sintomas entéricos ocasionados pelo SARS-CoV-2 ainda são desconhecidos.²¹

Embora seja de conhecimento que a maioria dos vírus possivelmente ao chegar ao intestino estejam mortos devido ao forte ambiente ácido no estômago, ainda existem a possibilidade de que através de alguns mecanismos o SARS-CoV-2 consiga chegar ao intestino, o que justifica então uma das hipóteses para a ocorrência da infecção dos enterócitos, além da alta expressão de ECA2 e TMPRSS2.²¹

Após a identificação do RNA do SARS-CoV-2 nas fezes de pacientes infectados o sinal de alerta quanto a transmissão fecal-oral ficou mais evidente, foi identificada a presença do vírus nas fezes até 5 semanas após constatada a infecção, porém ainda hoje estudos mais específicos nessa tangente precisam ser realizados para uma conclusão. Estudos sugerem que pacientes que apresentam sintomas gastrointestinais tendem a ter um progresso clínico pior, comparados com os que não apresentam sintomas gastrointestinais, contudo o prognóstico ainda permanece incerto. Acredita-se que os sintomas gastrointestinais aumentam de acordo com a gravidade da doença e que estes sintomas são precedidos de taxas maiores de SRAG e lesão hepática, está última, por vez, justificada pelo uso de antivirais que sobrecarregam o órgão.²²

IV) Acometimentos cardiovasculares relacionados a COVID-19

O acometimento cardíaco em paciente com a COVID-19 ainda está sob investigação e especula-se que a ECA2, que é amplamente expressa no tecido cardíaco, tenha papel fundamental quanto a esta injúria.²³ Sabe-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar ao desenvolvimento de lesão cardíaca aguda, a patogênese ainda não é totalmente conhecida, entretanto existem hipóteses que apontam as formas pelas quais o SARS-CoV-2 pode afetar o tecido cardíaco. Uma delas diz respeito aos danos diretos aos cardiomiócitos causados pela infecção viral, pois já é de conhecimento que a infecção pulmonar em humanos e em camundongos levou à lesão cardíaca. Outra hipótese também levantada foi em relação à hipoxemia, sendo então um dos motivos para justificar o desenvolvimento de lesão cardíaca. A infecção pulmonar grave causada pela COVID-19 pode levar a obstrução nas trocas gasosas, levando a hipoxemia, reduzindo o suprimento de energia no metabolismo celular e aumentando a atividade anaeróbica, o que causa a acidose intracelular e formação de radicais livres de forma a destruir a camada fosfolipídica da membrana celular, além disso, o influxo de cálcio induzido pela hipóxia também leva a lesões e apoptose dos cardiomiócitos. Por último, alguns estudos apontaram que altas concentrações de IL-1 β , IFN- γ , IP-10 e MCP-1 podem ser detectadas em infectados e podem levar a respostas celulares ativadas por Th1, em concordância com isso, observou-se que pacientes em estados grave têm concentrações mais altas de fatores inflamatórios. Isso propicia a ocorrência da tempestade de citocinas, concomitante à alta de catecolaminas decorrentes do aumento do tônus simpático e de efeitos adversos dos medicamentos. Todos esses fatores, em conjunto, contribuem para os danos ao miocárdio.²⁴

Ademais, evidencia-se riscos maiores para pacientes que são infectados pelo SARS-Cov-2 e são portadores de doenças cardiovasculares; sendo assim, esses pacientes apresentam um prognóstico pior. Somado a isso, os medicamentos antivirais podem causar insuficiência cardíaca e outros distúrbios circulatórios, o que torna ainda mais complexa a abordagem para estes pacientes.²³

V) Tempestade de citocinas relacionadas a COVID-19

Os fatores que propiciam as formas graves da COVID-19 ainda não são totalmente elucidados. Uma das hipóteses é uma resposta exacerbada do sistema imunológico, conforme enfatizado por Martin et al., pode ser identificada por uma resposta inflamatória excessiva; assim, a morbidade e mortalidade estão diretamente relacionadas com o excesso de inflamação e suas consequências.²⁵ Sabe-se que após a infecção por SARS-COV-2, os linfócitos TCD4+ são ativados, culminando, posteriormente, na ativação do fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), isso induz à inflamação, por meio da alta expressão de IL-6.²⁸ Foram observadas semelhanças entre o aumento de citocinas na síndrome de ativação de macrófagos e na COVID-19, caracterizadas por aumento de IL-6, IL-7 e fator de necrose tumoral (TNF- α), abrindo assim a hipótese de que há uma desregulação no sistema fagocitário mononuclear que leva a uma resposta inflamatória exacerbada.²⁵

Estudos demonstram que os pacientes que necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva apresentam um quantitativo maior de citocinas no corpo quando comparados com aqueles que não necessitam de cuidados intensivos.²⁶ Logo, os casos de COVID-19 grave são associados com o aumento do nível sérico de citocinas e agranulócitos nos rins, pulmões, coração, baço e nódulos linfáticos, além de apresentarem altos níveis de marcadores inflamatórios, tais características observadas na COVID-19 também foram identificadas em infecções por MERS-CoV e SARS-CoV.^{25,26}

Em pacientes com COVID-19 grave é observada uma linfopenia de células T. Vale ressaltar que a presença dessa célula em específico é fundamental na questão de combate a infecções virais. Estudos relatam que essa diminuição dar-se-á pela alta depleção destas células através órgãos linfóides, não havendo esclarecimento da forma como isso ocorre. Apesar disso, há duas hipóteses: a infecção direta dos linfócitos pelo vírus acarretando em uma morte celular induzida por ativação (AICD) ou o aumento da expressão de IL-6 por meio de macrófagos. Reafirmando a segunda forma apresentada, Martin et al., enfatiza um estudo chinês que trouxe benefícios em 75% dos pacientes com COVID-19 tratados com bloqueios de IL-6.²⁵

A tempestade de citocinas, especificamente observadas na COVID-19 é de natureza complexa, caracterizada por causar lesão pulmonar e síndrome respiratória aguda grave (SRAG),²⁶ além de envolver diversos mecanismos desencadeadores. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é de suma importância na questão de promoção e manutenção da inflamação através do receptor AT1. Autores explicam que há a secreção de citocinas pró-fibróticas quando o sistema SRAA é ativado, contudo também ocorre uma resposta inflamatória com a ativação do sistema complemento, juntamente com aumento na produção de angiotensina II e ativação do receptor AT1. A angiotensina II atua na estimulação da fosforilação da subunidade p65 que em resposta causa o aumento na expressão do TNF- α , IL-6, IL1-B e IL-10. Quando o receptor AT1 é ativado, a angiotensina II, também atuará regulando proteínas quinases que tem como uma de suas funções a liberação de várias citocinas (IL-1, IL-10, IL-12 e TNF- α).²⁷ Vale ressaltar que uma vez que o SARS-COV-2 se liga na ECA2 o nível de angiotensina II aumenta, logo todo o processo supracitado é intensificado.

Os corticosteroides são capazes de suprimir a tempestade de citocinas e, portanto, têm sido utilizados no tratamento da COVID-19, apesar de não terem demonstrado eficácia de tratamento nos casos de MERS-CoV e SARS-CoV. Outros fármacos também se mostraram essenciais quando a utilização seguindo o mesmo o mesmo objetivo deste último, como, a saber, o etoposídeo que tem sua importância devido a sua ação na supressão de monócitos, diminuindo assim a expressão de IL-6, causando a diminuição da inflamação e fibrose pulmonar, o ruxolitinibe, que também demonstrou eficácia na diminuição de 7 tipos de citocinas e o tocilizumab, que apresentou eficácia na restauração de potencial citotóxico das células NK e um potencial ligante para receptores de IL-6. As trocas plasmáticas também podem ser um tratamento de escolha, visando à diminuição de citocinas no plasma, melhorando a oxigenação e condição inflamatória do paciente. Importante ressaltar a importância de novos estudos para então definir se o bloqueio de vias imunológicas específicas trará bons resultados para o tratamento dos casos severos da COVID-19.^{25,26,28}

CONCLUSÃO

A COVID-19 tem mostrado acometimento em vários órgãos, o que culmina em uma patologia extremamente complexa e que requer muito investimento em produções científicas, haja vista por se tratar de uma enfermidade nova. Desde já, vários estudos tentam demonstrar a fisiopatologia da doença e como o SARS-CoV-2 se comporta nos mais diversos tecidos do corpo humano.

Apesar de todos os esforços estarem voltados para a elucidação do comportamento da doença, sabe-se que o processo pode ser um tanto quanto lento, embora já exista na literatura muitos artigos relatando diversas hipóteses, fato primordial para subsidiar novas pesquisas e condutas. Portanto, vale ressaltar a importância dos estudos e investimento maciço neste campo da ciência, pois assim, é possível traçar formas de tratamentos mais eficazes a fim de diminuir a taxa de morbimortalidade da doença.

É evidente que as formas mais graves da COVID-19 estão sendo correlacionadas a fatores diversos e que por vezes é difícil delinear um curso certo da doença e seu prognóstico. Diante disso, é de suma importância atentar-se aos dados que se têm hoje na literatura como forma de buscar a melhor conduta possível, a fim de proporcionar resultados benéficos para toda a população.

REFERÊNCIAS

1. Dhama, Kuldeep et al. "Coronavirus Disease 2019-COVID-19." *Clinical microbiology reviews* vol. 33,4 e00028-20. 24 Jun. 2020. doi:10.1128/CMR.00028-20. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580969/> >.
2. Singhal, Tanu. "A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)." *Indian journal of pediatrics* vol. 87,4 (2020): 281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166607/>.
3. Rothan, Hussin A, and Siddappa N Byrareddy. "The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak." *Journal of autoimmunity* vol. 109 (2020): 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>.
4. Ahn, Dae-Gyun et al. "Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Journal of microbiology and biotechnology* vol. 30,3 (2020):313-324. doi:10.4014/jmb.2003.03011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238757/>.
5. Zhai, Pan et al. "The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19." *International journal of antimicrobial agents* vol. 55,5 (2020): 105955. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234468/>.
6. Yang, Yongshi et al. "The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China." *Journal of autoimmunity* vol. 109 (2020): 102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143990/> >.
7. Saghaadeh, Amene, and Nima Rezaei. "Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective." *Expert review of clinical immunology* vol. 16,5 (2020): 465-470. doi: 10.1080/1744666X.2020.1750954 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237901/>.
8. Li, Geng et al. "Coronavirus infections and immune responses." *Journal of medical virology* vol. 92,4 (2020): 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>.
9. Chen, Yu et al. "Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis." *Journal of medical virology* vol. 92,4 (2020):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967327/>.
10. Lake, Mary A. "What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research." *Clinical medicine (London, England)* vol. 20,2 (2020): 124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139372/> >.
11. Zhai, Pan et al. "The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19." *International journal of antimicrobial agents* vol. 55,5 (2020): 105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234468/> >.
12. Singh Satarudra Prakash, et al. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of Medical Virology [Internet]*. 2020 Jul 03 [cited 2020 Jul 19]. doi: 10.1002/jmv.26254 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26254>.
13. Li Haiouet, et al. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *American Society for Microbiology Journals [Internet]*. 2020 May 21 [cited 2020 Jul 14]. doi: 10.1128/AAC.00483-20 Disponível em: <https://aac.asm.org/content/64/6/e00483-20>.
14. Cao Wei, Li Taisheng. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Cell Research [Internet]*. 2020 Apr 28 [cited 2020 Jul 14]:367-369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4 Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0327-4>.
15. Dhochak Nitin, et al. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?. *The Indian Journal of Pediatrics [Internet]*. 2020 May 14 [cited 2020 Jul 16]. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221011/>.
16. Liu Jia, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology [Internet]*. 2020 Feb 13 [cited 2020 Jul 17]. doi: 10.1002/jmv.25709 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25709>.
17. Guo Yan-Rong, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19)

- outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Jul 17]. Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0#citeas>.
18. Barjud, Mariana. “COVID 19, uma doença sistêmica” *Revista da Faesfpi* vol.4 (2020) Disponível em: <<http://faesfpi.com.br/revista/index.php/faesf/article/view/108/94>>.
19. Su, Hua et al. “Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China *Kidney International Preproof*” *Kidney International* vol.98 (2020) . Disponível em: < [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30369-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30369-0/fulltext) >.
20. Yang, Xiaghong et al. “Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis” *National Library of Medicine*. (2020). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552872/>>.
21. Hao Zhang, Zijian Kang, Haiyi Gong, Da Xu, Jing Wang, Zhixiu Li, Zifu Li, Xinggang Cui, Jianru Xiao, Jian Zhan, Tong Meng Wang Zhou, Jianmin Liu, Huji Xu. Digestive system is a potential route of COVID-19: na analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Disponível em:< <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-101751>>.
22. Ren Mao, Yun Qiu*, Jin-Shen He*, Jin-Yu Tan, Xue-Hua Li, Jie Liang, Jun Shen, Liang-Ru Zhu, Yan Chen, Marietta Iacucci, Siew C Ng, Subrata Ghosh, Min-Hu Chen. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468125320301266>>.
23. Ying-Ying Zheng, Yi-Tong Ma, Jin-Ying Zhang, Xiang Xie. COVID-19 and the cardiovascular system. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/>>.
24. Li Bo, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Jul 20]:531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9 Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01626-9#citeas>.
25. Miriam Merad, Jerome C. Martin. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Disponível em:< <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0331-4>>.
26. Yi Miao, Lei Fan, Jian-Yong Li. Potential Treatments for COVID-19 Related Cytokine Storm - Beyond Corticosteroids. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308586/>>.
27. Mehdi Mahmudpoura, Jamshid Roozbehb, Mohsen Keshavarza, Shokrollah Farrokhi, Iraj Nabipoura. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466620301678>>.
28. Yonggang Zhou, Binqing Fu, Xiaohu Zheng, Dongsheng Wang, Changcheng Zhao, Yingjie Qi, Rui Sun, Zhigang Tian, Xiaoling Xu, Haiming We. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. Disponível em:< <https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/998/5804736>>.

ARTIGO DE REVISÃO

Epidemiologia, fisiopatologia e complicações da COVID-19: uma revisão da literatura

Epidemiology, pathophysiology and complications of COVID-19: a literature review

Epidemiología, fisiopatología y complicaciones del COVID-19: revisión de la literatura

Jhonatan de Assis Dutra Xavier,¹ Beatriz Lages Silva,¹ Frederico Lucas Alves Braz,¹ Yanka Larissa de Souza Malta,¹ Gabriela Baeta Neves Flor,¹ André Luiz Silva Alvim.¹

¹Centro Universitário UNA, Contagem, MG, Brasil.

Recebido em: 15/10/2020

Aceito em: 22/10/2020

Disponível online: 22/10/2020

Autor correspondente:

Jhonatan de Assis Dutra Xavier

jhonatanassis08@gmail.com

RESUMO

Introdução: Em 31 de dezembro de 2019, um conjunto de casos de pneumonia de causa desconhecida foram relatados na China, posteriormente, denominado SARS-CoV-2. Um vírus com alta capacidade de disseminação e que tem demonstrado sua manifestação desde sintomas leves a elevado número de morbidades e mortalidade, sendo considerada uma pandemia no dia 11 de março de 2020. **Objetivo:** Objetivou-se, portanto, realizar um levantamento na literatura sobre a COVID-19, descrevendo a fisiopatologia, os aspectos epidemiológicos e as complicações no paciente. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada nas bases de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Localizador de Informação em Saúde (LIS), MEDLINE e IBECs. **Resultados:** No dia 20 de abril de 2020 havia quase 2,5 milhões de casos, sendo mais de 150 mil óbitos, apresentando maiores índices de complicações e piores prognósticos nos grupos de risco. A entrada viral na célula depende da ligação entre a proteína Spike, presente nos vírus, a um receptor na membrana celular, mais comumente o ACE2. O elevado número de óbitos pode estar associado a níveis elevados de plasmíno no sangue – frequentemente evidenciado nos pacientes dos grupos de risco. **Conclusão:** A falência múltipla de órgãos e a presença do RNA viral em outros órgãos demonstram a disseminação do vírus entre os órgãos do corpo, o que

pode explicar o elevado número de complicações e embasar outras possíveis formas de transmissão.

Palavras-chave: COVID-19; Infecção; Vírus; Epidemiologia; Controle de infecção.

ABSTRACT

Introduction: On December 31, 2019, a number of cases of pneumonia of unknown cause were reported in China, later called SARS-CoV-2. A virus with a high capacity for dissemination and which has shown its manifestation from mild symptoms to a high number of morbidities and mortality, being considered a pandemic on March 11, 2020. **Objective:** The objective, therefore, was to conduct a survey in the literature on a COVID-19, describing a pathophysiology, epidemiological aspects and complications in the patient. **Methodology:** This is a narrative review of the literature carried out in the databases of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Health Information Locator (LIS), MEDLINE and IBECs. **Results:** On April 20, 2020, there were almost 2.5 million cases, with more than 150 thousand deaths, with higher rates of complications and worse prognosis in risk groups. Viral entry into the cell depends on the connection between the Spike protein, present in viruses, to a receptor on the cell membrane, most commonly ACE2. The high number of deaths

can be associated with high levels of plasmin in the blood - frequently evidenced in patients from risk groups. **Conclusion:** Multiple organ failure and the presence of viral RNA in other organs demonstrate the spread of the virus among the body's organs, which may explain the high number of complications and support other possible forms of transmission.

Keywords: COVID-19; Infection; Virus; Epidemiology; Infection control.

RESUMEN

Introducción: El 31 de diciembre de 2019, se notificaron varios casos de neumonía de causa desconocida en China, más tarde denominada SARS-CoV-2. Un virus con alta capacidad de diseminación y que ha mostrado su manifestación desde síntomas leves hasta un elevado número de morbilidades y mortalidad, siendo considerado pandemia el 11 de marzo de 2020. **Objetivo:** El objetivo, por tanto, fue realizar un relevamiento en la literatura sobre COVID-19, describiendo la fisiopatología, aspectos epidemiológicos y complicaciones en el paciente. **Metodología:** Se trata de una revisión narrativa de la literatura realizada en las bases de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Localizador de Información en Salud (LIS), MEDLINE e IBECs. **Resultados:** El 20 de abril de 2020, hubo casi 2,5 millones de casos, más de 150 mil muertes, con mayores tasas de complicaciones y peor pronóstico en los grupos de riesgo. La entrada del virus en la célula depende de la conexión entre la proteína Spike, presente en los virus, y un receptor en la membrana celular, más comúnmente ACE2. El alto número de muertes puede estar asociado con niveles altos de plasmina en la sangre, que se evidencia con frecuencia en pacientes de grupos de riesgo. **Conclusión:** La insuficiencia multiorgánica y la presencia de ARN viral en otros órganos demuestran la propagación del virus entre los órganos del cuerpo, lo que puede explicar el alto número de complicaciones y apoyar otras posibles formas de transmisión.

Palabras clave: COVID-19; Infección; Virus; Epidemiología; Control de infección.

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, um conjunto de casos de pneumonia de causa desconhecida foram relatados em Wuhan na China,¹ posteriormente, a análise do RNA viral identificou grande semelhança com o SARS-COV, por isso foi nomeado como Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2).²⁻⁴ É importante ressaltar que os vírus pertencentes à família *Coronaviridae* são amplamente difundidos entre os seres humanos, apresentando variabilidade de infectividade e mortalidade.⁵

Desde a sua descoberta, o vírus tem circulado em meio à população e atingido novas regiões, gerando taxas crescentes de infectados e altos índices de óbitos entre idosos e outros grupos de risco.⁶ Tendo como exemplo, no dia 6 de março de 2020, a COVID-19 foi responsável por 98.192 casos novos confirmados e 3.380 óbitos relatados mundialmente, incluindo 17.481 casos e 335 mortes de 88 regiões ou países além da China continental.¹

Por meio dos dados epidemiológicos ficou evidenciado o avanço rápido e crescente dos casos, que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a classificar no dia 30 de janeiro de 2020 a infecção como uma emergência de interesse mundial e no dia 11 de março de 2020, a COVID-19 passou a ser considerada uma pandemia.⁶⁻⁷

Diante do cenário complexo que se instalou devido a esta

nova patologia, as comunidades científicas e especialistas de várias partes do mundo vêm trabalhando constantemente em pesquisas voltadas para a prevenção, manejo clínico e tratamento específico, uma vez que estas informações, e a ação do vírus no organismo ainda não foram totalmente esclarecidas.¹

Objetivou-se, portanto, realizar um levantamento na literatura sobre a COVID-19, descrevendo a fisiopatologia, os aspectos epidemiológicos e as complicações no paciente.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado por meio da revisão narrativa da literatura disponível e pertinente ao tema proposto. Para elaboração, os seguintes passos foram contemplados: definição das perguntas de pesquisa; levantamento de problemas relacionados à temática; busca de artigos e protocolos atualizados sobre o assunto; avaliação do material obtido com relação aos resultados e interpretação dos dados obtidos sobre a SARS-CoV-2.

Inicialmente, foram definidas as seguintes perguntas de pesquisa: “Como está a situação atual da COVID-19 em âmbito mundial?”, “Qual a fisiopatologia da SARS-CoV-2 e seus dados estatísticos quanto a infectividade e mortalidade?”, “Há pessoas mais susceptíveis?” e “Quais orientações podem ser repassadas a população e profissionais de saúde em relação as medidas de prevenção do novo Coronavírus?”.

A estratégia de busca de artigos científicos e publicações sobre a COVID-19 ocorreu na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) através das bases de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Localizador de Informação em Saúde (LIS), MEDLINE e IBECs. Utilizaram-se os seguintes descritores: COVID-19, Infecção, Vírus, Fisiopatologia e Epidemiologia, adotando a utilização dos operadores booleanos: AND, OR e NOT.

A plataforma direcionou aos materiais disponíveis sobre o tema, na qual, após análise dos artigos e publicações federais, somaram 33 fontes escolhidas para fazer parte deste estudo, publicadas em inglês e português. Todos os estudos selecionados foram publicados em 2020 e possuíam afinidade com o tema e as perguntas de pesquisa definidas na primeira etapa.

Após leitura das publicações selecionadas incluídas na revisão foi realizado uma análise dos resultados por descrição estatística simples e posteriormente, a interpretação dos dados através da síntese do diálogo dos autores selecionados.

RESULTADOS

A COVID-19 apresentou elevada taxa de transmissão, disseminando para a população da China, inicialmente, e depois globalmente em um curto período. No Brasil, a infecção por este vírus tem causado desde a doença leve – na maioria dos infectados, à (casos) graves da doença, principalmente nos grupos considerados “classe de risco”, como: idosos acima de 60 anos, imunodeprimidos, cardiopatas, pneumopatas, portadores de DPOC, diabéticos e em outros pacientes com comorbidades crônicas associadas, resultando em piores prognósticos (Figuras 1 e 2).²

Em relação aos pacientes com SARS-COV-2 em estado grave, as comorbidades mais associadas à piora do prognóstico foram a hipertensão arterial (56%), cardiopatias (21%), diabetes (18%), doenças cerebrovasculares (12%) e câncer (7%), onde o paciente pode se apresentar com uma ou mais comorbidades associadas.² Estudo realizado na China demonstra a semelhança entre os dados, sendo que 48% dos pacientes em estado grave possuíam comorbidades associadas, tendo a hipertensão

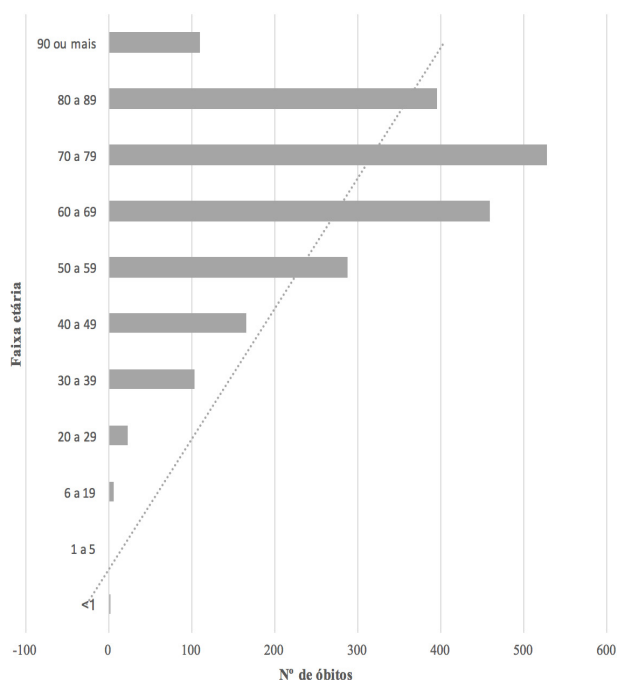


Figura 1. Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 no Brasil em 2020. Fonte: Brasil, 2020.

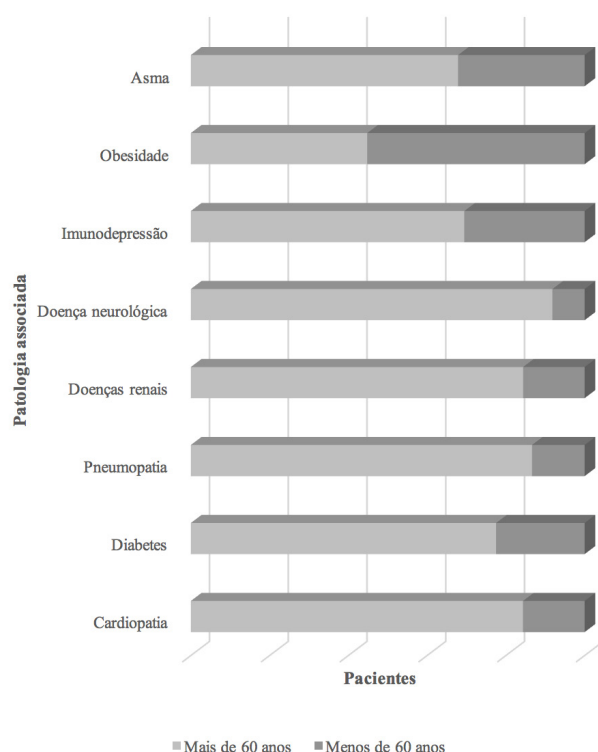


Figura 2. Óbitos por COVID-19 nos pacientes de acordo com a faixa etária que possuíam patologias associadas no Brasil. Fonte: Brasil, 2020.

como a mais comum (58%), diabetes (19%) e portadores de coronariopatia (8%).⁸

Os profissionais de saúde também se enquadram no grupo de risco, devido ao contato direto com pacientes infectados, podendo intensificar a disseminação da doença, caso não haja os cuidados necessários de precaução.²

O SARS-CoV-2 e o SARS-CoV são vírus responsáveis por causar doenças em seres humanos, todavia, cada um apresentando características de virulência e infectividade diferentes.⁹ O SARS-CoV-2 é composto por uma fita de RNA simples, envelopada, com picos característicos em forma de coroas sobre o seu envelope.⁸

Em relação à fisiopatologia, a entrada viral no organismo depende da proteína S (presente no SARS-CoV-2), ligando a um receptor na membrana celular do órgão afetado. Há evidências que essa ligação pode ser potencializada pela clivagem da proteína S, realizada pela plasmina, permitindo a fusão da membrana celular e o envelope viral com maior afinidade – facilitando a penetração na célula. Essa ligação ocorre principalmente nos receptores ACE2 (receptor da enzima conversora de angiotensina 2), frequentemente nos pulmões, na qual há a ativação das proteínas S1 e S2 que agem sobre a membrana citoplasmática, culminando na entrada do RNA viral.³

No dia 20 de abril de 2020 havia quase 2,5 milhões de casos no mundo, sendo mais de 150 mil óbitos, números alarmantes e que tem apresentado crescimento em ampla escala, quando comparados a SARS-CoV em 2003 (Figura 3). Logo, nota-se que a mortalidade e virulência aumentam progressivamente, principalmente, em relação aos pacientes idosos acima de 60 anos e portadores de hipertensão arterial e outras doenças crônicas.^{9,10}

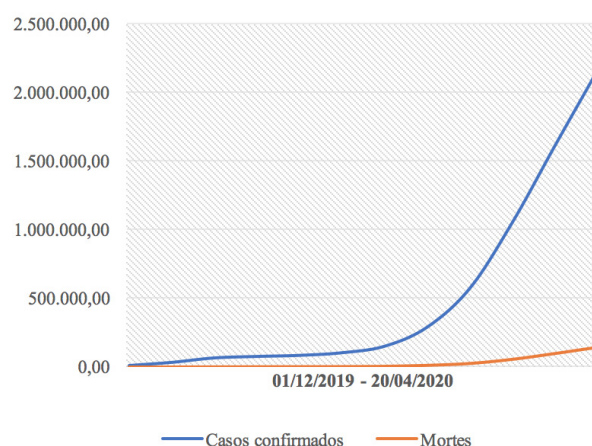


Figura 3. Estimativa de casos confirmados e óbitos no mundo da COVID-19. Fonte: World Health Organization (2020).

O Brasil confirmou cerca de 40.581 casos de SARS-CoV-2 até 20 de abril de 2020, com mais de 2,5 mil óbitos, sendo a letalidade representada por 6,3%. Já a taxa de mortalidade mundial estimada é cerca de 6%, podendo variar de acordo com o país acometido.¹¹

Destaca-se que 80% dos pacientes que testam positivo para o vírus apresentam sintomas leves e se recuperam da doença sem necessitar de tratamento hospitalar. Todavia, cerca de 15% das pessoas infectadas apresentam sintomas mais graves da doença – principalmente complicações respiratórias, e 5% apresentam quadros críticos – com acometimento de outros órgãos e necessitando de internações em UTIs.¹⁰

As principais causas de morte pelo vírus estão atribuídas ao agravamento do quadro, evoluindo para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), Falência Múltipla de Órgãos (MOF), hemorragias, lesões cardíacas e hepáticas, e infecções oportunistas. Os órgãos mais afetados pelo vírus foram, primordialmente, os pulmões, seguidos do coração, fígado e os rins.¹⁰⁻¹²

As complicações mais associadas aos pulmões foram a pneumonia, o edema e exsudato proteico no espaço alveolar. Outros resultados laboratoriais colaboraram para avaliação do caso, sendo que, um estudo conduzido entre pacientes que tiveram resultados positivos para o SARS-CoV-2, 97% apresentaram hiperfibrinólise e/ou tempo de coagulação elevado, resultando em maiores índices de hemorragias. De acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) a plaquetopenia tem sido um fator presente em grande parte dos pacientes infectados⁸, sendo necessário também atentar-se a linfocitopenia, presente em 40% dos casos.¹²

Das complicações frequentes, a sepse foi a mais observada, seguida de insuficiência respiratória, SDRA, insuficiência cardíaca e choque séptico. A sepse ocorreu, aproximadamente, após 9 dias do aparecimento dos sintomas. Cerca de 50% dos pacientes que não sobreviveram apresentaram infecção secundária e/ou pneumonia associada a ventilação mecânica.¹²

Em relação ao prognóstico, estudos apontaram que, pacientes com idade avançada, níveis de D-dímero superior a 1 µg/mL e troponina I cardíaca de alta sensibilidade aumentada estão associados aos piores prognósticos ou desfechos dos casos.^{2,8,12}

Quanto ao período de incubação, o vírus SARS-CoV-2 apresentou tempo muito semelhante aos outros vírus da mesma família, tendo um marco médio de 5 dias, desde a exposição até a apresentação do primeiro sintoma – variando de acordo com o grupo atingido. No teste de diagnóstico do vírus, foi possível identificá-lo até cerca de 20 dias após a apresentação dos sintomas, e em alguns casos, esteve presente até o óbito.^{9,12}

O período que o vírus é encontrado é crucial para avaliar os critérios de transmissão, sendo através de gotículas expelidas pelo trato respiratório, aerossóis gerados durante procedimentos de manipulação das vias respiratórias e contato direto ou indireto com superfícies contaminadas com o vírus.¹³

Os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem começar a disseminar o vírus cerca de 24 a 48 horas antes do aparecimento dos sintomas e cerca de 3 a 4 dias após o final dos sintomas.^{10,13} Os sintomas mais referidos foram: febre, tosse e dispneia, sendo o último o mais comumente apresentado nos casos graves.¹³ A duração máxima da febre foi de 12 dias e da tosse chegou a 19 dias.¹²

O método utilizado para diagnóstico laboratorial foi o Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), colhido através do *Swab*. Os locais de coleta para identificar a presença do RNA viral foram às regiões nasofaríngea e orofaríngea, fluido de lavagem broncoalveolar e região perianal. Vale a pena destacar outros métodos de diagnóstico como a biópsia das células epiteliais do pulmão, do músculo cardíaco, da parede gastrointestinal e do fígado, sendo utilizado também amostras fecais.⁹

DISCUSSÃO

A COVID-19, apesar de ser muito semelhante com patologias anteriores causadas por vírus similar, ainda não se sabe ao certo toda a sua fisiopatologia, fato no qual pode responder aos elevados números de óbitos que superam a SARS-CoV e MERS-CoV.⁷ O fato de ser facilmente difundido na população é um problema emergente, já que sua taxa de letalidade aumenta significativamente quando atinge classes de risco.⁷⁻⁸ A subnotificação é outro fator importante ao correlacionar com a alta transmissibilidade, uma vez que, paciente assintomático pode estar disseminando o vírus até dois dias antes de apresentar os sintomas e depois do desaparecimento dos sintomas.^{10,13,14}

Devido 80% dos pacientes apresentarem sintomas leves da doença, a transmissão pode ser potencializada, já que pode ser facilmente confundida com outras infecções respiratórias,

onde grande parte não necessita de atendimento hospitalar.^{2,9-10} Os outros 15% dos pacientes que progrediram com piora do quadro, desenvolvendo sintomas como dispneia, pneumonia e necessitaram de atendimento médico. Apesar do número de pacientes críticos representarem cerca de 5-6% dos casos, ainda é um percentual elevado quando comparado a outras infecções respiratórias,⁷ não se abstendo apenas no pulmão, mas evoluindo com complicações em outros órgãos do corpo humano.^{5,8,12}

Os dados estatísticos podem não ser estáveis, os índices de complicações associam-se a capacidade de resposta do local em responder ao vírus, tendo variação de 1,5 a 13% de óbito em diferentes países.¹¹ Em 2018, foram avaliados diferentes países com relação à capacidade de resposta a uma pandemia. Dentre os 182 países estudados apenas 45% tinham características apropriadas para prevenção e combate e, apenas 43% apresentaram capacidades satisfatórias a eventos de saúde pública. Esses dados podem estar associados à variabilidade nos índices de infectados e de letalidade.²

A identificação precoce dos casos é crucial para impedir a propagação em massa do vírus,² a pesquisa do histórico de viagens a locais de transmissão em massa ou contato próximo com indivíduos suspeitos ou confirmados, principalmente se estiverem apresentando sintomas, são critérios concisos para enquadrar o indivíduo como suspeito, e tomar decisões para afastamento social e tratamento dos sintomas.^{2,15}

O quadro sintomatológico tem representado uma das dificuldades de identificação do vírus, pois se trata de sintomas inespecíficos, semelhante a gripes virais e até resfriados.^{7,13} O órgão mais comumente afetado são os pulmões,³ todavia, tem sido descrito cada vez mais recorrente o aparecimento de sintomas e danos em outros órgãos, o que demonstra que a infecção não se limita somente as vias respiratórias. Complicações do músculo cardíaco, no sistema de coagulação, no sistema gastrointestinal e falência múltipla dos órgãos demonstram a sua evolução, principalmente dos quadros mais graves da doença.⁸

Essa progressão sistêmica do vírus pode estar ligada a sua alta afinidade com o receptor codificado pelo gene ACE2 na membrana celular, que realiza a ligação com a proteína S (presente no vírus SARS-CoV-2), facilitando a entrada do RNA viral dentro da célula – através da fusão da membrana citoplasmática com RNA viral.^{3,8} A presença desses receptores em outros órgãos do corpo humano pode demonstrar as possíveis causas de sintomas sistêmicos e falência múltipla dos órgãos.^{3,4} Além disso, pode ser utilizado para a investigação de casos que evoluem a óbito por outras complicações, como as cardíacas, hepáticas e cardiovasculares,^{12,15-17} que tem se tornado um grande risco, devido a subnotificação.^{10,13}

É importante destacar a ação da plasmina no aumento da virulência, já que a plasmina (enzima que degrada proteínas no plasma sanguíneo) é capaz de clivar a proteína S extracelularmente, aumentando a afinidade com o receptor. Essa clivagem facilita a ação das proteases S1 e S2 (proteases presentes na proteína S), sendo a última responsável pela fusão do RNA viral na membrana celular. Os níveis de plasmina elevados são comumente encontrados em portadores de hipertensão arterial – uma das possíveis causas que os tornam o grupo com maiores índices de complicações.⁸ A plasmina quebra proteoliticamente o excesso de fibrina no sangue (hiperfibrinólise), o que resulta diretamente em uma diminuição da contagem de plaquetas – comumente encontrada em pacientes infectados, o que pode indicar uma das possíveis causas de falência múltipla de órgãos,¹⁸ fato apoiado pela presença de hemorragia disseminada e choque hipovolêmico.⁸ O distúrbio de coagulação ocasionada pela elevada ação da plasmina presente nos pacientes infectados pode ser evidenciado através de exames laboratoriais, no qual, níveis séricos de

D-dímero elevados, contagem de plaquetas abaixo de 100 mil e tempo de protrombina acima de 16s estavam presentes em pacientes que não sobreviveram à infecção.¹²

A hipertensão arterial tende a ser a comorbidade mais sensível a quadros graves da COVID-19, já que é capaz de gerar danos em diferentes órgãos. Os níveis elevados de pressão arterial são responsáveis por gerar danos ao miocárdio, e se não tratada, aumenta o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.¹⁹ Quando associado à presença do vírus SARS-CoV-2 nos receptores ACE2 do coração, pode potencializar os danos celulares, e consequentemente, agravamento da infecção.^{8,19} A hipertensão arterial também pode ser agravada caso os níveis de plasmina renal permaneçam elevados, pois, neste órgão, podem agir clivando os canais epiteliais de sódio nos rins, denominados ENaCs. Neste caso, destaca-se o favorecimento a maior absorção de sódio nos túbulos renais distais, resultando em níveis mais elevados da pressão arterial.⁸ Com o sistema da ENaC prejudicado terá como consequência o acúmulo de líquidos circulantes no corpo, que consequentemente sobrecarregam ou depositam nos órgãos cavitários, como o pulmão. O acúmulo de líquidos no pulmão pode desencadear hipertensão e congestão pulmonar, o que pode prejudicar tanto nas funções cardíacas quanto nas pulmonares.⁸ O aumento de líquidos intrapulmonar é um fator que pode propiciar maior susceptibilidade ao desenvolvimento de pneumonia e piora na troca de gases do indivíduo, e consequentemente, agravamento do caso.²⁰

O acúmulo de líquidos na cavidade pulmonar pode provocar danos além da pneumonia⁸. Biópsias pulmonares em pacientes que desenvolvem os sintomas mais graves da doença evidenciam dano alveolar difuso, hemorragia, fibrose intersticial, coágulos fibróticos e coagulação intravascular, evidências que demonstram que a associação da hipertensão e a elevação da quantidade de líquidos circulantes nos pulmões culminam em maiores propensões a lesões ao tecido²¹, mais acentuado em pacientes idosos, necessitando de internação em UTIs com piores prognósticos⁸.

Os níveis elevados de plasmina também foram encontrados em exames de urina de pacientes oncológicos e portadores de diabetes.⁸ É importante destacar que os níveis elevados de plasmina estão relacionados com maior susceptibilidade ao desenvolvimento de bacteremia e sepse,^{8,22} o que colabora com dados obtidos dos pacientes que foram a óbito pelo COVID-19, em que aproximadamente 50% evoluíram com essa disfunção orgânica.¹² O elevado número de pacientes que desenvolvem a sepse está evidenciado com os exames laboratoriais, nos quais, a baixa contagem de linfócitos – responsáveis por auxiliar o sistema imunitário a iniciar uma resposta em combate ao invasor (principalmente TCD4),²³ foi comumente encontrado em pacientes que desenvolveram sintomas mais avançados da doença, principalmente entre os não sobreviventes.^{12,24}

É importante destacar a taxa de mortalidade entre a população idosa,⁵ devido às alterações ocasionadas pela senilidade. Pacientes com faixa etária avançada apresentam propensões maiores a desenvolver doenças crônicas devido a diminuição da elasticidade vascular, câncer, insuficiência cardíaca, entre outras. Salientam-se, também, alterações importantes na resposta aos micro-organismos como o reflexo sobre o sistema imunitário, uma vez que apresentam menor contagem de linfócitos e se tornam mais susceptíveis a infecções e aumento do tempo de resposta.²⁵ A população idosa é responsável por apresentar elevadas taxas de internação em UTIs, com elevada taxa de mortalidade, principalmente aqueles que apresentaram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) nas primeiras 48 horas de início dos sintomas.^{5,8}

Os idosos também apresentam maiores índices de complicações pulmonares ocasionadas pelo processo de envelheci-

mento. Há a diminuição do tônus dos músculos que auxiliam na respiração, ocasionando a diminuição na expansibilidade pulmonar. Isso torna os pulmões mais propensos e susceptíveis a infecções, o que torna os idosos como um importante grupo de risco e que tem demonstrado índices mais elevados de óbitos.²⁵⁻²⁷

A transmissão do vírus é um importante indicador da gravidade dos casos, tendo seu pico viral entre 5º e 6º dia do aparecimento de sinais e sintomas, encontrado nas secreções pulmonares, células epiteliais do pulmão, e posteriormente, nas fezes – podendo promover repercussões gastrointestinais.⁸ Por isso, é necessário atentar-se as manifestações clínicas apresentadas pelo indivíduo, pois os sinais e sintomas no estágio inicial são inespecíficos,¹⁶ progredindo com taquidispnéia e fadiga excessiva.² Em casos mais graves da doença, os indivíduos podem apresentar insuficiência respiratória,⁶ vômitos e diarreias.^{16,24}

A evolução rápida da insuficiência respiratória demonstra que, as medidas devem ser tomadas precocemente, pois há rápida necessidade de suplementação de O₂ e intubação orotraqueal. As complicações pulmonares estão evidentes nos Raio-X e Tomografia Computadorizada do tórax, em grande parte dos pacientes infectados⁶, tendo como principais alterações a opacidade pulmonar, as consolidações, o infiltrado pulmonar e o sombreamento bilateral irregular ainda nos primeiros dias de sintomas.^{1,6,24}

As alterações nos exames e nas células brancas são importantes marcadores para avaliação do quadro.^{1,6,8,12} Outros marcadores presentes nos quadros mais graves foram: anemia, aumento das escórias renais e das enzimas hepáticas.^{12,13,24}

A prevenção da disseminação de micro-organismos é essencial no ambiente hospitalar, afim de evitar o aumento do número de infecções cruzadas. Essa cadeia ocorre desde a saída do agente patogênico até a entrada em outro hospedeiro.²⁸ A adesão à precaução adequada, o uso correto dos EPIs e as práticas seguras de assistência são os métodos de quebra da cadeia epidemiológica, impedindo a transmissão do patógeno. Além disso, há medidas que devem ser aplicadas a todos os pacientes atendidos, denominadas como precauções padrão.^{2,8,29}

Assim, como forma de combater a alta disseminação do vírus SARS-CoV-2, a adesão de precauções torna-se uma importante ferramenta capaz de mitigar significativamente a disseminação desse patógeno. Até o presente momento, entende-se que a transmissão deste vírus ocorre através de gotículas expelidas pelo trato respiratório do paciente – através da tosse, espirro e fala; ou através do contato direto ou indireto com paciente ou superfícies próximas ao leito.^{28,30-31}

Quanto ao isolamento, o método coorte pode ser utilizado, levando em conta o potencial de aumento significativo do número de casos. Ou seja, é necessário que os pacientes que não estiverem em leitos privativos sejam realocados para acomodações em que permaneçam apenas pacientes confirmados com vírus SARS-CoV-2. Alguns cuidados, com relação ao isolamento em coorte, devem ser tomados, sendo: manter uma distância mínima de 1 (um) metro entre os leitos e restrição rigorosa dos profissionais, visitantes e acompanhantes que terão acesso à esses pacientes.³⁰ Diante do cenário de alta transmissibilidade, as mudanças de comportamento e de rotina são medidas benéficas para o enfrentamento da COVID-19.³²⁻³⁴

CONCLUSÃO

O quadro clínico inicial é semelhante ao de outras patologias e por isso a importância de uma análise mais madura e apurada para tal distinção, ou seja, o diagnóstico depende da investigação clínico-epidemiológica que aborde todo o histórico do paciente incluindo doenças prévias, viagens e possíveis

contatos suspeitos, além da realização do exame físico completo.

A presença do RNA viral pode ser encontrada em diferentes áreas de coletas de amostras clínicas. Entretanto, ainda está em fase de estudo a relação da presença de RNA viral com transmissibilidade e alvo do vírus, por isso as principais amostras biológicas utilizadas são aquelas que apresentam relação direta confirmada, sendo colhidas por meio de Swab nasofaríngeo/orofaríngeo e fluido de lavagem broncoalveolar.

Os estudos evidenciaram maior incidência da COVID-19 em pessoas que já apresentam alguma patologia pré-existente. Os profissionais de saúde também configuram o grupo de risco, entretanto numa categoria a parte, principalmente devido à exposição direta pelo atendimento aos pacientes. Sendo assim é essencial a utilização adequada de EPIs por todos, quer sejam infectados, suspeitos ou saudáveis. Além disso, se faz importante à adoção ao isolamento social, quarentena e outras medidas de saúde pública, constituindo-se como os cuidados necessários de precaução.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção, planejamento do estudo, Coleta, análise e interpretação dos dados: JADX, BLS, FLAB, YLSM, GBNF. Elaboração ou revisão do manuscrito: JADX, BLS, FLAB, YLSM, GBNF, ALSA. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e assumem a responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

REFERÊNCIAS

1. Pung R, Chiew CJ, Chin S, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore. *The Lancet*. 2020; 395: 1039-46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6
2. Kandel N, Chungong S, Ommar A, et al. Health security capacities in the contexto of COVID-19 outbreak. *The Lancet*. 2020. 395: 1047 – 1053. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30553-5
3. Hoffmann M, Weber HK, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell Press*. 2020. 181: 271-280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. 382: 1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
5. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. *The Lancet*. 2020. 395: 1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9
6. Michael TM, Currie DW, Clark S. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *T Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2005412
7. Hunter P. The spread of the COVID-19 coronavirus. *Embo reports*. 2020. 21: e50334. doi: 10.15252/embr.202050334
8. Ji HL, Zhao R, Matalon S, et al. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *American Physiological Society*. 2020. 100: 1065-1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020
9. Sung CS, Jiun CY, Chi WY, et al. The outbreak of COVID-19 An overview. *J Chin Med Ass*. 2020. 83: 217-220. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270
10. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). OPAS. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875
11. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization, 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200420-sitrep-91-covid-19.pdf?sfvrsn=fcf0670b_4&ua=1
12. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: *The Lancet*. 2020. 395: 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
13. Cui Y, Tian M, Wang X, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease. *J Infect Diseases*. 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa113
14. Lauer AS, Grantz KH, Bi Q. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases. *Annals of Internal Med*. 2020. 172: 577-82. doi: 10.7326/M20-0504
15. Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score. *Crit Care*. 2020. 24, 108. doi: 10.1186/s13054-020-2833-7
16. Guan WJ, Ni ZY, Liang WH, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. 382: 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
17. Jin X, Hu J, Zheng L, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020. 69: 1002-1009. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926
18. Langer B, Wolosker M. Coagulação e fibrinólise: idéias atuais e suas aplicações clínicas. *Rev Med USP*. 2006. 53: 165-172. Disponível em: http://medicina.fm.usp.br/gdc/docs/revistadc_96_p.157-164%20854.pdf
19. Brasil. Hipertensão arterial. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/hipertens%C3%A3o-arterial/hipertens%C3%A3o-arterial>
20. Hospital Sírio-Libanês. Edema pulmonar pode ser fatal e deve ser tratado com urgência. Hospital Sírio-Libanês. Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/sua-saude/Paginas/edema-pulmonar-pode-ser-fatal-deve-ser-tratado-urgencia.aspx>
21. Luo W, Yu H, Guo J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Research Gate*. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.22934.29762
22. Szabo R, Sales K, Kosa P. Reduced Prostatin (CAP1/PRSS8) Activity Eliminates HAI-1 and HAI-2 Deficiency-Associated Developmental Defects by Preventing Matriptase Activation. *Nation C Biotech Info*. 2012. 8(8). doi: 10.1371/journal.pgen.1002937
23. Neto EC, Alves RM, Spingolon Z. Linfócitos. *Rev C Elet Med Vet*. 2009. Ano VII, n. 12. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/pdreYxXtGoJpwXE_2013-6-21-11-48-21.pdf
24. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020. 395: 809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
25. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020 Mar 27. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005
26. Brasil. Boletim COE COVID-19 (13). Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/21/BE13---Boletim-do-COE.pdf>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica

- GVIMS/GGTES/ANVISA N°04/2020. ANVISA, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documentos/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+-GVIMS-GGTES-ANVISA-ATUALIZADA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>
28. Doolan CI, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19?. *J Infect Dis.* 2020 Apr 16. pii: jiaa189. doi: 10.1093/infdis/jiaa189
29. Brasil. Recomendações para prevenção e controle. Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/precaucoes_a3.pdf
30. Livingston E, Desai A, Berkwitz M. Sourcing Personal Protective Equipment During the COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2020 Mar 28. doi: 10.1001/jama.2020.5317
31. Herron JBT. Personal protective equipment and Covid 19- a risk to healthcare staff?. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Apr 13. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.04.015
32. Brasil. Saúde anuncia orientações para evitar a disseminação do coronavírus. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46540-saude-anuncia-orientacoes-para-evitar-a-disseminacao-do-coronavirus>
33. Brasil. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/manejo-clinico-e-tratamento>
34. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020. 382: 929-936. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>

ARTIGO DE REVISÃO

Profilaxia e infecções relacionada à biópsia de próstata ambulatorial: Revisão Sistemática

Prophylaxis and infections related to outpatient prostate biopsy: Systematic Review

Profilaxis e infecciones relacionadas con la biopsia de próstata ambulatoria: revisión sistemática

Patrícia Mitsue Saruhashi Shimabukuro,¹ Carla Morales Guerra,¹ Monica Taminato.²

¹Hospital Sancta Maggiore (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em: 16/11/2020

Aceito em: 18/11/2020

Disponível online: 18/11/2020

Autor correspondente:

Monica Taminato

mtaminato@unifesp.br

RESUMO

Considerando o conceito de desospitalização e o aumento de procedimentos invasivos realizados no ambiente ambulatorial. Este estudo tem como objetivo de identificar na literatura as melhores evidências para a prática da profilaxia antimicrobiana para se evitar complicações no procedimento de biópsia de próstata, principais bactérias e o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane. Os principais descritores utilizados foram biópsia, próstata, profilaxia e infecção as bases de dados consultadas foram e Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line (Medline)/ National Library of Medicine (Pubmed), Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde (LiLACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Cochrane, Institute of Education Science (ERIC), nesta busca foram identificados 16 artigos que atendiam o objetivo do estudo. Os resultados obtidos neste estudo serão utilizados para instrumentalizar a atividade do enfermeiro de controle de infecção nas unidades de medicina diagnóstica, bem como elaborar protocolos adaptados a realidade ambulatorial.

Palavras chaves: Controle de infecção; Biópsia, Próstata, Profilaxia.

SUMMARY

Considering the concept of dehospitalization and the increase in invasive procedures performed in the outpatient setting. This study aims to identify in the literature the best evidence for the practice of antimicrobial prophylaxis to avoid complications in the prostate biopsy procedure, major bacteria and the sensitivity profile of antimicrobials. It is a systematic review of the literature following the recommendations of the Cochrane Collaboration. The main descriptors used were biopsy, prostate, prophylaxis and infection, the databases consulted were Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line (Medline) / National Library of Medicine (Pubmed), Latin American Health Sciences Literature (LiLACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) and Cochrane Library, Institute of Education Science (ERIC), in this search, 16 articles were identified that met the objective of the study. The results obtained in this study will be used to instrumentalize the infection control nurse's activity in the diagnostic medicine units, as well as to elaborate protocols adapted to the outpatient reality.

Keywords: Infection control; Biopsy, Prostate, Prophylaxis.

RESUMEN

Considerando el concepto de deshospitalización y el incremento de procedimientos invasivos realizados en el ámbito ambulatorio. Este estudio tiene como objetivo identificar en la literatura la mejor evidencia para la práctica de la profilaxis antimicrobiana para evitar complicaciones en el procedimiento de biopsia de próstata, las bacterias principales y el perfil de sensibilidad de los antimicrobianos. Es una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane. Los principales descriptores utilizados fueron biopsia, próstata, profilaxis e infección, las bases de datos consultadas fueron y Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line (Medline) / National Library of Medicine (Pubmed), Latin American Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Cochrane Library, Institute of Education Science (ERIC), en esta búsqueda se identificaron 16 artículos que cumplieron con el objetivo del estudio. Los resultados obtenidos en este estudio se utilizarán para instrumentalizar la actividad del enfermero de control de infecciones en las unidades de medicina diagnóstica, así como para elaborar protocolos adaptados a la realidad ambulatoria.

Palabras clave: control de infecciones; Biopsia, Próstata, Profilaxis.

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida e da população idosa nota-se a importância de uma avaliação da funcionalidade global que indica a realização das atividades de vida diárias, instrumentais e avançadas.¹ O declínio funcional é comum nesta fase da vida, com isso, é importante a realização de exames de avaliação da cognição, humor, mobilidade e comunicação. Dentre as doenças avaliadas, temos o câncer (pulmão, pâncreas, boca, tireóide, mama, próstata, intestino, gástrico), doença arterial e periférica, doenças pulmonares.^{1,2}

A definição de atendimento extra-hospitalar é todo o procedimento realizado a pacientes que não se encontram em regime de internação em hospital. São exemplos de serviços extra-hospitalares: policlínicas, clínicas especializadas (inclusive atendimento cirúrgico ambulatorial), policlínicas para casos de acidentes e emergência, consultórios clínicos gerais, postos comunitários de saúde, centros de fisioterapia e reabilitação, laboratórios de diagnóstico e atendimento odontológico.^{3,4}

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) relata que o serviço extra-hospitalar deve ter foco na prevenção, promoção à saúde, com finalidade de cuidados paliativos, cura ou reabilitação, além da assistência especializada (unidade de diálise e centros de oncologia) e finalidade diagnóstica.^{5,6}

Todo procedimento invasivo realizado de maneira ambulatorial pode ocasionar infecção que trará consequências ao paciente na sua qualidade de vida.⁵

O profissional de controle de infecção deve enfatizar a prática do cuidado ambulatorial com o objetivo de não expor o paciente de forma desnecessária a riscos durante os procedimentos realizados. O ambiente ambulatorial deve proporcionar a segurança do paciente e evitar eventos adversos após a realização de procedimentos invasivos. Algumas medidas são consideradas essenciais, tais como: higiene das mãos, medidas de prevenção para infecções respiratórias, recomendações para manuseio de fluidos corporais e precaução/isolamento. Segundo a Portaria nº 2616/98 do Ministério da Saúde, a infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) é definida como toda infecção adquirida no ambiente de assistência à saúde independente do local de sua realização.¹⁻³

Estima-se que nos países desenvolvidos pelo menos 25%

dos pacientes em regime de internação hospitalar acabam adquirindo alguma infecção. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) de 5% a 10% dos pacientes acabam adquirindo algum tipo de infecção relacionado à assistência à saúde.^{4,5}

O exame que ajuda a realizar a detecção precoce do câncer de próstata é a biópsia realizada guiada por ultrassom, que consiste em um exame seguro que pode ser realizada no âmbito ambulatorial, e os fragmentos retirados serão enviados a análise para o laboratório de medicina patológica. Com este resultado, é possível determinar a melhor terapêutica a ser adotada ao paciente.⁶⁻¹³

As IRAS manifestam-se como complicação dos pacientes gravemente enfermos submetidos a procedimentos invasivos ou que estão com imunossupressão comprovada. Por este motivo, o conceito tornou-se mais amplo e abrangente.⁵

O risco de aquisição de infecção em serviços extra-hospitalares normalmente é baixo, porém existem estudos que demonstram a ocorrência e a dinâmica da transmissão de microrganismos, porém são dados escassos. A falta desses dados acaba gerando uma dificuldade em diagnosticar infecções relacionadas à assistência à saúde devido a curta permanência do paciente e também pela dificuldade de diferenciar as infecções adquiridas na comunidade.⁴⁻⁶

Com a crescente preocupação das instituições de saúde sobre a segurança do paciente em todas as fases da prática assistencial e inúmeras discussões sobre os erros existentes na área da saúde. Surge o conceito de eventos adversos ou eventos sentinela que causam danos permanentes ou ocasionam a morte do paciente devido à falha nos processos (atividades desenvolvidas) devido à estrutura (organização do serviço), falta de liderança ou atitudes que modifiquem a cultura existente dentro da instituição.⁷⁻⁸

A radiologia intervencionista é muito difundida no Brasil como forma de coleta adequada de material para a realização do diagnóstico de diversas enfermidades, uma delas é o câncer de próstata.⁹

Nos americanos, o câncer de próstata continua sendo a segunda causa de morte, na China este tipo de câncer aumenta consideravelmente todos os anos chegando a mais de 100.000 novos casos por ano. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, ocorrem cerca de 65.000 novos casos por ano, sendo o primeiro tipo de câncer acometido em homens. O câncer de próstata acomete mais idosos porque a maioria dos tumores se instalam nesta glândula e crescem de forma lenta, em geral são detectados quando o paciente possui idade igual ou superior a 60 anos.⁷⁻¹²

A biópsia de próstata é um procedimento simples, rápido, seguro e com baixa morbimortalidade. As complicações geralmente são leves e a realização de antibioticoprofilaxia é uma das formas de se evitar complicações graves.¹⁰⁻¹²

No contexto de prevenção e promoção da qualidade de vida, observa-se a importância deste exame para que as pessoas possuam um envelhecimento saudável.

Acreditamos que os resultados deste estudo poderão trazer contribuição clínica importante e que possam direcionar ações assistenciais a fim de diminuir a morbimortalidade relacionada à infecção que acomete esta população de pacientes.

OBJETIVO

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre o evento adverso relacionados à infecção relacionado ao procedimento ambulatorial de biópsia de próstata, identificar os principais microrganismos, o perfil de resistência bacteriana dos pacientes submetidos a biópsia de próstata no ambiente ambulatorial na vigência de profilaxia antimicrobiana.

MÉTODOS

Para que o objetivo proposto seja alcançado foi selecionado como método de pesquisa a Revisão Sistemática, seguindo-se passos da Cochrane Collaboration.¹³

Pergunta estruturada (acrônimo PICOS):

- P (população): Idosos com idade acima de 60 anos
- I (intervenção): biópsia de próstata
- C (comparadores): profilaxia
- O (outcomes, desfechos): desfechos infecciosos, perfil de resistência e sensibilidade.
- S (studies, estudos): todos os estudos primários ou estudos secundários considerando o tema abordado.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP sob o número 3.818.112. Esta revisão foi registrada no Open Science 2020.

DESCRITORES

prostate"[MeSH Terms] OR ("biopsy"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "infection control"[All Fields]

Figura 1. Termos específicos utilizados no estudo de busca eletrônica.

BASE DE DADOS

Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line (Medline)/ National Library of Medicine (Pubmed),

Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde (LiLACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Cochrane, Institute of Education Science (ERIC).

Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos preencher pelo menos um desfecho de interesse para o estudo, biópsia de próstata, profilaxia, infecção relacionada ao procedimento e perfil microbiológico.

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, e qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016]¹⁷.

RESULTADOS

Por meio dos descritores apresentados na figura 1 foram encontrados 116 artigos, sendo: 106 PubMed, 6 LILACS, 4 SciELO. A princípio, foram identificados por meio da leitura do título e resumo dos artigos foram selecionados 82 estudos todos disponíveis na língua inglesa. Após leitura na íntegra dos 82 estudos, 16 artigos preencheram os critérios de inclusão, portanto foram selecionados para a pesquisa, como está descrito na figura 2.

Foram incluídos 13 estudos nesta revisão (Tabela 1).

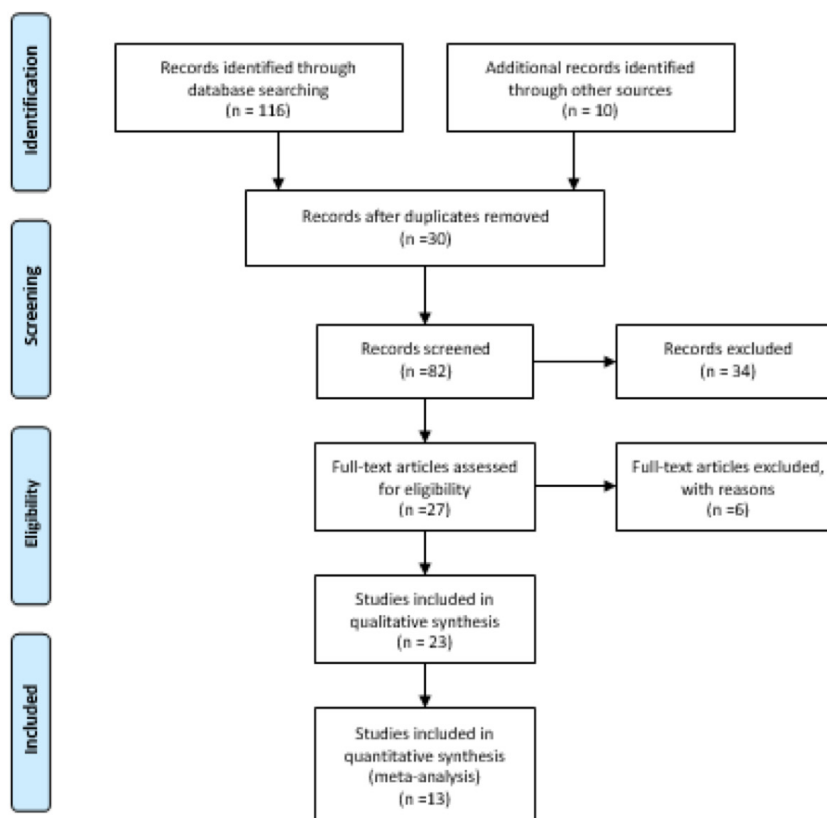


Figura 2. Fluxograma de seleção e identificação dos estudos segundo PRISMA.

Tabela 1. Análise dos artigos incluídos no estudo.

Publicação, ano, país	Tipo do estudo	Participantes, idade média	Profilaxia	Microrganismo isolado nas amostras	Perfil de sensibilidade	Material	Resultado/Desfechos
1. Chambó RC e cols. Short-term prophylaxis with ciprofloxacin in extended 16-core prostate biopsy. IBJU. 41(1): 46-56.2015.	Observacional - Prospectivo	351 participantes, 55 anos (idade média), taxa de infecção 87,32%, sendo 5,4% de complicações graves.	Uso de Ciprofloxacino por 6 dias após o exame	Microbiota mista, E. coli, Citrobacter freundii, Morganella morganii	Resistente a quinolonas	urina	Ciprofloxacina é melhor droga para escolha de profilaxia devido ao baixo efeito adverso observado nos pacientes que fizeram o procedimento.
2. Cussans A e cols. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. BJUI. 117:725-731.2016.	Observacional- Retrospectivo	267 pacientes, 63 anos de idade média, não mencionado taxa de infecção.	Uso de ciprofloxacino antes do procedimento de biópsia de próstata	E. coli	Resistente a cefalosporinas	urina	Uso de ciprofloxacina foi melhor que outros antimicrobianos
3. Anderson A e cols. Risk factors for infection following prostate biopsy - a case control study. BMC Infectious Diseases (15): 580-586. 2015.	Observacional - Transversal	219 pacientes, 65 anos de idade média, taxa de infecção de 1,5%.	Fluoroquinolona e fleet enema antes da realização do exame	Agentes isolados: Acinetobacter spp, Streptococcus pneumoniae, Bacteroides uniformis.	Resistente a cefalosporinas, fluoroquinolonas e penicilina	sangue e urina	Uso de fleet enema associado a antibioticoprofilaxia ajuda a diminuir a colonização do trato retal e o risco de sepse.
4. Baba K e cols. Assessment of antimicrobial prophylaxis in transperineal prostate biopsy: a single-center retrospective study of 485 cases. J Infect Chemother. 24: 637-640.2018	Observacional- Retrospectivo	485 pacientes, 70 anos de idade média, taxa de infecção 3,82%	Cefazolina duas vezes ao dia no dia anterior ao exame	Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Enterococcus faecalis, S. aureus	Sensível a todos os antimicrobianos	sangue e urina	Uso da cefazolina está adequada para os pacientes no perfil estudado.
5. Chung HS e cols. Prevalence of fluoroquinolone-resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: a prospective multicenter study. International Journal of Urology. 25(3): 278-283. 2017	Observacional- Prospectivo e Observacional- Retrospectivo	595 pacientes, 69 anos de idade média, taxa de infecção 10,8%.	Uso de ciprofloxacino por 4 dias após o exame.	E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas spp, Enterobacter spp, Enterococcus spp	Resistente a cefalosporinas	swab retal	Aumento do risco de resistência microbiana com antimicrobiano em profilaxia estendida e maior risco de complicações infecciosas.
6. Danielsen L e cols. Infection after transrectal ultrasonic guided prostate biopsies - a retrospective study. Scandinavian Journal of Urology. 53:2-3, 97-101. 2019.	Observacional- Retrospectivo	590 pacientes, 69 anos de idade média, taxa de infecção 6,1%.	Uso do ciprofloxacino uma hora antes do exame e uma dose a noite no dia do exame	E. coli, Klebsiella spp, Bacteroides spp, S. aureus, Enterococcus faecalis, Candida spp Streptococcus spp,	Resistente a cefalosporinas	sangue e urina	Pacientes com resistência a cefalosporinas necessitaram de internação hospitalar devido a complicações após o procedimento.

7. Chung HS e cols. Prevalence of fluoroquinolone-resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: a prospective multicenter study. International Journal of Urology. 25(3): 278-283. 2017.	Observacional- Retrospectivo	766 pacientes, 66 anos de idade média. No grupo com ceftriaxone ou gentamicina, taxa de infecção 7,9%. No grupo com ciprofloxacino, taxa de infecção de 5,1%.	Um grupo com ceftriaxone ou gentamicina e outro grupo no momento do exame e outro grupo somente com ciprofloxacino uma hora antes do exame.	Bacteroides spp, E. coli	Resistente a cefalosporinas	sangue e urina	Uma dose de ciprofloxacina é inadequada como profilaxia, é preciso fazer de 1 a 3 dias de uso para se evitar as complicações.
8. Jiang P e cols. Targeted antimicrobial prophylaxis does not always prevent sepsis after transrectal prostate biopsy. The J. Urol. 200 (2): 361-368.2018.	Observacional Retrospectivo	15236 pacientes, 5 anos de idade média, na monoterapia a taxa de infecção foi de 0,64%. Na terapia conjugada a taxa de infecção foi de 0,67%.	Monoterapia: ciprofloxacino uma hora antes do exame e 12 hora após o exame, Terapia conjugada: cefalosporina e gentamicina	E. coli	Resistente a cefalosporinas	sangue e urina	O uso de um antimicrobiano apenas para a profilaxia é uma boa estratégia desde que com uso profilático adequado para se evitar sepse e outras complicações pós exame.
9. Lee C e cols. Antibiotic prophylaxis with intravenous ceftriaxone and fluoroquinolone reduces infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy. Korean J Urol. 56(6): 466-472.2015.	Observacional- Transversal	5577 pacientes, 64 anos de idade média, taxa de infecção no grupo A 1%, no grupo B 0,3% e no grupo C 0,2%.	Grupo A: Fluoroquinolona por 3 dias, com início após 12 horas do exame. Grupo B: Ceftriaxone iniciando 12 horas após o exame e mantendo por 3 dias após o exame, Grupo C fluoroquinolona após 7 dias de exame.	E. coli e Klebsiella spp	Resistente a fluoroquinolona e a cefalosporinas	sangue e urina	O uso de fluoroquinolona na profilaxia e ceftriaxone como tratamento ajuda a reduzir o risco de sepse.
10. Li CH e cols. Cost-effectiveness of culture-guided antimicrobial prophylaxis for the prevention of infections after prostate biopsy. International Journal of Infectious Diseases. 43:7-12. 2016.	Observacional- Retrospectivo	9115 pacientes, 55 anos média de idade, taxa de infecção 0,42%.	Uso de ciprofloxacino por 4 dias após o exame.	Não mencionado	Não mencionado	culturas em geral	Importância do monitoramento com cultura dos pacientes submetidos ao procedimento para identificação a microbiota prevalente e o perfil de sensibilidade.
11. Liss MA e cols. Comparative effectiveness of targeted vs empirical antibiotic prophylaxis to prevent sepsis from transrectal prostate biopsy: a retrospective analysis. J Urol. 194(2):397-402.2015.	Observacional Retrospectivo	5355 pacientes, 62 anos média de idade, taxa de infecção 0,52%	Ciprofloxacina ou Ceftriaxone ou Sulfametoxazol + trimetoprima todos aplicados uma hora após o exame	E. coli	Resistência a fluoroquinolonas	sangue e urina	Houve aumento da incidência de resistência a fluoroquinolonas, em relação aos outros antimicrobianos utilizados.
12. Loeb S e cols. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. Eur Urol.61(6): 1110-4.2012.	Observacional- Prospectivo	10474 pacientes, 67 anos média de idade, taxa de infecção de 4,2%	Sulfametoxazol +trimetoprima uma hora após o exame e depois mudança para ciprofloxacino por 7 dias.	E. coli	Resistência a amoxicilina e sulfametoxazol +trimetoprima	sangue e urina	Aumento da resistência a amoxicilina e sulfametoxazol +trimetoprima, com a troca para ciprofloxacina reduziu os sintomas como febre nos pacientes e também a internação hospitalar.
13. Womble PR e cols. A statewide intervention to reduce hospitalizations after prostate biopsy. J. Urol. 194(2):403-9.2015.	Observacional- Retrospectivo	5028 pacientes, 64 anos média de idade, taxa de infecção 1,19%.	Fluoroquinolona após a realização do procedimento prescrito por mais 24 horas.	E. coli	Resistência a fluoroquinolonas	urina	A forma de administração da profilaxia (via oral ou intravenosa) não interferiu na resistência microbiana.

Tabela 2. Análise metodológica de acordo com a escala Newcastle Ottawa.

Estudo	Desenho	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
1. Chambó RC e cols. 2015	Coorte prospectivo	4	1	3	8
2. Cussans A e cols. 2016	Coorte retrospectivo	4	1	2	7
3. Anderson A e cols. 2015	Coorte prospectivo	4	1	3	8
4. Baba K e cols. 2018	Coorte retrospectivo	4	1	3	8
5. Chung HS e cols. 2017	Coorte prospectivo	4	1	3	8
6. Danielsen L e cols. 2019	Coorte retrospectivo	4	1	3	8
7. Chung HS e cols. 2017	Caso controle retrospectivo	3	1	2	6
8. Jiang P e cols. 2018	Caso controle retrospectivo	4	1	3	8
9. Lee C e cols. 2015	Caso controle retrospectivo	4	1	2	7
10. Li CH e cols. 2016	Coorte prospectivo	4	1	1	6
11. Liss MA e cols. 2015	Coorte retrospectivo	4	1	3	8
12. Loeb S e cols. 2012	Coorte retrospectivo	4	1	3	8
13. Womble PR e cols. 2015	Coorte prospectivo	4	1	3	8

Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

Características dos estudos incluídos

Os 16 estudos incluídos nesta revisão foram publicados nos anos de 2012 (1), 2015 (5), 2016 (2), 2017 (2), 2018 (2) e 2019. Os países de origem foram um do Brasil, um da China, um da Dinamarca, um da Grécia, um da Inglaterra, um do Japão, dois da Austrália, dois da Coreia e seis dos Estados Unidos. Quanto ao tipo de estudo foram avaliados 13 estudos, sendo 8 estudos retrospectivos, 5 estudos prospectivos.

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com o instrumento New Castle Ottawa e os scores foram de 6 a 8, com classificação indicando evidência forte. Consenso foi alcançado em todas as ocasiões, e nenhum estudo foi excluído desta revisão, baseado no risco de viés avaliado. Metanálises não puderam ser conduzidas devido ao desenho metodológico predominante dos estudos incluídos ser coorte observacional.

Os principais detalhes dos 13 estudos incluídos estão apresentados na tabela 2.

Em relação aos antimicrobianos utilizados na profilaxia foram avaliados 5 estudos somente com ciprofloxacino, 2 profilaxias somente com fluoroquinolonas (excluindo ciprofloxacino), 6 estudos com profilaxia combinada (ciprofloxacina + ceftriaxone, ciprofloxacino + cefalosporinas e fosfomicina + ciprofloxacina). Em relação a duração da profilaxia foi observado que 6 estudos realizam profilaxia somente horas antes do exame e 10 estudos realizaram a profilaxia após o exame com duração de até 7 dias após a realização da biópsia de próstata.

Nos estudos incluídos observamos uma predominância de *E. coli* e *Klebsiella spp.* Nos cinco estudos que foram utilizados somente ciprofloxacina como profilaxia para o procedimento de biópsia de próstata, em quatro estudos os pacientes apresentaram infecção com Bacilo Gram Negativo (BGN) isolado em cultura e resistente somente a cefalosporinas. Em quatro que foram utilizados somente a profilaxia com ciprofloxacina foram observados nos resultados de cultura BGN com resistência a cefalosporinas e quinolonas. Um estudo com Enterobactéria como agente isolado e resistência a quinolonas,

um estudo que não foi mencionado a resistência e o agente isolado.

DISCUSSÃO

A principal contribuição desta revisão é subsidiar as indicações de profilaxia e protocolo mais seguro, descrevendo as principais bactérias envolvidas nos eventos de infecção relacionada ao procedimento de biópsia de próstata nos idosos em seguimento ambulatorial. Auxiliando a construção de protocolos assistenciais baseados nas melhores evidências disponíveis.

O procedimento de biópsia de próstata realizado de maneira transretal e guiada por ultrassom é um procedimento bem tolerado pelos pacientes, não está relacionado com o total de disparos feitos com a agulha e não há incidência maior em pacientes que precisam submeter-se novamente ao procedimento.^{9,10}

A profilaxia antimicrobiana para realização do procedimento e a realização de cultura na presença de qualquer sinal ou sintoma de infecção é fundamental para a identificação do agente causador da infecção e do antibiograma ajuda a guiar uma melhor terapêutica. Estratégias não farmacológicas podem ser promissoras como medida de prevenção de infecção adicional como o preparo do reto com enemas, lavagem intestinal ou supositórios pode ser uma estratégia para evitar translocação microbiana e evitar complicações graves, mas necessita de maiores estudos.^{10,18,19}

Os materiais utilizados como cultura para isolamento do agente microbiológico nos estudos foram 11 estudos usaram sangue e urina, 4 usaram somente urina e 1 materiais variados.

Em relação às complicações, que pode persistir por até 2 semanas com redução significativo dos sinais e sintomas. As principais complicações são sangramento urinário ou retal é esperado, sem necessidade de intervenção. A hematospemia é a queixa mais frequente em geral de 4,5% a 74,4% dos casos, hematúria (até 14,5% dos casos) e sangramento retal (2,2% dos casos). Pode ocorrer infecção e retenção urinária devido a obstrução por coágulo ou reação inflamatória pós procedimento e ocorre em até 0,46% dos casos.^{21,23}

Em algumas situações, a hospitalização ocorre em 1,6% dos pacientes. O tratamento da infecção urinária decorrente do procedimento pode ser feito com antimicrobianos via oral e se ocorrer hospitalização, é necessário a utilização de antibioticoterapia por via endovenosa. É importante que haja o exame

de urocultura com antibiograma para evidenciar o microorganismo causador da infecção e o perfil de sensibilidade para direcionar a terapia antimicrobiana.^{12,15,17,19}

A prostatite bacteriana aguda pode ocorrer nos pacientes e possui os seguintes sintomas: dor perineal, febre, calafrios, urgência miccional, polaciúria e disúria. Em casos mais graves, pode ocorrer abscesso prostático e sepse.^{19,21,23}

A profilaxia é de extrema importância para se evitar complicações, porém a desinfecção dos materiais utilizados também é de extrema importância.²⁰

Desta forma, é importante usar um tipo de antimicrobiano para a profilaxia para se evitar resistência microbiana, principalmente nos pacientes que possam apresentar maior risco para infecção ou complicações.^{1,2,4,5,6,10} Por outro lado, o prolongamento do uso do antibiótico profilático acaba gerando a resistência microbiana e desta forma acaba dificultando o tratamento caso seja necessário um tratamento posterior.^{1,4,11,24}

A racionalização do uso do antimicrobiano para profilaxia do procedimento é de fundamental importância para se evitar a resistência microbiana, principalmente da *E. coli* que é a bactéria causadora de infecção do trato urinário e pode levar a uma infecção grave no paciente. A problemática da resistência bacteriana acaba sendo um assunto de extrema importância na área clínica para se evitar a infecção do trato urinário e consequentemente urosepse.^{11,14,20,24}

Estes resultados, portanto, trazem recursos fundamentais para os profissionais da saúde e de enfermagem na melhor caracterização das bactérias, transmissão e mecanismos de resistência e principalmente instrumentos para a prevenção e controle das bactérias multirresistentes dos pacientes colonizados em tratamento conservador antes do início de procedimentos de alta complexidade realizada no ambulatório, com a finalidade de diminuir a morbimortalidade, orientando assim o processo de tomada de decisão das equipes de saúde e melhorando a prevenção e o prognóstico.

Limitações do estudo

Destacamos como limitação do estudo o fato de selecionar somente estudos que estivessem relacionados a esta temática, isto justifica-se pela maior incidência de complicações infecciosas após a realização deste exame que ocorre de maneira ambulatorial.

Contribuições para a prática

Este estudo contribui significativamente para a prática uma vez que elucida fatores de risco para infecção após a realização do exame de biópsia de próstata no âmbito ambulatorial. Estes resultados podem subsidiar a implementação de protocolos de vigilância, com a finalidade de impedir a disseminação de patógenos por meio da adesão às medidas de prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde, além de contribuir para a implementação de práticas assistenciais direcionadas aos fatores de risco levantados, diminuindo assim, a morbimortalidade relacionada à infecção nesta população.

Porém deve-se lembrar que a profilaxia é de extrema importância para se evitar complicações, porém a desinfecção dos materiais utilizados também é de extrema importância para minimizar o fator de risco para infecção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos estudos encontrados nota-se a importância de se realizar um protocolo de antibioticoprofilaxia para o procedimento de biópsia de próstata, baseado nos agentes microbiológicos encontrados nas culturas realizadas (urina ou sangue).

A maioria dos estudos demonstrou um bom resultado de

profilaxia com fluoroquinolonas, porém é necessário estabelecer o tempo de profilaxia para evitar a resistência microbiana.

Em relação a administração da profilaxia, os estudos mostraram que a via de administração oral ou endovenoso não interfere na resistência microbiana.

REFERÊNCIAS

1. Chambó RC e cols. Short-term prophylaxis with ciprofloxacin in extended 16-core prostate biopsy. *IBJU*. 41(1): 46-56.2015. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.01.08
2. Cussans A e cols. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJUI*. 117:725-731.2016. doi: 10.1111/bju.13402 Epub 2016 Feb 1.
3. Anderson A e cols. Risk factors for infection following prostate biopsy - a case control study. *BMC Infectious Diseases* (15): 580-586. 2015. doi: 10.1186/s12879-015-1328-7
4. Baba K e cols. Assessment of antimicrobial prophylaxis in transperineal prostate biopsy: a single-center retrospective study of 485 cases. *J Infect Chemother*. 24: 637-640.2018. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.014
5. Chung HS e cols. Prevalence of fluoroquinolone-resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: a prospective multicenter study. *International Journal of Urology*. 25(3):278-283. 2017. doi: 10.1111/iju.13511
6. Danielsen L e cols. Infection after transrectal ultrasonic guided prostate biopsies - a retrospective study. *Scandinavian Journal of Urology*. 53:2-3, 97-101. 2019. doi: 10.1080/21681805.2019.1608295
7. Farag M e cols. Comparing infective complications from transrectal ultrasound guided prostate biopsy following transition to single dose oral ciprofloxacin prophylaxis. *Investig Clin Urol*. 60:54-60.2019. doi: 10.4111/icu.2019.60.1.54
8. Jiang P e cols. Targeted antimicrobial prophylaxis does not always prevent sepsis after transrectal prostate biopsy. *The J. Urol*. 200(2):361-368.2018. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.078
9. Lee C e cols. Antibiotic prophylaxis with intravenous ceftriaxone and fluoroquinolone reduces infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy. *Korean J Urol*. 56(6):466-472.2015. doi: 10.4111/kju.2015.56.6.466
10. Li CH e cols. Cost-effectiveness of culture-guided antimicrobial prophylaxis for the prevention of infections after prostate biopsy. *International Journal of Infectious Diseases*. 43:7-12. 2016 doi: 10.1016/j.ijid.2015.12.005
11. Liss MA e cols. Comparative effectiveness of targeted vs empirical antibiotic prophylaxis to prevent sepsis from transrectal prostate biopsy: a retrospective analysis. *J Urol*. 194(2):397-402.2015. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.110
12. Loeb S e cols. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*.61(6):1110-4.2012. doi: 10.1016/j.eururo.2011.12.058
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. PMID: 27919275. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
14. Pace G e cols. Cephalosporins periprostatic injection: are really effective on infections following prostate biopsy? *Int Urol Nephrol*.44:1065-1070.2012.
15. Papagiannopoulos D e cols. Predictors of infectious

- complications after targeted prophylaxis for prostate needle biopsy. *J Urol.*199(1):155-160.2018. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.040
16. Qiao LD e cols. A multi-center, controlled, randomized, open-label clinical study of levofloxacin for preventing infection during the perioperative period of ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 35(11):1877-1881.2016. doi: 10.1007/s10096-016-2742-5
17. Samarinas M e cols. A single dose of meropenem is superior to ciprofloxacin in preventing infections after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in the era of quinolone resistance. *World J Urol.* 34(11):1555-1559.2016. doi: 10.1007/s00345-016-1800-z
18. Chung HS e cols. Prevalence of fluoroquinolone-resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: A prospective multicenter study. *International Journal Urology.* 25(3):278-283.2018. doi: 10.1111/iju.13511
19. Womble PR e cols. A statewide intervention to reduce hospitalizations after prostate biopsy. *J. Urol.* 194(2):403-9.2015. doi:10.1016/j.juro.2015.03.126
20. Toner L e cols. Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. *Investig Clin Uro.*57(2):94-99.2016. doi:10.4111/icu.2016.57.2.94
21. Roberts MJ e cols. Prostate biopsy related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies and management approaches. *Urology.* 104:11-21.2017. doi: 10.1016/j.urology.2016.12.011
22. Yang L e cols. The augmented prophylactic antibiotic could be more efficacious in patients undergoing transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol. Nephrol.* 48(8):1197-1207.2016. doi: 10.1007/s11255-016-1299-7
23. Tyng Cj e cols. Preparo e manejo de complicações em biópsia de próstata. *Radiol Bras.* 46(6):367-371. 2013. doi: 10.1590/S0100-39842013000600009
24. Wagenlehner FME e cols. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol.* 64(3):358-60. 2013. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.044

ARTIGO DE REVISÃO

Antibióticos e Terceiros Molares Inclusos Não Infectados: você está contribuindo para a resistência?

Uninfected Antibiotics and Third Molars: Are You Contributing to Resistance?

Antibióticos no infectados y terceros molares: ¿está contribuyendo a la resistencia?

Carlos Augusto das Neves,¹ Carlos Henrique Alves,¹ Natália Conceição Rocha,¹ Karolayne Larissa Russi,¹ Karina Ferreira Rizzardi,¹ Thais Manzano Parisotto,¹ Raquel Girardello.¹

¹Laboratório de Microbiologia Molecular e Clínica, Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP, Brazil.

Recebido em: 23/10/2020

Aceito em: 03/12/2020

Disponível online: 03/12/2020

Autor correspondente:

Raquel Girardello

raquel.girardello@usf.edu.br

RESUMO

Introdução: Resistência aos antibióticos é um grande problema em todo o mundo, comprometendo a nossa capacidade em controlar infecções. Dentistas são responsáveis por significativas taxas de prescrição de antibióticos. **Desenvolvimento:** Os protocolos utilizados por dentistas ainda são controversos na literatura e na prática clínica. Não existe consenso na literatura quanto à necessidade de uso de antibióticos em cirurgias de terceiros molares inclusos, em pacientes sem infecção prévia. Devido à resistência aos antibióticos, o estabelecimento de protocolos seguros e baseados em informações clínico-científicas são extremamente importantes. **Conclusão:** Neste artigo foi realizada uma revisão de literatura sobre o uso profilático de antibióticos em pacientes sem processo infeccioso, durante a remoção de terceiros molares inclusos e a possibilidade de levar a seleção de cepas resistentes a partir da disbiose causada na microbiota bucal.

Palavras-Chave: Terceiro molar incluso; Microbiota bucal; Resistência aos antibióticos; Antibioticoterapia profilática

ABSTRACT

Introduction: Resistance to antibiotics is a major problem worldwide, compromising our ability to control infections. Dentists are responsible for significant antibiotic prescription rates. **Development:** The protocols used by dentists are still controversial in the literature and in clinical practice. There is no consensus in the literature regarding the need to use antibiotics in surgeries for third molars, in patients without previous infection. Due to resistance to antibiotics, the establishment of safe protocols based on clinical and scientific information is extremely important. **Conclusion:** In this article, a literature review was conducted on the prophylactic use of antibiotics in patients without an infectious process, during the removal of included third molars and the possibility of taking the selection of resistant strains from the dysbiosis caused in the oral microbiota.

Keywords: Third molar included; Oral microbiota; Antibiotic resistance; Prophylactic antibiotic therapy

RESUMEN

Introducción: La resistencia a los antibióticos es un problema importante en todo el mundo, que compromete nuestra capacidad para controlar las infecciones. Los dentistas son responsables de las importantes tasas de prescripción de antibióticos. **Desarrollo:** Los protocolos utilizados por los odontólogos siguen siendo controvertidos en la literatura y en la práctica clínica. No existe consenso en la literatura sobre la necesidad de utilizar antibióticos en cirugías de terceros molares, en pacientes sin infección previa. Debido a la resistencia a los antibióticos, el establecimiento de protocolos seguros basados en información clínica y científica es de suma importancia. **Conclusión:** En este artículo se realizó una revisión de la literatura sobre el uso profiláctico de antibióticos en pacientes sin proceso infeccioso, durante la remoción de terceros molares incluidos y la posibilidad de tomar la selección de cepas resistentes de la disbiosis causada en la microbiota oral.

Palabras clave: Tercer molar incluido; Microbiota oral; Resistencia antibiótica; Terapia profiláctica con antibióticos

INTRODUÇÃO

Terceiros molares inclusos são aqueles elementos dentários que não foram erupcionados e, semi-inclusos, aqueles que estão parcialmente erupcionados para a cavidade bucal, dentro do período esperado que é até os 25 anos. Como são os últimos elementos dentários a completar sua formação e, cronologicamente, os últimos a erupcionar para a cavidade bucal, os terceiros molares são mais susceptíveis a perder espaço na arcada dentária. Associado a isso, devido ao espaço reduzido, os terceiros molares podem não estar aptos a romper a densa barreira óssea, ou ultrapassar os tecidos fibro-mucóides.¹ De acordo com Silvestri & Singh², aproximadamente 65% dos indivíduos saudáveis apresentam terceiros molares inclusos, mal posicionados ou com dificuldade de higienização, apresentando pouca função e alta taxa de doenças associadas. Winter, em 1926, classificou os terceiros molares de acordo com a posição em relação ao segundo molar. Em 1933, Pell & Gregory propuseram a classificação, muito utilizada até hoje, que relaciona a posição dos terceiros molares com o plano oclusal e a borda anterior do ramo mandibular.² Ambas as classificações estão ilustradas na figura 1.

A extração de terceiros molares é prática rotineira na odontologia, especialmente para os cirurgões bucomaxilofaciais, no entanto, extrações de terceiros molares inferiores podem ser extremamente complicadas, dependendo do grau de implicação e inclusão. A literatura atual estabelece duas escalas preditivas para o grau de dificuldade da cirurgia de terceiros molares, uma escala chamada Pederson, baseada em evidências radiográficas da posição anatômica dos terceiros molares e, outra escala, denominada Parant, baseada nas manobras operatórias necessárias. Infelizmente, nenhuma das duas escalas são completamente precisas. As complicações trans e pós-operatórias mais comuns são: dor e edema; limitação da abertura da boca (trismo); alveolite e, mais raramente, sangramento; parestesia dos nervos alveolares inferior, lingual e bucal; fraturas ósseas; e infecções como abscessos e celulite infecciosa.³

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão crítica de literatura que discute sobre a falta de padronização nos protocolos para uso de antibioticoterapia em pacientes saudáveis, submetidos

à extração de terceiros molares inclusos, sem a presença de infecção prévia e seu papel na promoção de resistência aos antibióticos. Foi realizada a busca de artigos publicados nos bancos de dados do PubMed e Scielo, usando os seguintes termos: terceiros molares inclusos (impacted third molars), antibioticoterapia profilática (prophylactic antibiotic therapy), disbiose (dysbiosis), microbiota bucal (oral microbiota) e resistência aos antibióticos (antibiotic resistance).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Procedimentos e terapia

Os protocolos para extração de terceiros molares normalmente incluem uma etapa pré-operatória de uso profilático de antissépticos e antibióticos, com o intuito de reduzir a carga bacteriana local e prevenir complicações pós-operatórias.⁴ Entretanto, alguns autores concordam que, para se estabelecer um tratamento profilático com uso de antibióticos, deveria haver um risco significativo para o desenvolvimento de uma infecção, levando em conta o grau de severidade do procedimento, o que não é comum em cirurgias para extração de terceiros molares.⁵

Diferentes protocolos de profilaxia antimicrobiana foram encontrados na literatura, entre eles, os mais citados são: a) antibiótico em dose única, pré-operatória, usualmente uma dose de ataque, uma hora antes do procedimento cirúrgico; b) antibiótico em múltiplas doses, no período pré-operatório; ou c) usando ambos protocolos acima, concomitantemente.⁴

Os antibióticos mais utilizados são os beta-lactâmicos amoxicilina e amoxicilina com ácido clavulânico, para obter uma maior cobertura, incluindo bactérias produtoras de enzimas beta-lactamases.⁶ Vlcek et al.⁷, relatam outros protocolos também utilizados por dentistas, que incluem clindamicina, azitromicina, cefalosporinas e metronidazol. Alguns estudos citam o uso pré-operatório de enxaguantes bucais com antissépticos, principalmente clorexidina 0,12%, levando em conta a mesma proposta de redução do número de bactérias na cavidade bucal, independente do risco de infecções cirúrgicas.⁸

Não existe consenso na literatura em relação ao melhor método profilático, nem ao menos quanto à real necessidade do seu uso em cirurgias de extração de terceiros molares, já que não se trata de um procedimento com alto grau de severidade. Alguns estudos ainda sugerem que não existe benefício algum na prevenção esperada de infecções pós-operatórias.⁹ Por outro lado, alguns profissionais acreditam quando se inicia um ato cirúrgico intrabucal, ocorre uma quebra das defesas locais da mucosa e dos tecidos mais profundos. Então, microrganismos encontram um tecido insuficientemente protegido, fato que poderia favorecer a colonização por bactérias patogênicas na ferida cirúrgica, contribuindo para a instalação de um processo infeccioso no período pós-operatório. Essas infecções pós-operatórias podem variar desde uma alveolite pós-cirúrgica, até um abscesso em grandes proporções, de origem dentária. Essas complicações atraem grande atenção dos cirurgões dentistas, já que a literatura mostra que infecções de origem bucal podem resultar em infecções mais graves como, celulites infecciosas, fâcites necrotizante e Angina de Ludwig.¹⁰

Com o intuito de entender a necessidade de profilaxia antimicrobiana, Izuquiza et al.¹¹ compararam um hospital com um protocolo que incluía o uso profilático de amoxicilina, com outro, no qual o antibiótico não era utilizado e observaram que não houve diferença significativa na incidência de infecção. Esses autores concluíram que a administração rotineira de antibióticos em pacientes saudáveis e sem fatores de risco para infecção, submetidos a extração de terceiros molares é uma prática comum e não existe justificativa para isso. Além disso,

de acordo com Iguchi et al.¹² a administração pré-operatória de cefazolina durante a extração de terceiros molares tem efeito similar na prevenção de infecções do que a administração de piperacilina. Esses autores chamam atenção para o fato de que a escolha do antimicrobiano deve ser feita com cuidado para evitar o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro, reduzindo tanto o custo financeiro quanto o surgimento de resistência a antibióticos de uso em infecções graves. Por outro lado, um estudo de Menon et al.⁹, concluiu que a microbiota salivar é resiliente às alterações causadas por regimes de amoxicilina em baixas doses, no entanto, os autores afirmam que mais estudos avaliando o efeito de regimes de doses mais altas de amoxicilina, usados rotineiramente em bactérias Gram negativas, e a busca de genes de resistência a antibióticos são necessários.

Por essa razão, discussões em torno da padronização de um regime terapêutico apropriado, para reduzir e controlar os sinais e sintomas de inflamação causadas pelo procedimento cirúrgico, como edema, dor, bem como possíveis infecções, deve ser buscada entre os profissionais clínicos e pesquisadores. Além disso, é importante ressaltar que o problema causado por bactérias patogênicas e a seleção de bactérias resistentes não está restrito ao ambiente hospitalar, então, essa discussão deve levar em conta profissionais que fazem uso de protocolos profiláticos em ambiente ambulatorial também.⁶

Seleção de Resistência aos Antibióticos na Microbiota Bucal

Resistência aos antibióticos tem se tornado um problema global de saúde pública de prioridade, limitando significativamente as opções terapêuticas para pacientes com infecções graves. Em 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou um plano global de ação em resistência aos antimicrobianos.¹³ O plano global responsabiliza a sociedade como um todo para a prevenção da disseminação de resistência, incluindo todos os profissionais que prescrevem antibióticos. Antibióticos eficazes são necessários para medidas preventivas e curativas, protegendo os pacientes de infecções potencialmente fatais e garantindo que os procedimentos cirúrgicos possam ser realizados com baixo risco. Entretanto, o uso exacerbado desses agentes no tratamento e prevenção de infecções em humanos e animais constitui um risco para a perda da sua atividade. Estima-se que os profissionais dentistas são responsáveis por, aproximadamente, 10% de todo antibiótico prescrito.⁶

Diversos mecanismos de resistência são responsáveis por causar falhas terapêuticas, mas três deles são os mais importantes, quando falamos de resistência aos beta-lactâmicos, que constitui a principal escolha terapêutica pelos dentistas: produção de enzimas beta-lactamases adquiridas; hiperexpressão de bombas de efluxo; redução da permeabilidade celular e alteração de sítio alvo do antimicrobiano.¹⁴

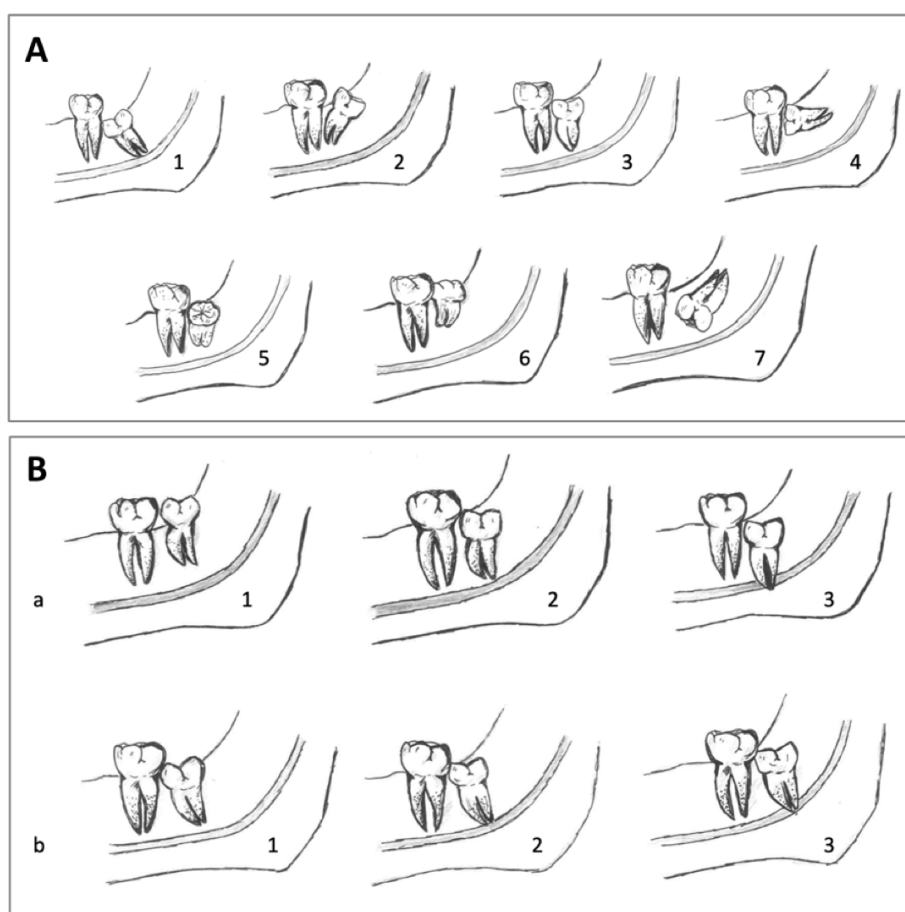


Figura 1. A. Classificação de terceiros molares inclusos, de acordo com Winter (1926): 1) Mesioangular; 2) Distoangular; 3) Vertical; 4) Horizontal; 5) Vestibulo-angular; 6) Línguo-angular; 7) Invertido. **B. Classificação de terceiros molares inclusos de acordo com Pell e Gregory (1933):** a) de acordo com a profundidade da inclusão: 1) o plano oclusal do dente incluído está no mesmo nível que o plano oclusal do segundo molar; 2) o plano oclusal do dente incluído está entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar; 3) o dente incluído está abaixo da linha cervical do segundo molar. b) de acordo com a relação com o ramo mandibular: 1) existe espaço suficiente entre o ramo e a parte distal do segundo molar para a acomodação do diâmetro mesiodistal do terceiro molar; 2) o espaço entre a parte distal do segundo molar e o ramo é menor que o diâmetro mesiodistal do terceiro molar; 3) todo ou a maioria do terceiro molar está no ramo da mandíbula.

A produção de enzimas beta-lactamases é um dos mecanismos com maior impacto na clínica, devido sua maior capacidade de disseminação, por meio de elementos móveis denominados plasmídeos. Cepas originalmente sensíveis tornam-se resistentes quando adquirem genes que codificam essas enzimas, por meio da aquisição dos plasmídeos. Os plasmídeos são transmitidos entre bactérias, incluindo a transmissão entre diferentes espécies. As enzimas beta-lactamases agem hidrolizando o anel beta-lactâmico, por meio da quebra do grupamento amida, o que promove perda da habilidade em inibir a síntese da parede celular bacteriana. Outro mecanismo importante são os sistemas de bombas de efluxo, que podem ser hiperexpressos quando a bactéria é exposta aos agentes antimicrobianos. Dessa forma, as bactérias tornam-se capazes de eliminar o antibiótico para fora da célula bacteriana. Esse mecanismo é particularmente importante, principalmente associado à produção de enzimas, aumentando o grau de resistência. Associado a esses mecanismos, a redução da permeabilidade da parede celular pode aumentar significativamente o grau de resistência bacteriana, por meio da perda ou redução da expressão de proteínas de membrana externa, denominadas porinas. Porinas são canais específicos pelos quais os antibióticos são capazes de entrar na célula bacteriana. A redução de sua expressão impede a entrada dos antibióticos, reduzindo sua concentração, levando à resistência. Outro mecanismo encontrado em bactérias Gram-positivas é a alteração de PBP (Penicillin Binding Proteins), que são as proteínas de ligação dos antibióticos beta-lactâmicos. Essa alteração impede a interação entre a bactéria e o antibiótico, levando à resistência (Figura 2). Não são encontrados na literatura estudos microbiológicos que visam a detecção de mecanismos de resistência em pacientes submetidos à tratamentos odontológicos, o que poderia ajudar a esclarecer o papel do dentista no cenário atual de resistência que estamos vivendo.

De acordo com Prajapati et al.¹⁵, não há justificativa para profilaxia antibiótica de rotina para cirurgia de terceiro molar, pois é o processo inflamatório que desempenha um papel de fator de risco após a extração cirúrgica, e pode ser facilmente controlado por um bom regime antiinflamatório, ao invés de antibiótico profilático. Isirdia-Espinoza et al.¹⁶, sugerem que em indivíduos saudáveis, seu sistema imune pode erradicar uma possibilidade de infecção, sem a necessidade de terapia antimicrobiana.

Apesar disso, um estudo de Deniz-Sungur et al.¹⁷ encontrou que 40% dos dentistas usam antibióticos com a proposta de profilaxia.

É importante ressaltar que cirurgias para extração de terceiros molares que apresentem infecções agudas ou crônicas como pericoronarites, o uso de antibióticos não é um tópico a

ser discutido, pois está muito bem entendido na literatura, há muito tempo.⁶ Aragon-Martinez et al.¹⁸ apresentam uma forte opinião de que não existem evidências científicas suficientes que comprovem os benefícios do uso profilático com amoxicilina, em cirurgias de terceiros molares em pacientes saudáveis. Pelo contrário, esses autores alertam para o efeito prejudicial desse uso, já que a exposição ao antibiótico leva a uma disbiose na microbiota bucal e potencial seleção de patógenos resistentes, incluindo leveduras, para as quais o antibiótico não tem atividade.

O uso de antibióticos profilaticamente tem recebido mais atenção recentemente, devido aos estudos que tem mostrado, cada vez mais, a importância das microbiotas corpóreas para o equilíbrio e homeostase do organismo. De acordo com alguns pesquisadores, o uso de antibióticos sem a presença de processos infecciosos pode, além de induzir a emergência de resistência aos antibióticos, levar à seleção de microrganismos patogênicos, que podem ser em um segundo momento, agentes de infecções mais graves. A microbiota bucal exposta frequentemente a substâncias antimicrobianas, incluindo antibióticos e antissépticos bucais, pode se tornar um reservatório de genes de resistência, devido à pressão seletiva exercida (Figura 3).^{9,10}

A microbiota bucal é composta por, aproximadamente, 200 diferentes espécies microbianas, dentre as quais, algumas são mais comumente associadas com doenças, como *Streptococcus* do grupo Viridans, *Treponema* spp., *Prevotella* spp. e *Fusobacterium* spp. As diferentes espécies bacterianas são distribuídas de forma heterogênea na cavidade bucal, de acordo com suas necessidades fisiológicas, como a presença de nutrientes e oxigênio e de acordo com a capacidade de produção de fatores de virulência como fimbrias, adesinas e biofilme. Nas porções mais profundas da cavidade bucal são encontrados microrganismos que apresentam metabolismo anaeróbico, enquanto nas superfícies dos dentes, bochechas e língua, são encontradas bactérias com metabolismo aeróbico. Essas bactérias são responsáveis pela produção de biofilme que, em um segundo momento, poderão abrigar microrganismos patogênicos.¹⁸

É importante ressaltar que a disbiose causada pelo uso de agentes antimicrobianos pode fazer com que microrganismos da cavidade bucal desenvolvam, não somente infecções locais, mas também possam translocar para outros sítios corpóreos, causando sérias infecções. Casos de endocardite causada por microrganismos anaeróbicos originados da cavidade bucal são comuns. Além disso, pneumonias em pacientes intubados causam altas taxas de mortalidade devido à aspiração de microrganismos da cavidade bucal. Casos de meningite também têm sido descritos, sendo causados por microrganismos que foram selecionados em uso de antibióticos em procedimentos prévios na boca.^{19,20}

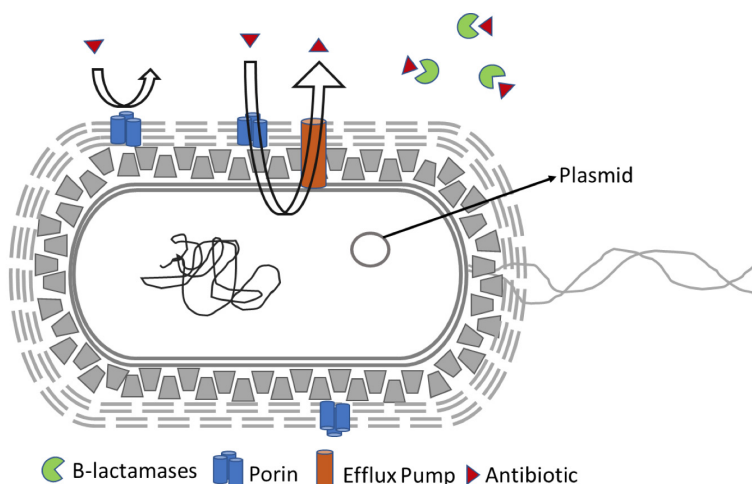


Figura 2. Mecanismos de resistência aos antibióticos relacionados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos. A produção de enzimas beta-lactamases é o principal mecanismo usado pela bactéria, que hidrolisa os antibióticos. Esse mecanismo é associado a genes localizados em plasmídeos. A redução da permeabilidade da parede celular, pela redução ou perda de porinas e hiperexpressão de bombas de efluxo são também descritos como mecanismos de resistência. Modificações em PBPs são associadas com resistência aos beta-lactâmicos em Gram-positivos.

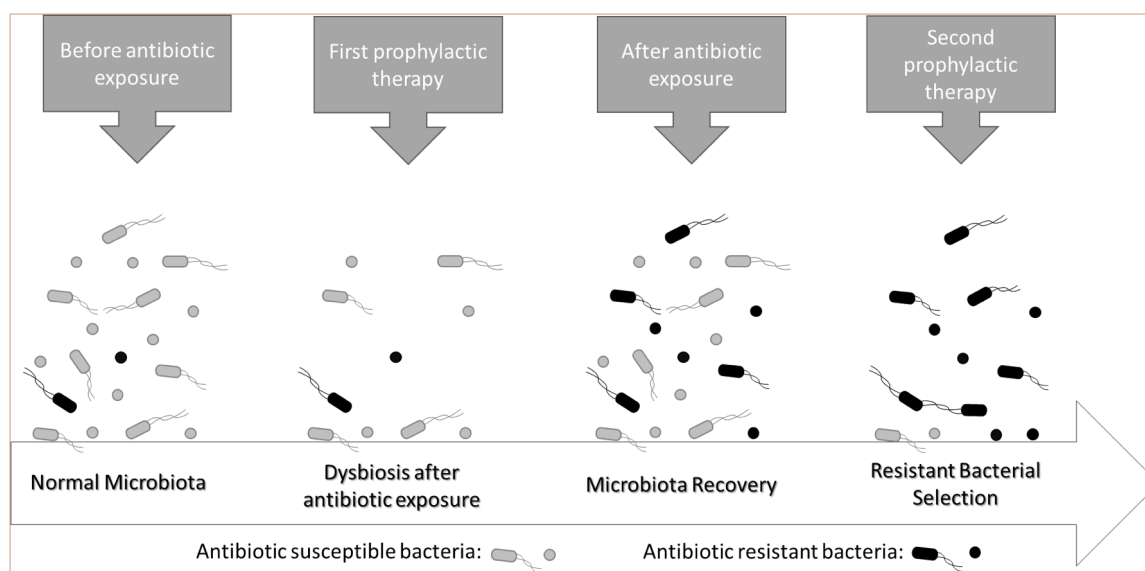


Figura 3. Disbiose na microbiota da cavidade bucal e a seleção de bactérias resistentes após uso profilático de agentes antimicrobianos.

CONCLUSÕES

A falta de consenso entre os cirurgiões dentistas em relação ao uso de profilaxia e tratamento com antibióticos e antissépticos mostram a necessidade a uma certa urgência na padronização de protocolos bem estabelecidos e baseados em achados científicos, que sejam seguros para cirurgias de terceiros molares, sem histórico de infecção prévia. É necessário avaliar a possibilidade da não se utilizar esses agentes em pacientes saudáveis, com o intuito de prevenir a disbiose na microbiota bucal e consequente seleção de microrganismos patogênicos e cepas bacterianas resistentes, o que pode ser um facilitador para translocação bacteriana e causa de infecções sistêmicas graves. Sem um consenso entre os profissionais e um plano de ação em escala global, estamos migrando para um cenário de era pré-antibiótica, em que infecções simples podem levar, cada vez mais, a altas taxas de mortalidade. A discussão entre cirurgiões dentistas em relação ao uso profilático de antimicrobianos é parte importante dessas ações necessárias para prevenir a disseminação de resistência. Por fim, mais estudos microbiológicos com o intuito de detectar resistência aos antibióticos em pacientes sob tratamento dentário são necessários, para determinar o papel da profilaxia na seleção e indução de resistência aos antibióticos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Nós gostaríamos de agradecer ao CNPq, CAPES e FAPESP pelo suporte em nossos estudos.

REFERÊNCIAS

- Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 3a. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A; 2000.
- Silvestri AR Jr, Singh I. The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it?. *J Am Dent Assoc* 2003;134(4):450-455. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0194
- Dallaserra M, Poblete F, Vergara C, et al. Infectious postoperative complications in oral surgery. An observational study. *J Clin Exp Dent* 2020;12(1):e65-e70. Published 2020 Jan 1. doi: 10.4317/medoral.55982
- Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(7):1467-1472. doi: 10.1016/j.joms.2008.12.066
- Lindeboom JA. The controversy continues!! *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(2):199-200. doi: 10.1016/j.ijom.2007.07.027
- Cervino G, Cicciù M, Biondi A, et al. Antibiotic Prophylaxis on Third Molar Extraction: Systematic Review of Recent Data. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(2):53. Published 2019 May 2. doi: 10.3390/antibiotics8020053
- Vlcek D, Razavi A, Kuttnerberger JJ. Antibiotics in third molar surgery. *Swiss Dent J* 2014;124(3):294-302.
- Janani K, Santhosh KMP. Effectiveness of chlorhexidine and warm saline mouthrinses against bacterial colonization on silk suture material in third molar surgery - a clinico-microbiological study. *Int J Clin Dent* 2019;12 (2):137-45.
- Menon RK, Gomez A, Brandt BW, et al. Long-term impact of oral surgery with or without amoxicillin on the oral microbiome-A prospective cohort study. *Sci Rep* 2019;9(1):18761. Published 2019 Dec 10. doi: 10.1038/s41598-019-55056-3
- Milani BA, Bauer HC, Sampaio-Filho H, et al. Antibiotic therapy in fully impacted lower third molar surgery: randomized three-arm, double-blind, controlled trial. *Oral Maxillofac Surg* 2015;19(4):341-346. doi: 10.1007/s10006-015-0521-6
- Izuzquiza I, Jamtøy KA, Fosslund NP, et al. ¿Está indicada la prescripción de antibióticos en la extracción del tercer molar retenido?: Estudio comparativo entre patro-

- nes de prescripción [Is it necessary to prescribe antibiotics in impacted third molar surgical removal?: comparative study between prescribing patterns]. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(1):34-39.
12. Iguchi R, Moroi A, Saito Y, et al. Evaluation of intravenous prophylaxis antibiotics for third molar extraction under general anesthesia. *Odontology* 2020;108(4):681-687. doi: 10.1007/s10266-020-00492-1
 13. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Available on <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>. Visited on 09/01/2020.
 14. Bonomo RA. β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(1):a025239. Published 2017 Jan 3. doi: 10.1101/cshperspect.a025239
 15. Prajapati A, Prajapati A, Sathaye S. Benefits of not Prescribing Prophylactic Antibiotics After Third Molar Surgery. *J Maxillofac Oral Surg* 2016;15(2):217-220. doi: 10.1007/s12663-015-0814-1
 16. Isiordia-Espinoza MA, Aragon-Martinez OH, Martínez-Morales JF, Zapata-Morales JR. Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(9):796-804. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.06.013
 17. Deniz-Sungur D, Aksel H, Karaismaioglu E, Sayin TC. The prescribing of antibiotics for endodontic infections by dentists in Turkey: a comprehensive survey [published online ahead of print, 2020 Aug 17]. *Int Endod J* 2020;10.1111/iej.13390. doi: 10.1111/iej.13390
 18. Aragon-Martinez OH, Isiordia-Espinoza MA, Tejeda Nava FJ, Aranda Romo S. Dental Care Professionals Should Avoid the Administration of Amoxicillin in Healthy Patients During Third Molar Surgery: Is Antibiotic Resistance the Only Problem?. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(8):1512-1513. doi: 10.1016/j.joms.2016.04.026
 19. Maurer P, Hoffman E, Mast H. Bacterial meningitis after tooth extraction. *Br Dent J* 2009;206(2):69-71. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.3.
 20. Cariati P, Cabello-Serrano A, Monsalve-Iglesias F, Roman-Ramos M, Garcia-Medina B. Meningitis and subdural empyema as complication of pterygomandibular space abscess upon tooth extraction. *J Clin Exp Dent* 2016;8(4):e469-e472. Published 2016 Oct 1. doi: 10.4317/jced.52916

COMUNICAÇÃO BREVE

O processo de antissepsia de pele pré-operatório: do clássico ao inovador

The preoperative skin antisepsis process: from classic to innovative

El proceso de antiseptia cutánea preoperatoria: de lo clásico a lo innovador

Maitê Souza Magdalena,⁴ Janine Koepp,^{1,4} Eliane Carlosso Krummenauer,^{1,2} Marcelo Carneiro.^{1,2,3}

¹ Programa Strictu Sensu em Promoção da Saúde – Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

² Comissão de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, Hospital Santa Cruz (HSC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³ Departamento de Ciências da Vida – Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

⁴ Departamento de Ciência da Saúde – Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 17/02/2021

Aceito em: 17/02/2021

Disponível online: 17/02/2021

Autor correspondente:

Marcelo Carneiro

marceloc@unisc.br

RESUMO

O preparo da pele no pré-operatório garante um início de cirurgia com mais segurança, especialmente, para o paciente. O uso de aplicar com cloroexidina garante conformidade e padronização da técnica, diminuindo as variabilidades entre os profissionais e/ou especialidades.

Palavras chaves: Segurança do paciente, Infecção do sítio cirúrgico, IRAS.

ABSTRACT

The preparation of the skin in the preoperative period ensures a safer start of surgery, especially for the patient. The use of applying with chlorhexidine ensures conformity and standardization of the technique, reducing the variability between professionals and / or specialties.

Keywords: Patient safety, Surgical site infection, IRAS.

RESUMEN

La preparación de la piel en el período preoperatorio asegura un inicio más seguro de la cirugía, especialmente para el paciente. El uso de la aplicación con cloroexidina asegura la

conformidad y estandarización de la técnica, reduciendo la variabilidad entre profesionales y / o especialidades.

Palabras clave: Seguridad del paciente, Infección del sitio quirúrgico, IRAS.

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência de saúde (IRAS) são pertinentes ao crescente número de procedimentos invasivos com o aumento significativo de infecções de sítio cirúrgicos (ISC), impactando diretamente na morbimortalidade dos pacientes. No Brasil tais eventos são considerados problemas de saúde pública^{1,2,3}

O preparo da pele do paciente é considerado um dos processos mais importantes para a prevenção de ISC, no entanto, existe uma grande variabilidade de escolha de antissépticos, bem como das suas técnicas de aplicação. O propósito do preparo da pele é reduzir a carga microbiana transitória e residente através da combinação de remoção mecânica, morte química e inibição do crescimento. Os antissépticos utilizados, atualmente, são a base de gluconato de clorexidina (CHG) em solução aquosa ou alcoólica para aumentar sua eficácia clínica.⁴ A concentração de produtos e as técnicas utilizadas para a aplicação de antissépticos também podem influenciar na eficácia e na redução da carga microbiana da pele do sítio

cirúrgico.⁴ Todo o processo é simples, seguro e eficaz para a prevenção de IRAS como parte das estratégias multimodais, embora alguns estudos demonstrem resultados modestos em relação à eficácia preventiva dessas condutas.⁵⁻⁸

As diferentes técnicas utilizadas para o preparo da pele não demonstraram grandes diferenças, mas sim a utilização de uma solução alcoólica, deixando a pele secar antes de colocar os campos estéreis.⁹ Os procedimentos cirúrgicos requerem antissepsia de ação imediata antes da incisão, com atividade microbida persistente durante a cirurgia, o que pode gerar diminuição da microbiota residente e transitória por alguns minutos a várias horas.¹⁰ O volume apropriado e o tempo de contato são importantes para a melhoria do efeito do antisséptico. A padronização da técnica e respeito aos tempos são relevantes, mas um ponto relevante de pouco controle institucional e variável por cada profissional.¹¹

A degermação da pele é realizada em muitas instituições, no entanto, tal processo é desnecessário e sem valia, visto que a rotina é de banho no pré-operatório. O sabão utilizado nesta etapa, pode interferir na ação do processo a se seguir que é a aplicação do antisséptico alcóolico, especialmente, se a pele ainda estiver úmida e com resíduo. Os custos com materiais (gazes, pinças estéreis, CHG degermantes e alcoólica) e com seus resíduos podem comprometer o meio ambiente e aumentar os custos com o descarte.¹²

A adesão às recomendações de higiene das mãos e o uso de técnicas assépticas durante o preparo da pele para a manutenção do local com baixa contagem microbiana (microbiota transitória), continua sendo uma medida para a prevenção de IRAS.^{13,14}

O objetivo deste estudo foi avaliar uma nova metodologia tecnologia de antissepsia pré-operatória a fim de operacionalizar todo o processo, buscando padronização e conformidade entre todos os profissionais e assim garantindo a segurança para o paciente.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo prospectivo para análise do processo de preparo de pele pré-operatório em um centro cirúrgico de um hospital de ensino do interior do Rio Grande do Sul, entre março a dezembro de 2019. Com o conceito de que a otimização da antissepsia da pele é essencial para garantir a segurança de todo processo invasivo, comparou-se a realização de duas técnicas de antissepsia pré-operatória, ou seja, a tradicional (degermação e antissepsia) e a que utiliza um dispositivo/aplicador de uso único estéril com CHG alcóolico. Foram incluídos apenas a observação dos procedimentos de antissepsia dos procedimentos de grande porte (traumatológicos e neurológicos). Não se analisou a taxa de ISC. O Grupo 1 foi composto por 20 cirurgias de grande porte (17 traumatológicas e 3 neurológicas) com a técnica de antissepsia tradicional (degermação da pele usando a escova de CHG e após a antissepsia com gluconato de CHG 0,5%) e o Grupo 2 composto de 12 cirurgias de grande porte (11 traumatológicas e 1 neurológica) onde foi utilizada a técnica de antissepsia com o dispositivo de uso único (ChlorPrep da BD, composto por gluconato de CHG 2% e IPA 70%). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISC (CAAE: 99286918.4.0000.5343).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra total do estudo foi de 32 cirurgias de grande porte. No Grupo 1, 100% da técnica de preparo da pele foi realizada por um técnico de enfermagem (circulante de sala), com

um tempo médio por procedimento (degermação, antissepsia e secagem) de 4 minutos e 35 segundos. Os resíduos gerados resultaram em média 165,5 gramas por procedimento. No Grupo 2, o preparo foi realizado pelo médico cirurgião com um tempo médio por procedimento (antissepsia e secagem) de 3 minutos e 24 segundos. Os resíduos gerados foram em média de 57,8 gramas por procedimento.

O método tradicional de degermação e antissepsia de pele pré-operatória do paciente, segue um protocolo clássico com recomendação de degermação em sentido único, de cima para baixo ou do centro para a periferia, de forma ampla. Após a solução degermante é retirada com uma compressa seca e logo em seguida aplicada a solução antisséptica alcoólica, atualmente a CHG, respeitando um sentido único, e do centro para a periferia aguardando secagem. Como rotina é indicada a utilização de produtos antissépticos, degermantes e alcóolicos, com a mesma composição.^{1,15} Uma crítica a esse processo é a variabilidade entre procedimentos e entre instituições, impossibilitando o controle das técnicas.

O método alternativo de assepsia de pele com a utilização de um aplicador de uso único estéril constituído por uma ampola de CHG 2% e IPA 70%, de volume variável, não necessita da degermação, e a aplicação segue a técnica de vai e vem. Tal tecnologia foi desenvolvida para facilitar a eficácia da antissepsia, oferecendo um processo mais prático e padronizado com mais segurança para os pacientes. Esse processo reduz o número de etapas e materiais necessários para realização da antissepsia. Sua composição e concentração diminuem a carga microbiana persistente da pele com atividade, bem como a garantia que a quantidade correta de solução e princípios ativos estejam em contato com a pele pelo tempo de aplicação recomendado sem desperdícios.^{1,16}

Identificou-se no estudo a vantagem na utilização do dispositivo de uso único, principalmente, em relação a padronização da técnica de antissepsia com concentrações das soluções corretas sem perdas de eficiência, sem contaminação das soluções, fácil visualização da área aplicada o que evita erros no processo, fácil manejo, além do uso racional do antisséptico. Além disso, a redução significativa dos resíduos gerados foi de quase 3 vezes.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Críticos Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde*. Brasília: Anvisa, 2016.
2. O'GRADY, Naomi P. et al. *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 9, p.162-193, Maio, 2011. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/cid/cir257
3. SCHIFFER, Charles A. et al. *Central Venous Catheter Care for the Patient With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. *Journal Of Clinical Oncology*, v. 31, n. 10, p.1357-1370, Abril, 2013. doi: 10.1200/jco.2012.45.5733
4. WENZEL RP. *Health care-associated infections: major issues in the early years of the 21st century*. *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 1):S85-8.
5. SCHWEIZER ML, CHIANG HY, SEPTIMUS E, et al. *Association of a bundle intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip or knee surgery*. *JAMA* 2015;313(21):2162-2171.
6. WEBSTER J, OSBORNE S. *Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection*. *Chochrane Database of Systematic Reviews* 2015; Issue 2.

7. MAQBALI MAA. Preoperative antiseptic skin preparations and reducing ISC. *Brit J Nurs* 2013;22(21):1227–1233.
8. SILVA P. An evidence based protocol for preoperative preparation. *J Perioper Pract* 2013;23(4):87–90.
9. TANNER J. Methods of skin antiseptics for preventing ICS. *Nursing Times* 2011;108(37):20–2.
10. EDWARDS P, LIPP A, HOLMES A. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;12(1).
11. MEYER B, WISHART E, Preoperative skin antiseptics — it ain't what you do but the way that you do it. *Journal of Hospital Infection* (2017).
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. Fiocruz. Protocolo para Cirurgia Segura. 2013.
13. O'GRADY, Naomi P. et al. Patient safety and the science of prevention: the time for implementing the Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections is now. *Critical Care Medicine*, v. 31, p.291, 2003.
14. MARSCHALL, Jonas et al. Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 35, n. 07, p.753-771, Julho, 2014. hdoi: 10.1086/676533
15. RAJA, Shahzad G et al. Impact of choice of skin preparation solution in cardiac surgery on rate of surgical site infection: a propensity score matched analysis. *Journal of Infection Prevention*, v 19, n. 1, p.16-21, Janeiro, 2018. doi: 10.1177/1757177417722045
16. HANNAN, Margaret M. et al. The Combined Impact of Surgical Team Education and Chlorhexidine 2% Alcohol on the Reduction of Surgical Site Infection following Cardiac Surgery. *Surgical infections*, v. 20, n. 10, p. 799-805, Agosto, 2010. doi: 10.1089/sur.2015.033

RELATO DE EXPERIÊNCIA

O acadêmico de enfermagem no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar: Relato de experiência

The nursing academic in the Hospital Infection Control Services: Experience report

La academia de Enfermería en el servicio de control de infecciones hospitalarias: informe de experiencia

Bruna Oliveira Cândido¹

¹ Centro Universitário UNA, Contagem, Contagem, MG, Brasil.

Recebido em: 18/10/2020

Aceito em: 22/10/2020

Disponível online: 22/10/2020

Autor correspondente:

Bruna Oliveira Cândido

brunaoliveiracandido@gmail.com

RESUMO

Objetivo: descrever a experiência, rotina e desafios de um acadêmico de enfermagem dentro do serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH). **Resultados:** haja vista que dentro das universidades há pouco contato do aluno com a área administrativa, a princípio o estágio extracurricular dentro do SCIH é desafiador, mas concomitantemente abre um leque de possibilidades e crescimentos ao acadêmico. **Considerações finais:** sem dúvidas participar e conhecer sobre a rotina e processos do SCIH agregam em muito o acadêmico em sua prática clínica após conclusão da graduação, pois o permite maior valorização e conscientização em relação a prestação de um cuidado de qualidade.

Descritores: Estudantes de enfermagem; Serviço de controle de infecção hospitalar; Enfermagem.

ABSTRACT

Objective: to describe an experience, routine and challenges of a nursing student in a hospital infection control service (SCIH). **Results:** considering that within universities the student's little contact with the administrative area, at first the extracurricular internship within SCIH is challenging, but at the same time it opens up a range of possibilities and gro-

wth for the academic. **Final considerations:** without a doubt participating and knowing about the SCIH routine and processes add a lot to the academic in their clinical practice after graduation, as it allows for greater appreciation and awareness regarding the provision of quality care.

Keywords: Nursing students; Hospital infection control service; Nursing.

RESUMEN

Objetivo: describir una experiencia, rutina y desafíos de un estudiante de enfermería en un servicio de control de infecciones hospitalarias (SCIH). **Resultados:** considerando que dentro de las universidades el escaso contacto del estudiante con el área administrativa, en un principio la pasantía extracurricular dentro de la SCIH es desafiante, pero al mismo tiempo abre un abanico de posibilidades y crecimiento para el académico. **Consideraciones finales:** sin duda la participación y el conocimiento de la rutina y los procesos de la SCIH aportan mucho al académico en su práctica clínica posterior a la graduación, ya que permite una mayor apreciación y conciencia sobre la prestación de una atención de calidad.

Palabras clave: Estudiantes de enfermería; Servicio de control de infecciones hospitalarias; Enfermería.

INTRODUÇÃO

O estágio é uma ferramenta importante que auxilia o acadêmico de enfermagem a vivenciar a realidade profissional através da integração da teoria com a prática e é uma das formas essenciais e inerentes à profissão para se adquirir este contato e automaticamente auxiliar no processo de construção da identidade profissional do aluno. Na graduação do curso enfermagem o estágio pode ser curricular, ou seja, aquele previsto em sua grade curricular em que o aluno é auxiliado por um professor ou também pode ser extracurricular, de origem opcional do aluno, neste caso o acadêmico é supervisionado pelo enfermeiro da instituição que oferece o estágio.¹

O momento mais esperado do acadêmico de enfermagem é o de atuar na área e ter contato direto com pacientes e com as rotinas hospitalares, o estágio, então, oferece esta oportunidade de experiência e estreitamento com as rotinas cotidianas.² Junto com a vontade de atuar há também um grande receio devido aos desafios encontrados, como o de estar dentro de uma instituição e ter que cumprir com as expectativas que, por vezes, exercem sobre o acadêmico, lidar com profissionais que possuem hábitos e culturas diferentes das aprendidas dentro das universidades, estar em constante processo de busca por aprendizado e aberto a novas possibilidades.

Na enfermagem, o ingresso em uma instituição para desenvolvimento de atividades inerentes a profissão é muito amplo, pois há diversas áreas de atuação, ressaltando a atuação no serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH) que, dentro de qualquer instituição, exerce uma função primordial no que diz respeito à segurança do paciente e em como se envolve este paciente para a comunidade, bem como prezar pelo movimento de cultura de boas práticas dentro da instituição.³

No SCIH o acadêmico de enfermagem tem como referência o enfermeiro do setor e desempenha juntamente com ele as atividades necessárias para a segurança do paciente dentro da instituição, de forma tal, que esse paciente não venha a desenvolver nenhum tipo de dano infeccioso decorrente de maus cuidados por parte da equipe que trabalha dentro de qualquer instituição que presta serviços a saúde. Este relato de experiência justifica-se, então, pela necessidade de buscar como resultado um maior interesse e conhecimento dos acadêmicos de enfermagem ou futuros profissionais de saúde pelo SCIH.

OBJETIVO

Observar e conhecer, na prática, a vivência de um acadêmico de enfermagem dentro do serviço de controle de infecção hospitalar, buscando instigar o leitor ao interesse por esta vertente dentro da enfermagem.

RELATO DO CASO

A experiência do acadêmico de enfermagem com o serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH) se faz presente desde o momento em que o aluno é chamado para entrevista destinado à vaga no setor, pois se entende que o aluno irá se preparar e se aprofundar naquele assunto que, possivelmente, será o seu campo de atuação por determinado período de tempo. É também um momento decisivo para o aluno, pois adentrando mais na área é possível determinar se há uma identificação com o setor e se é uma possibilidade para o seu desenvolvimento como profissional. Portanto, fazer esta pesquisa e filtrar a vaga é importante para se evitar possíveis frustrações do aluno no campo de estágio extracurricular. Além disto, o aluno deve estar ciente das nuances que há entre a teoria estudada e sua

implantação na prática.²

Em um primeiro contato com o SCIH, os enfermeiros recebem o acadêmico e fazem uma elucidação das funções exercidas pelo setor, além apresentar toda a equipe e suas atribuições. A partir de então o acadêmico imerge em um âmbito de novos conhecimentos dantes não conhecidos, a saber, ter que estudar a portaria 2626/1998 que dispõe sobre o setor tal como sua organização, atribuições e recomendações. Aos poucos o acadêmico já vai se familiarizando e entendendo a importância do SCIH dentro de qualquer instituição hospitalar e como está diretamente interligado com a segurança do paciente.³

As atividades acadêmicas a serem desenvolvidas são passadas pelos enfermeiros, que são a supervisão imediata, de forma gradativa, pois eles têm ciência de que não é usual se aprender algo tão específico dentro da universidade, portanto, se trabalham estas habilidades extras nos acadêmicos, fazendo toda a diferença na vida profissional após a graduação.

A experiência em questão foi vivenciada no período de 12 meses, tendo início no dia 05 de novembro de 2018 e término em 04 de novembro de 2019. Já no plano de estágio, disponibilizado pela instituição contratante, há as responsabilidades que serão desempenhadas pelo acadêmico dentro do período de estágio, sendo elas explanadas a cada parágrafo seguinte com a percepção sobre cada atividade do ponto de vista teórico/prático/crítico da vivência.

O estagiário tem autonomia para auditar internamente setores assistenciais no que refere ao controle de infecções. As auditorias, dentro de qualquer instituição, são essenciais, pois ela dita a qualidade do serviço prestado e não deve ser vista como algo punitivo. Dentro do SCIH não é diferente, as auditorias são realizadas e através delas se pode ver onde é preciso realizar mudanças que geram melhorias a assistência prestada a fim de proporcionar maior segurança e melhor atendimento ao paciente.

As auditorias realizadas pelos acadêmicos se dão através de verificações de isolamento do paciente, se a equipe assistencial está seguindo as recomendações, se há dúvidas quanto à precaução seja ela contato gotícula ou aerossol. Procura-se também analisar se toda a equipe está alinhada nos cuidados e a percepção do paciente sobre os cuidados prestados, para então assim definir se o paciente está 100% isolado e com as devidas redes de cuidados alinhados, portanto, estreitar esta relação entre SCIH e demais setores dentro do ambiente hospitalar é de suma importância, pois o papel do SCIH é garantir que o cuidado seja prestado da melhor forma possível, evitando-se danos aos pacientes usuários do serviço de saúde.³

Há também as auditorias em todos os setores dentro do hospital, desde o pronto atendimento ao bloco cirúrgico e fazem parte das atividades que o acadêmico poderá participar. Os enfermeiros do SCIH realizam trimestralmente, juntamente com a equipe da qualidade, uma auditoria de segurança do paciente, onde são abordados diversos aspectos relacionados ao controle de infecção. O acadêmico de enfermagem também auxilia a equipe nestas auditorias de forma a desenvolver também o seu potencial de prever risco assistencial para o paciente e trabalhar para evitar que eventos adversos ocorram.⁴

Ministrar treinamentos para os colaboradores da assistência e área de apoio também faz parte das atividades a serem desempenhadas pelos acadêmicos de enfermagem. Dentro das instituições de saúde o SCIH também tem o papel do educador no que diz respeito às melhores práticas de assistência e recepção de novos colaboradores. O acadêmico então dá o apoio a toda equipe sempre que necessário, se embasando de conhecimento teórico para então poder ser uma ferramenta de multiplicação de conhecimentos, sempre sob orientação da supervisão imediata. Ministrar treinamentos dentro da instituição enriquece o aluno, pois há certa autonomia e monopólio

do saber naquele momento e, conseqüentemente, o prepara para a sua prática posterior, instigando-o a procura científica sobre os temas relevantes ao setor.

Colocar e retirar os pacientes de precauções é rotina de demanda espontânea nas atividades acadêmicas. O SCIH realiza rotineiramente o isolamento de pacientes de acordo com a suspeita ou doença já instalada. Fica de responsabilidade do acadêmico, após treinamento, a realização de todo o processo de colocar o paciente em precaução, informar o setor que o paciente a partir daquele momento está em precaução e orientá-lo sobre os cuidados que, a partir de então, serão prestados e verificar diariamente a possibilidade de suspensão da precaução de acordo com protocolo institucional.

O contato com o paciente nessas situações ajudam o acadêmico a ver toda a questão de isolamento de forma diferente e a ver como impacta diretamente no paciente uma má assistência, gerando uma possível IRAS (Infecções relacionadas a assistência em saúde), pois se lida diretamente com infecções cruzadas, infecções de corrente sanguínea associada a cateter, entre outras situações de risco assistencial. No Brasil, estima-se que 144.000 mortes anuais são atribuídas às IRAS, sendo por vezes consideradas complicações preveníveis.⁵

A análise da percepção da higienização das mãos e pesquisa para verificação do quantitativo dentro do hospital é uma atividade de extrema relevância para o setor. Um dos assuntos bastante frisados pelo SCIH é a higienização das mãos, por ser tratar de uma das medidas mais simples, barata e eficaz de se prevenir infecções. São usadas ferramentas para se quantificar a higienização das mãos dos profissionais dentro da instituição, e uma destas formas é analisar a percepção do paciente quando a isto e a estratégia multimodal da OMS.^{6,7} Em especial no mês de maio, na semana de higienização de mãos foi elaborada uma blitz em todos os setores para conscientização e melhoria na adesão dos profissionais em relação à higienização das mãos.

As pesquisas em prontuário para fechar infecções é um momento enriquecedor para o acadêmico e é recomendado que a vigilância de ISC (Infecção de sítio cirúrgico) seja realizada de forma prospectiva e retrospectiva a fim de obter a melhor análise possível de cada caso. É realizado diariamente no setor a busca em prontuário analisar com intuito de rastrear sinais e sintomas para então verificar se fecha critério ou não para ISC, como também para ITU (Infecção do trato urinário), ICS (Infecção corrente sanguínea), PNEU (Infecção trato respiratório), entre outras. Esta análise é realizada com o apoio de protocolos, como por exemplo, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁸ O acadêmico auxilia o enfermeiro do setor nestas análises, o que proporciona um grande avanço no raciocínio clínico.

As corridas de leito no CTI (centro de terapia intensiva) traz grande crescimento ao acadêmico devido a sua dinamicidade. Semanalmente são realizadas as corridas no CTI onde ocorrem as auditorias frente aos antibióticos que estão sendo utilizados nestes pacientes. Nas corridas de leito participam os médicos, enfermeiros e acadêmicos do SCIH e é um momento de muita aprendizagem para o acadêmico, não só pelo contato com os casos clínicos e qual antibiótico usar, mas também pela interação com outros profissionais, pelos diversos aspectos que são analisados no paciente e pelas análises laboratoriais, tudo isso faz com que o acadêmico veja o quanto o SCIH trabalha em conjunto nos diversos setores do hospital e não se trata apenas um setor administrativo, mas sim um setor participativo.

O acadêmico do SCIH também participa das reuniões do setor e tem autonomia para dar ideias e opiniões sobre o desenvolvimento do serviço dentro do ambiente hospitalar, tal como levar suas propostas e auxiliar a equipe no controle de infecção dentro da instituição.

A todo o momento, dentro do SCIH, o acadêmico é questionado por todos os setores do hospital, pois a partir do momento que se está no SCIH o vínculo como o portador das informações sobre o setor, logo, questionamentos como quais condutas devem tomar em diversas situações são frequentes. Isto exemplifica o quanto preparado e disposto a aprender o acadêmico deve estar, pois são os questionamentos no dia-a-dia que o farão crescer no âmbito profissional, logo estar disposto a buscar pelo conhecimento fará toda a diferença após a graduação, seja em qualquer área que o acadêmico se dispuser a seguir posteriormente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A oportunidade de atuar como acadêmico de enfermagem dentro do SCIH é ímpar, pois estimula o aluno em vários aspectos, como desenvolvimento interpessoal, lidar com conflitos e também a enxergar a assistência de enfermagem de outra forma, como no âmbito de trabalhar com o invisível. É de suma importância a autonomia e confiança dada ao acadêmico dentro do setor, pois o estimula cada vez mais na área e mostra o quanto a enfermagem é importante no controle de infecção dentro do ambiente hospitalar.

Ser acadêmico do SCIH é estar disposto a aprender dia-a-dia sobre as diretrizes, portarias e protocolos que regem o setor, sempre se embasar de conhecimento científico sobre quaisquer que seja o assunto proposto, portanto, sem dúvidas participar e conhecer sobre a rotina e processos do SCIH agregam em muito o acadêmico em sua prática clínica após conclusão da graduação, pois o permite maior valorização e conscientização em relação à prestação de um cuidado de qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Paiva KCM, Martins VLV. Contribuições do estágio extra-curricular para as competências profissionais: percepções de enfermeiros de um hospital público. *Rev. Eletr. Enf. [Internet]*. 2011 abr/jun;13(2):227-38. Available from: <https://www.fen.ufg.br/revista/v13/n2/v13n2a09.htm>
2. Silva ANC, Moreira DPM, Freitas CMA, Teixeira AKS, Pinheiro ARM. Estágio extracurricular de enfermagem: Estratégia para a formação profissional. *Enfermagem em Foco. [Internet]* 2019;10(4):129-135. Available from: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/1880/615>
3. Silva AMB, Bim LL, Bim FL, Souza AFL, Domingues PCA, Nicolussi AC, Andrade D. Segurança do paciente e controle de infecção: bases para a integração curricular. *Rev. Bras. Enferm.* vol.71 no.3 Brasília May/June 2018. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0314
4. Furukawa MAS, Pitanga FSM, Miranda MKV, Souza AC. Auditoria de enfermagem e tomada de decisão no controle da qualidade da assistência. *Rev Interdisciplin Promoç Saúde - RIPS. [Internet]* 2018 [cited 2019 Nov 12];1(3):214-20. doi: 10.17058/rips.v1i3.12790
5. Mello MS. Ações para a prevenção e controle da resistência bacteriana em hospitais de grande porte de Minas Gerais / Actions for the prevention and control of bacterial resistance in large hospitals in Minas Gerais. *Belo Horizonte*:2019. 158f.:il. Available from: <http://hdl.handle.net/1843/31014>
6. Alvim AL, Couto B. Hands clean - Taxa automática para higienização das mãos: Desenvolvimento de aplicativo para controladores de infecção. *Enferm Foco. [Internet]* 2019;10(3):147-151 Available from: <http://revista.cofen.gov.br/>

- gov.br/index.php/enfermagem/article/view/2121/568
7. Oliveira AC, Pinto SA. Participação do paciente na higienização das mãos entre profissionais de saúde. Rev. Bras. Enferm. vol.71 no.2 Brasília Mar/Apr. 2018. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0124
 8. Araujo B. Programa Cirurgias Seguras Salvam Vidas como Desafio Global da Organização Mundial de Saúde: panorama das medidas de prevenção de infecção do sítio cirúrgico adotadas em hospitais de grande porte de Minas Gerais. Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/31465>