



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**

**CAMPUS PASSO FUNDO**

**CURSO DE MEDICINA**

**SARA JULIA ZORZI DE BRUM**

**RELAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS E O DESFECHO DE PACIENTES  
INTERNADOS POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) EM  
UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL  
DE JANEIRO A JULHO DE 2020**

**PASSO FUNDO, RS**

**2021**

**SARA JULIA ZORZI DE BRUM**

**RELAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS E O DESFECHO DE PACIENTES  
INTERNADOS POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) EM  
UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL  
DE JANEIRO A JULHO DE 2020**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal da Fronteira Sul – *campus* Passo  
Fundo, como requisito parcial para obtenção do grau de  
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Júlio César Stobbe

Coorientadora: Profa. Dra. Caroline Rizzi

**PASSO FUNDO, RS**

**2021**

### **Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS**

Brum, Sara Julia Zorzi de  
RELAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS E O DESFECHO DE  
PACIENTES INTERNADOS POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA  
GRAVE (SRAG) EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORTE DO RIO  
GRANDE DO SUL DE JANEIRO A JULHO DE 2020 / Sara Julia  
Zorzi de Brum. -- 2021.  
76 f.

Orientador: Doutor Júlio César Stobbe  
Co-orientadora: Doutora Caroline Rizzi  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de  
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2021.

1. Síndrome Respiratória Aguda Grave. 2. Uso de  
medicamentos. 3. COVID-19. 4. Prognóstico. I. Stobbe,  
Júlio César, orient. II. Rizzi, Caroline, co-orient.  
III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

**SARA JULIA ZORZI DE BRUM**

**RELAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS E O DESFECHO DE PACIENTES  
INTERNADOS POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) EM  
UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL  
DE JANEIRO A JULHO DE 2020**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal da Fronteira Sul – *campus* Passo  
Fundo, como requisito parcial para obtenção do grau de  
Bacharel em Medicina.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Júlio César Stobbe

Orientador

---

Prof. Dr. Marcelo Soares Fernandes

---

Prof. Dr. Ricieri Naue Mocelin

Aos milhões que sofreram e ainda sofrem com sintomas, sequelas ou com a perda de um ente querido pela COVID-19. Que a ciência nos leve para dias melhores e que a esperança permaneça viva em nossos corações.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, Augusto, Fernanda e Sofia, que me apoiam incondicionalmente e que, acima de tudo, ensinam-me todos os dias como é bom amar e ser amada. É uma honra fazer parte da vida de vocês, e sinto-me lisonjeada de ter a participação de vocês na minha. Apesar de ter sido escrito por mim, este trabalho tem elementos de cada um de vocês, que me motivaram e não me deixaram desistir quando parecia que nada iria dar certo.

Aos amigos e colegas, agradeço por compartilharem as experiências valiosas e os sentimentos bons e ruins pelos quais passamos nos últimos tempos.

Aos professores, instrutores, orientadores e preceptores que tive ao longo da vida, desde a educação infantil até a graduação, agradeço pelo incentivo e por terem me guiado na trajetória acadêmica, inspirando-me a buscar conhecimento e a valorizar a pesquisa, o ensino e a extensão.

Aos orientadores deste projeto, Prof. Dr. Júlio César Stobbe e Prof<sup>a</sup>. Dra. Caroline Rizzi, por terem aceitado acompanhar o desenvolvimento da pesquisa e me apoiado em cada momento do processo. Espero um dia poder utilizar os aprendizados que vocês transmitem para ajudar outros a desenvolverem seus projetos também.

Aos coordenadores do projeto “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, em especial à Prof<sup>a</sup>. Dra. Shana Ginar da Silva, que possibilitaram a realização deste projeto e de tantos outros. Vocês contribuem significativamente para a melhoria da saúde pública no país, muito obrigada.

Aos professores dos componentes curriculares de Trabalho de Curso I, II e III, especialmente à Prof<sup>a</sup>. Dra. Ivana Loraine Lindemann e ao Prof. Dr. Gustavo Olzanski Acrani, por não medirem esforços para ajudar quando preciso. Quanto aprendizado só de observar vocês em ação, obrigada!

Se por ventura deixei alguém de fora, peço perdão. Meu muito obrigada a todos.

*“Vou mostrando como sou  
E vou sendo como posso  
Jogando meu corpo no mundo  
Andando por todos os cantos  
E pela lei natural dos encontros  
Eu deixo e recebo um tanto  
E passo aos olhos nus  
Ou vestidos de lunetas  
Passado, presente  
Participo sendo o mistério do planeta”*

*Mistério do Planeta - Novos Baianos*

## RESUMO

Trata-se de um Trabalho de Curso de Graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo. O trabalho está de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso de Medicina. Intitulado “Relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul de janeiro a julho de 2020”, o trabalho foi desenvolvido pela acadêmica Sara Julia Zorzi de Brum, sob a orientação do Prof. Dr. Júlio César Stobbe e da Prof<sup>a</sup>. Dra. Caroline Rizzi. Este volume é composto por três capítulos: o primeiro refere-se ao projeto de pesquisa; o segundo apresenta o relatório de pesquisa, contendo o andamento do projeto e a coleta de dados; e o terceiro consiste no artigo científico com os dados obtidos na pesquisa.

**Palavras-chave:** Síndrome Respiratória Aguda Grave. SARS-CoV-2. Uso de medicamentos. Prognóstico.



## **ABSTRACT**

This study is a Trabalho de Curso de Graduação presented as partial requirement for the acquisition of Bachelor's degree in Medicine from Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo. The paper is in accordance with the Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS and the TC's Regulation. Entitled "Association between the use of drugs and outcome of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) in a tertiary hospital from Rio Grande do Sul", the paper is being developed by the student Sara Julia Zorzi de Brum, under the orientation of Prof. Dr. Júlio César Stobbe and Prof<sup>a</sup>. Dra. Caroline Rizzi. This work is composed of three chapters: the first one refers to the project; the second chapter consists in the research report, containing the progress and data collection; and the third one is the scientific article obtained from the data collected in the research.

**Keywords:** Severe Acute Respiratory Syndrome. SARS-CoV-2. Drug Utilization. Prognosis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	14
2.1 PROJETO DE PESQUISA .....	14
<b>2.1.1 Resumo</b> .....	14
<b>2.1.2 Tema</b> .....	15
<b>2.1.3 Problemas</b> .....	15
<b>2.1.4 Hipóteses</b> .....	15
2.1.5.1 Objetivo Geral .....	15
2.1.5.2 Objetivos Específicos .....	16
<b>2.1.6 Justificativa</b> .....	16
<b>2.1.7 Referencial teórico</b> .....	16
2.1.7.1. SARS-CoV-1 .....	17
2.1.7.2. Influenza .....	19
2.1.7.3. SARS-CoV-2 .....	20
2.1.7.4. Manejo da Síndrome Respiratória Aguda Grave .....	24
2.1.7.4.1. Uso de antivirais .....	27
2.1.7.4.2. Uso de antimaláricos e de antiparasitários .....	28
2.1.7.4.3. Uso de antimicrobianos .....	28
2.1.7.4.4. Uso de glicocorticoides .....	29
2.1.7.4.5. Uso do baricitinibe .....	30
2.1.7.4.6. Uso de anticorpos monoclonais imunomoduladores .....	31
2.1.7.4.7. Uso de plasma convalescente .....	32
<b>2.1.8. Metodologia</b> .....	32
2.1.8.1. Tipo de estudo .....	32
2.1.8.2. Local e período de realização .....	33
2.1.8.3. População e amostragem .....	33
2.1.8.4. Variáveis e instrumentos de coleta de dados .....	33
2.1.8.5. Processamento, controle de qualidade e análise dos dados .....	34
2.1.8.6. Aspectos éticos .....	34
2.1.8.7. Recursos .....	35
2.1.8.8. Cronograma .....	35
2.1.8.9. Referências .....	35

2.1.8.10. Anexos .....	46
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA.....	54
<b>3 ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>55</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>70</b>
<b>5 APÊNDICES.....</b>	<b>71</b>
<b>6 ANEXOS.....</b>	<b>73</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema respiratório é um importante sítio de infecção por diferentes patógenos, dentre eles, os vírus. Essas infecções estão associadas a aumento do tempo de internação hospitalar e da morbimortalidade. Dentre as complicações desses quadros, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma das mais preocupantes, por causar casos severos de dispneia, tosse e febre (SBPT, 2019). Por sua gravidade, a SRAG é uma doença de notificação compulsória no Brasil: todo o caso de indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de  $O_2 < 95\%$ , desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação no país deve ser informado para o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (SINAN, 2016).

O termo Síndrome Respiratória Aguda Grave surgiu em 2002 com o aparecimento do SARS-CoV na China, hoje denominado SARS-CoV-1. Na época, o vírus causou uma epidemia em diversos países, tendo sido registrados em 8096 casos e 774 mortes (DONNELLY et al., 2003; OMS, 2003). Outra causa de SRAG em adultos, a principal no Brasil até 2019, é a infecção pelo vírus Influenza, que ocorre em surtos de extensão variada todos os anos, principalmente durante o inverno (DOLIN, 2020a).

A partir de dezembro de 2019, entretanto, o perfil etiológico mundial da SRAG começou a mudar. Isso se deu pelo aparecimento de um novo coronavírus, identificado após causar uma série de afecções respiratórias na cidade de Wuhan, na China. O novo vírus rapidamente espalhou-se pela China e Ásia, até atingir o mundo inteiro, causando uma epidemia global. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde denominou a doença causada pelo novo coronavírus de COVID-19; o vírus foi chamado de SARS-CoV-2 (MCINTOSH, 2021a; OMS, 2020a).

De dezembro de 2019 até outubro de 2021, foram registrados mais de 244 milhões de casos de COVID-19 em todo o mundo, sendo que aproximadamente 21 milhões deles ocorreram no Brasil (HOPKINS, 2021). O número de mortes pela doença nesse período foi de 600 mil no Brasil, de um total de 5 milhões no mundo (HOPKINS, 2021). O tratamento específico para a COVID-19 ainda está em processo de evolução, entretanto, medidas como a quarentena de infectados, o isolamento social, o uso de máscara e de álcool gel e a vacinação da população são fundamentais para frear a disseminação do vírus (KIM; GANDHI, 2021; RILEY et al., 2003).

Quanto ao manejo, recomenda-se que todos os pacientes com sintomas compatíveis com SRAG sejam internados para que recebam avaliação e cuidados minuciosos. Caso esteja indicado, o paciente deve receber oxigenoterapia apropriada, com cateter nasal, oxigênio com máscara, oxigenoterapia nasal de alto fluxo (HFNO), ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica invasiva (BRASIL, 2010).

O tratamento é baseado no controle dos sintomas, principalmente com antipiréticos e analgésicos. Para os casos de SRAG por Influenza, está indicado o uso do antiviral oseltamivir (BRASIL, 2010). Nos casos de infecção pelo SARS-CoV-2, podem ser usados glicocorticoides e outros medicamentos que ainda estão em fase de estudo, como antivirais e anticorpos monoclonais. Os antimaláricos e antiparasitários até então estudados não demonstraram eficácia (KIM; GANDHI, 2021).

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 PROJETO DE PESQUISA

#### 2.1.1 Resumo

O presente trabalho tem o objetivo de verificar a relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul de janeiro a julho de 2020. A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma afecção sindrômica gerada por complicações pulmonares. É caracterizada pela presença de dispneia ou dos sinais de gravidade: saturação de  $SpO_2 < 95\%$  em ar ambiente, desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade, piora nas condições clínicas da doença de base, hipotensão e quadro de insuficiência respiratória aguda. Cursa com febre de início súbito acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas mialgia, artralgia e cefaleia. Por sua gravidade, a SRAG é uma doença de notificação compulsória no Brasil. Os principais agentes relacionados à SRAG são vírus respiratórios, como o coronavírus e os vírus Influenza A e B, sendo que o aparecimento do SARS-CoV-2 em 2019 gerou um aumento de cerca de dez vezes no número médio de casos de SRAG dos anos anteriores. Embora diversos estudos tenham sido realizados para encontrar uma terapia medicamentosa eficaz desde o início dos casos, ainda não há tratamento específico consolidado para a SRAG causada pelo SARS-CoV-2. Desta maneira, será realizado, no período de abril a novembro de 2021, um estudo quantitativo, observacional, transversal, descritivo, analítico e baseado em dados secundários para identificar a relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por SRAG em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome Respiratória Aguda Grave. SARS-CoV-2. Uso de medicamentos. Prognóstico.

### **2.1.2 Tema**

Relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul de janeiro a julho de 2020.

### **2.1.3 Problemas**

Existe relação entre o uso de medicamentos e o desfecho dos pacientes internados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no hospital estudado?

Qual classe medicamentosa foi relacionada a um melhor prognóstico nesses pacientes?

Alguma classe medicamentosa foi relacionada a um pior prognóstico?

### **2.1.4 Hipóteses**

Medicamentos empregados durante a internação têm relação com o desfecho dos pacientes.

O uso de glicocorticoides está relacionado a melhor prognóstico dos pacientes.

Caso haja emprego de imunossupressores, eles estarão relacionados a pior prognóstico.

### **2.1.5 Objetivos**

#### **2.1.5.1 Objetivo Geral**

Verificar a relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por Síndrome Respiratória Aguda Grave em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul.

### 2.1.5.2 Objetivos Específicos

Investigar quais classes de medicamentos estão relacionadas a um melhor prognóstico.

Investigar quais classes de medicamentos estão relacionadas a um pior prognóstico.

### 2.1.6 Justificativa

As infecções respiratórias são grandes causas de morbimortalidade em todo o mundo. Um dos quadros mais preocupantes que ocorrem em sua consequência é a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que se caracteriza por dispneia, tosse e febre. Com o aparecimento do SARS-Cov-2, os casos de SRAG aumentaram em cerca de dez vezes, o que aumenta a necessidade de estudos e de vigilância sobre o tema. Muitas medicamentos estão sendo testadas, mas, até o momento, não existe tratamento específico para a síndrome, o que mostra a relevância de pesquisas que relacionem a terapia empregada nos pacientes e seu desfecho.

### 2.1.7 Referencial teórico

Muitos patógenos podem se instalar no trato respiratório causando síndromes com diferentes graus de gravidade, desde resfriados leves a pneumonias fulminantes. As infecções respiratórias são a terceira causa de morte em adultos e são responsáveis por aumento da morbidade e da hospitalização em todo mundo, o que mostra a importância do estudo continuado sobre o tema, para que estratégias de prevenção, contenção e tratamento sejam traçadas (ISON, 2015; SBPT, 2019).

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma afecção sindrômica gerada por complicações pulmonares. É caracterizada pela presença de dispneia ou dos sinais de gravidade: saturação de  $SpO_2 < 95\%$  em ar ambiente, desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade, piora nas condições clínicas da doença de base, hipotensão e quadro de insuficiência respiratória aguda. Por se relacionar a síndromes gripais, cursa com febre de início súbito acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas mialgia, artralgia e cefaleia (TELESSAÚDERS, 2020). Os principais agentes



relacionados à SRAG são vírus respiratórios, como o coronavírus, os vírus Influenza A e B, o vírus sincicial respiratório e o adenovírus, entre outros.

Por sua gravidade, a SRAG é uma doença de notificação compulsória no Brasil. Isso significa que todo o caso de indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de  $SpO_2 < 95\%$  ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação no país deve ser informado para o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (SINAN, 2016).

#### 2.1.7.1. SARS-CoV-1

O termo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), ou *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) em inglês, surgiu entre o final de 2002 e o início de 2003, quando um agente infeccioso, o SARS-CoV (hoje denominado SARS-CoV-1), causou um surto de pneumonia atípica na Província de Guangdong, no sul da China, que rapidamente se espalhou por Hong Kong, Vietnã, Singapura, Canadá, Estados Unidos e Irlanda (ALVES et al., 2020; ZHAO et al., 2003; ZHONG et al., 2003). Para auxiliar no reconhecimento da síndrome, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu como critérios clínicos para SARS: história de febre ou febre documentada; um ou mais sintomas de doença do trato respiratório inferior (tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar); evidências radiográficas de infiltrados pulmonares compatíveis com pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou achados de autópsia consistentes com patologia de pneumonia ou SDRA; e ausência de outro diagnóstico que explique a doença (OMS, 2009).

Ainda segundo a OMS, os testes laboratoriais necessários para o diagnóstico incluem a detecção do vírus por ensaio de RNA viral (reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa) ou a cultura do vírus de qualquer amostra clínica, sendo que essas amostras podem ser obtidas de sítios separados ou do mesmo sítio em momentos diferentes. Além disso, pode-se solicitar detecção de anticorpos por imunofluorescência ou ensaio de imunoabsorção enzimática (OMS, 2009).

O surto de 2002-2003 resultou em 8096 casos e 774 mortes, o que significa uma taxa de letalidade de 9,6%, sendo que esse número chegou a 43% na população com 60 anos ou mais. Os casos ocorreram em 29 países da Ásia, Europa e América do Norte, 83% dos casos na China (DONNELLY et al., 2003b; OMS, 2003). Depois de controlada a epidemia, novos casos surgiram apenas isoladamente, o que mostra a importância das medidas adotadas, como o controle laboratorial de cepas e o controle de animais que possam ser hospedeiros intermediários (LIANG et al., 2004; WANG et al., 2005). Ainda assim, não é possível descartar uma nova pandemia causada por Influenza, já que recentemente novas linhagens animais apresentando mutações genéticas com potencial de infecção e transmissão entre humanos estão sendo identificadas (RESENDE et al., 2017).

Pela característica dos casos, constatou-se que a transmissão do SARS-CoV ocorria de pessoa a pessoa por contato face a face, sugerindo disseminação por gotículas. Outras hipóteses de modo de transmissão envolvem a contaminação por aerossol, fecal-oral e por fômites (BOOTH et al., 2005; TSANG et al., 2003; XIAO et al., 2017). Quanto ao desfecho, diversos estudos epidemiológicos mostraram que um pior prognóstico da doença foi associado a idade avançada, diabetes, hepatite B crônica e outras condições comórbidas, presença de sintomas atípicos e níveis séricos elevados de desidrogenase lática na admissão (BOOTH et al., 2003; CHOI et al., 2003; DONNELLY et al., 2003b; LEUNG et al., 2004; PEIRIS et al., 2003a).

O conhecimento sobre a patogênese e a resposta imune ao SARS-CoV é limitado, mas estudos de autópsia de pacientes que foram a óbito nos primeiros dez dias de doença confirmaram que o pulmão é um alvo precoce (DING et al., 2003). No que diz respeito às manifestações clínicas, os sinais e sintomas prodrômicos, caracterizados por febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), mal-estar, cefaleia e mialgia, duram de três a sete dias. Depois disso, inicia-se a fase respiratória, que se apresenta com tosse não produtiva e dispneia, de acordo com a quantidade de infiltrado pulmonar, podendo haver necessidade de ventilação mecânica (CDC, 2003). Um estudo publicado pelo *The New England Journal of Medicine* analisou as manifestações clínicas associadas à SRAG em pacientes da China, Canadá, Hong Kong e Singapura; as manifestações mais comuns foram febre (100%), tosse (66%), calafrios (52%), mialgias (49%), dispneia (46%) e cefaleia (39%). Sintomas menos comuns foram diarreia (20%) e dor pleurítica (22%) (PEIRIS et al., 2003b).

As alterações laboratoriais mais comuns descritas são diminuição de linfócitos totais (66%), desidrogenase lática elevada (46%), aumento da alanina aminotransferase (44%) e

trombocitopenia (30%) (PEIRIS et al., 2003b). Os exames de imagem geralmente mostram infiltrados periféricos bilaterais (WONG et al., 2003). Na análise histopatológica, observa-se dano alveolar difuso de grau variado, com presença de membranas hialinas, edema intra-alveolar e intersticial, congestão vascular e proliferação de fibroblastos, dependendo do estágio da doença (DING et al., 2003; NICHOLLS et al., 2003).

#### 2.1.7.2. Influenza

Até 2019, a maioria dos casos notificados de SRAG estavam relacionados aos vírus Influenza A e B, causadores da gripe. Transmitido pela inalação de gotículas contaminadas, contato direto e pelo contato com fômites, o vírus provoca sintomas como tosse, febre, mialgia, dispneia e cefaleia, muitas vezes progredindo para pneumonia severa (AN et al., 2008; COWLING et al., 2013; MONTANO et al., 2000). O período de incubação do vírus é de dois a quatro dias (COX; SUBBARAO, 1999). Segundo o Boletim Epidemiológico Volume 50 nº 38, de 30 de dezembro de 2018 a 7 de dezembro de 2019, foram registrados 5.714 casos confirmados de Influenza, dos quais 1.109 foram a óbito pela doença (BRASIL, 2019).

A febre normalmente vai de 37,8 a 40°C, podendo chegar a 41,1°C, sendo que valores mais altos estão associados a infecções em crianças (COHEN; DOLIN, 2015). Sintomas gastrointestinais, como vômitos e diarreias, podem acontecer, mas são infrequentes em adultos, a não ser pela pandemia de H1N1 em 2009-2010 (DAWOOD et al., 2009). A pneumonia, primária ou secundária por infecção bacteriana, é a complicação mais comum, o que contribui significativamente para a morbimortalidade dos pacientes. Outras complicações, mas menos comuns, envolvem músculos e o sistema nervoso central (DOLIN, 2020b).

Os casos mais severos da doença, que cursam com SRAG, são mais prevalentes em gestantes e puérperas, imunossuprimidos, pacientes com distúrbios neurológicos, asmáticos, pacientes com doença obstrutiva crônica, obesos, diabéticos, tabagistas e etilistas. Nos casos fatais, o achado histopatológico mais consistente é dano alveolar difuso com membranas hialinas e edema septal, traqueíte e bronqueolite necrotizante. Também podem estar presentes congestão pulmonar e hemorragia alveolar. Os exames laboratoriais podem mostrar

linfocitopenia e elevação de aminotransferases, lactato desidrogenase, creatinoquinase e creatinina (OMS, 2010).

### 2.1.7.3. SARS-CoV-2

A partir de dezembro de 2019, entretanto, o perfil etiológico mundial da SRAG começou a mudar. Isso se deu pelo aparecimento de um novo coronavírus, identificado após causar uma série de afecções respiratórias na cidade de Wuhan, na China. O novo vírus rapidamente espalhou-se pela China e Ásia, até atingir o mundo inteiro, causando uma epidemia global. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde denominou a doença causada pelo novo coronavírus de COVID-19; o vírus foi chamado de SARS-CoV-2 (MCINTOSH, 2021a; OMS, 2020a).

Apesar de os números já serem preocupantes, estudos epidemiológicos indicam uma grande subnotificação de casos e óbitos, uma vez que se estima que o número real de infectados seja 10 vezes maior do que o número de casos relatados (HAVERS et al., 2020). Dados oficiais relatam um número total de casos de COVID-19 de 244 milhões em todo o mundo para o período de dezembro de 2019 até outubro de 2021, sendo que aproximadamente 21 milhões deles ocorreram no Brasil. O número de mortes pela doença nesse período foi de 600 mil no Brasil, de um total de 5 milhões no mundo (HOPKINS, 2021).

A principal forma de disseminação do SARS-CoV-2 é a transmissão direta de partículas respiratórias de pessoa a pessoa por contato próximo de aproximadamente dois metros. O vírus presente nas secreções de uma pessoa infectada é liberado quando ela tosse, espirra ou fala e a outra pessoa o contrai ao inalar as partículas contaminadas ou ao entrar em contato direto com as mucosas do infectado. O contágio também pode ocorrer, embora em menor proporção, quando uma pessoa toca um objeto contaminado e depois toca seu nariz, boca ou olhos (MEYEROWITZ et al., 2021). Também existe evidência de que o SARS-CoV-2 seja transmitido por meio de aerossóis, ou seja, por meio de pequenas partículas suspensas no ar (TLRM, 2020; LEUNG et al., 2021; TABATABAEIZADEH et al., 2021). Além do trato respiratório, o vírus foi encontrado em amostras de fezes, sangue, secreções oculares e sêmen,

mas a participação desses sítios na transmissão é incerto (CHEUNG et al., 2020; COLAVITA et al., 2020; WANG et al., 2020c).

O risco de infecção depende de fatores como tipo e duração da exposição, uso de medidas preventivas e características individuais (quantidade de partículas virais a que o indivíduo é exposto, por exemplo) (CEVIK et al., 2020; LEUNG et al., 2021). O intervalo preciso em que um indivíduo infectado pode transmitir o SARS-CoV-2 é incerto, mas sabe-se que a transmissão é mais provável nos primeiros dias de manifestação da doença, quando os níveis de RNA viral estão mais altos nas secreções respiratórias (HE et al., 2020). Medidas como a quarentena de infectados, o isolamento social, o uso de máscara e de álcool gel e a vacinação da população são fundamentais para frear a disseminação. Uma alta proporção de assintomáticos e pré-sintomáticos transmissores é um dos principais motivos da dificuldade do controle efetivo da pandemia. (LEUNG et al., 2021; OMS, 2020b; RILEY et al., 2003).

Ao longo da pandemia, a comunidade científica mundial fez um esforço conjunto para desenvolver diversas vacinas que já possuem eficácia comprovada no controle dos casos de COVID-19, especialmente dos casos graves (BADEN et al., 2021; KNOLL et al., 2021; MAHASE et al., 2021; SOIZA et al., 2021). Outras abordagens preventivas pré e pós-exposição, além da vacina, estão sendo estudadas. Em um ensaio randomizado realizado em uma instituição de longa permanência, o anticorpo monoclonal bamlanivimabe mostrou-se efetivo na diminuição de infecção pelo SARS-CoV-2, mas o surgimento rápido de variantes resistentes a ele diminuiu sua significância clínica (COHEN et al., 2021).

Outro medicamento que apresentou resultados positivos no controle de infecções graves foi o carisivimabe-imdevimabe, uma terapia com anticorpos monoclonais com o objetivo de bloquear a entrada do vírus no organismo, mas ainda são necessários estudos para comprovação de sua eficácia (REGENERON, 2021). O antiviral molnupiravir, se mostrou efetivo contra o SARS-CoV-2 nas fases pré-clínicas em termos de tratamento, prevenção e transmissão. Até o momento, não há recomendação do uso de qualquer medicamento profilática para a COVID-19 fora de ensaios clínicos (OMS, 2021).

O uso de hidroxicloroquina para profilaxia da COVID-19, muito discutido durante a pandemia no Brasil, se mostrou inefetivo em diversos estudos e a Organização Mundial da Saúde contraindica especificamente sua administração (BOULWARE et al., 2020; LAMONTAGNE et al., 2021; MITJÀ et al., 2021; RAJASINGHAM et al., 2021; SCHWARTZ

et al., 2021). A ivermectina também foi proposta como agente profilático; o medicamento se mostrou efetiva contra o SARS-CoV-2 *in vitro*, mas os níveis plasmáticos necessários não podem ser alcançados com doses seguras (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020). Um estudo randomizado duplo-cego controlado com placebo mostrou que não houve diferença significativa na diminuição da hospitalização e no desfecho de pacientes internados com o uso da ivermectina (VALLEJOS et al., 2021).

Um trabalho de revisão estimou que 33% dos infectados pelo SARS-CoV-2 permanecem assintomáticos (ORAN; TOPOL, 2021). Dentre os demais, que apresentam sintomas, as manifestações podem gerar quadros tanto leves, mais comumente, como críticos (HUANG et al., 2020). Um estudo do Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China que inclui aproximadamente 44.500 infecções mostrou que 81% dos casos eram leves (sem comprometimento ou comprometimento pulmonar leve), 14% eram severos (dispneia, hipóxia ou envolvimento pulmonar >50% no exame de imagem) e 5% eram críticos (falência respiratória, choque ou falência múltipla de órgãos) (WU; MCGOOGAN, 2020).

Um estudo similar, realizado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) demonstrou que 14% dos pacientes com infecção confirmada foram internados, 2% foram admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) e 5% foram a óbito (STOKES et al., 2020). Os indicadores de fatalidade da doença variam muito de acordo com a região e podem estar afetados pela falta de diagnóstico em parcela considerável de casos (MEYEROWITZ-KATZ; MERONE, 2020). A fatalidade também varia substancialmente com a idade, indo de 0,002% aos 10 anos de idade, passando por 0,4% aos 55 e chegando a >25% aos 90 anos de idade (LEVIN et al., 2020).

A fatalidade entre os pacientes hospitalizados é alta (RICHARDSON et al., 2020); quando comparados com infectados pelo vírus influenza, pacientes internados com COVID-19 tiveram probabilidade cinco vezes maior de ir a óbito durante a internação (CATES et al., 2020). Um estudo feito no início da pandemia que incluiu 2741 pacientes hospitalizados encontrou uma fatalidade de 24%, sendo que esse número foi de 60% entre os que receberam ventilação mecânica (PETRILLI et al., 2020).

Ao longo da pandemia, foram relatados índices menores, possivelmente atribuídos à melhora da organização dos hospitais e à redistribuição de recursos para a contenção da pandemia. Locais com recursos limitados, determinantes sociais de saúde precários e serviços

de saúde supersaturados ainda apresentam altas taxas de mortalidade (MCINTOSH, 2021b). Doenças severas podem ocorrer em qualquer indivíduo, mas são mais comuns quando associadas à idade avançada e a comorbidades (MCINTOSH, 2021b). Condições associadas a casos mais graves da doença são: doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras doenças pulmonares, câncer, doença renal crônica, obesidade, tabagismo e transplante de órgãos (PETRILLI et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020). Em alguns estudos, o sexo masculino foi associado a maior incidência de casos graves (PETRILLI et al., 2020).

Alterações em exames laboratoriais também foram relacionadas a pior prognóstico, são elas: linfopenia, trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas, desidrogenase láctica elevada, marcadores inflamatórios aumentados, níveis altos de D-dímero, tempo de protrombina elevado, troponina elevada, creatinofosfoquinase aumentada e lesão renal aguda (DEL VALLE et al., 2020; LIAO et al., 2020; SHI et al., 2020; WU et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

O período de incubação é de aproximadamente 14 dias, sendo que os sintomas costumam iniciar depois de quatro a cinco dias da exposição (GUAN et al., 2020). Um relatório publicado pelo CDC que abrangeu mais 37 mil casos confirmados de COVID-19 mostrou que os sintomas mais comuns foram tosse (50%), febre (43%), mialgia (36%), cefaleia (34%), dispneia (29%), dor de garganta (20%), diarreia (19%), náusea/vômito (12%) e anosmia, dor abdominal e rinorreia (menos de 10%) (STOKES et al., 2020).

Alguns pacientes podem ter sintomas leves no início da doença e evoluir para SRAG no curso de uma semana (COHEN et al., 2020). A síndrome do desconforto respiratório agudo é a principal complicação da doença e ocorre por volta de oito dias do início dos sintomas, afetando aproximadamente 20% dos pacientes (WANG et al., 2020a). Também podem ocorrer complicações cardiovasculares (arritmias, choque, lesões miocárdicas) (WANG et al., 2020a), neurológicas (encefalopatia) (LIOTTA et al., 2020), tromboembólicas (KLOK et al., 2020) e inflamatórias (HUANG et al., 2020).

O tempo de recuperação da COVID-19 varia de acordo com a idade, as comorbidades associadas e a gravidade da doença. Pacientes com doença leve normalmente se recuperam rapidamente, dentro de duas semanas, enquanto outros podem demorar de dois a três meses. Os sintomas persistentes mais comuns são fadiga, dispneia, tosse, dor torácica e déficits cognitivos (MCINTOSH, 2021b). Ainda, está sendo observado o “*long COVID*”, termo criado para definir

a persistência dos sintomas mesmo após o término da infecção pelo SARS-CoV-2. Isso pode estar relacionado a dano de órgãos, síndrome pós-viral ou síndrome pós unidade de terapia intensiva (RAAVENDRAN et al., 2021).

Os achados na radiografia de tórax são consolidação e opacidade em vidro fosco de distribuição periférica bilateral; além disso, foram descritos alguns casos de pneumotórax espontâneo, embora incomum (MCINTOSH, 2021b). A tomografia computadorizada, indicada apenas para pacientes hospitalizados se necessário, mostra opacidades em vidro fosco, consolidações, espessamento pleural, espessamento do septo interlobular e broncogramas aéreos (BAO et al., 2020).

A amplificação do RNA viral por meio da reação em cadeia da polimerase é o teste preferencial para o diagnóstico inicial da COVID-19. Em alguns cenários, podem ser utilizados como primeira linha de testagem os testes de detecção de antígeno, mas a sensibilidade deles é menor do que os testes de amplificação de ácidos nucleicos virais (CALIENDO, 2021). As amostras para a detecção do RNA podem ser *swab* de nasofaringe, *swab* nasal, aspirado nasal ou da nasofaringe, *swab* de orofaringe ou saliva (CDC, 2021b).

#### 2.1.7.4. Manejo da Síndrome Respiratória Aguda Grave

Recomenda-se que todos os pacientes com sintomas compatíveis com SRAG sejam internados para que recebam avaliação e cuidados minuciosos. Deve-se coletar amostra biológica de todos os pacientes internados e amostra nasofaringeana até o sétimo dia de sintomas. É importante orientar quanto ao afastamento das atividades diárias, como escola e trabalho, de acordo com a necessidade de cada caso visando conter a transmissibilidade da doença. Além disso, é imprescindível que o profissional de saúde assistente utilize equipamentos de proteção individual, para evitar sua contaminação e de seus contatos. Caso o paciente tenha quadro de síndrome gripal, deve-se orientar que ele retorne ao serviço de saúde em caso de agravamento ou piora dos sintomas (BRASIL, 2010, 2020).

A internação em unidade de terapia intensiva está indicada para pacientes com instabilidade hemodinâmica, sinais e sintomas de insuficiência respiratória, comprometimento



pulmonar no exame radiológico, hipoxemia com necessidade de suplementação de oxigênio acima de 3L por minuto para manter saturação arterial de oxigênio acima de 90%, relação  $PO_2/FiO_2$  abaixo de 300 caracterizando a lesão pulmonar, necessidade de atendimento fisioterápico contínuo e alterações laboratoriais como elevação significativa de desidrogenase lática e creatinofosfatoquinase, alteração da função renal e alteração do nível de consciência (BRASIL, 2010, 2020).

Sugere-se que os pacientes hospitalizados estejam acamados, monitorados quanto a sinais vitais (frequência cardíaca, saturação de oxigênio no pulso, frequência respiratória e pressão arterial) e que recebam tratamento de suporte. Deve-se solicitar hemograma, PCR, procalcitonina, função orgânica (enzima hepática, bilirrubina, enzima do miocárdio, creatinina, nitrogênio, ureia, volume da urina), coagulação e imagem torácica (BRASIL, 2020). Caso esteja indicado, o paciente deve receber oxigenoterapia apropriada, com cateter nasal, oxigênio com máscara, oxigenoterapia nasal de alto fluxo (HFNO), ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica invasiva. Para pacientes com hipoxemia refratária que não pode ser corrigida pela ventilação pulmonar, é possível considerar a oxigenação por membrana extracorpórea (BRASIL, 2020). Pacientes em oxigenoterapia podem se beneficiar da posição prona. Ainda são necessários estudos para avaliar a magnitude do papel da pronação no desfecho do paciente e para identificar o tempo necessário que os pacientes devem ficar na posição, mas indica-se pelo menos de seis a oito horas diárias, para que se melhore a oxigenação. Efeitos adversos, como as úlceras de pressão, devem ser monitorados (ANESI, 2021).

A decisão de realizar intubação no paciente deve ser analisada pelo médico responsável, que precisa verificar os riscos e benefícios do procedimento caso a caso. São indicações de intubação endotraqueal: paciente grave, sem alívio dos sintomas (desconforto respiratório persistente e/ou hipoxemia) após oxigenoterapia padrão ou quando os sintomas (dificuldade respiratória, frequência respiratória  $> 30/\text{min}$ , índice de oxigenação  $PaO_2/FiO_2 < 150 \text{ mmHg}$ ) persistem ou exacerbam após oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) ou ventilação não invasiva por 2 horas (JIN et al., 2020; MENG et al., 2020; ZUO et al., 2020).

Quanto ao tratamento medicamentoso, a Organização Mundial da Saúde recomenda fortemente: o não uso da hidroxiloroquina e de lopinavir/ritonavir e o uso de corticoesteroides em pacientes com doença severa ou crítica. Como recomendações condicionais, a organização desincentiva o uso de corticoesteroides em pacientes com doença não severa e o uso de

remdesivir em pacientes hospitalizados por COVID-19 (OMS, 2021). O tratamento sintomático visa controlar a febre, a tosse, a náusea e a dor. Para isso, podem ser empregados antipiréticos, antitussígenos/expectorantes, antieméticos e analgésicos, conforme a indicação clínica (HAN et al., 2020; HOLSHUE et al., 2020). A analgesia e o controle da febre devem ser realizados de preferência com dipirona ou paracetamol, visto que o uso de ibuprofeno na COVID-19 ainda é controverso, por uma possível relação com o modo de replicação do SARS-CoV-2 (DAY, 2020; FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020).

Também é importante atentar para o estado nutricional do paciente, garantindo que ele esteja recebendo a suplementação energética adequada; pacientes impossibilitados de alimentação por via oral podem requerer nutrição enteral (JIN et al., 2020). Outra ação importante é a prevenção de úlceras de pressão, redistribuindo as superfícies que recebem pressão periodicamente e usando dispositivos que aliviem a pressão nos pontos mais afetados (NPIAP, 2020). Pacientes com risco aumentado para sangramentos gastrointestinais podem se beneficiar da administração de inibidores da bomba de prótons ou antagonistas do receptor H<sub>2</sub>; é considerado risco aumentado para sangramento gastrointestinal: ventilação mecânica  $\geq 48$ h, disfunção da coagulação, terapia de substituição renal, doença hepática e falência de órgãos (JIN et al., 2020).

A possível dificuldade respiratória por aumento das secreções respiratórias manifestada por dispneia, tosse, sibilos e estresse respiratório pode ser manejada com o uso de anticolinérgicos, como o brometo de ipatrópio (JIN et al., 2020). Medicamentos inaláveis, quando possível, devem ser administrados por meio de inaladores dosimetrados, para evitar o risco de aerossolização do SARS-CoV-2 com a nebulização; caso a nebulização seja imprescindível, todos os cuidados de controle de infecção devem ser redobrados (KIM; GANDHI, 2021).

A heparina pode ser utilizada em pacientes com disfunção de coagulação para reduzir o risco de tromboembolismo venoso (JIN et al., 2020); a Sociedade Americana de Hematologia e a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia recomendam profilaxia para tromboembolismo venoso em todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 (KREUZIGER et al., 2021; THACHIL et al., 2020). Pacientes que já utilizam estatinas e aspirina não precisam ter o medicamento descontinuado, a menos que haja risco de sangramento, no caso da aspirina; o papel desses medicamentos no tratamento da COVID-19 ainda não é claro, mas estudos

observacionais indicam que pode haver diminuição de mortalidade com seu uso (KIM; GANDHI, 2021).

Pacientes em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e de bloqueadores do receptor de angiotensina podem continuar o tratamento com esses medicamentos normalmente, ao contrário de algumas especulações que associavam o uso das classes com pior prognóstico da SRAG. O uso de imunossupressores foi associado a risco elevado de doença grave; a descontinuação ou não desses medicamentos deve ser analisada caso a caso (KIM; GANDHI, 2021).

O tratamento farmacológico específico para a SRAG depende da etiologia da condição e será discutido a seguir.

#### 2.1.7.4.1. Uso de antivirais

Antes do aparecimento da COVID-19, quando o panorama epidemiológico SRAG era prioritariamente relacionado ao vírus da influenza, o uso do antiviral Oseltamivir estava indicado em todos os pacientes com SRAG com início de sintomas até 48h e em pacientes com síndrome gripal portadores de fator de risco para agravamento, de acordo com avaliação médica. A dosagem recomendada para os casos de SRAG por influenza em adultos é de 75 mg duas vezes ao dia por cinco dias (BRASIL, 2010).

No organismo, o oseltamivir é hidrolisado em carboxilato de oseltamivir, composto capaz de inibir a neuraminidase do vírus influenza, enzima responsável por permitir que o vírus recém-formado saia da célula hospedeira para infectar outras (ZACHARY, 2020). Estudos mostraram que o antiviral está relacionado a menor tempo de sintomas (COOPER et al., 2003), diminuição das taxas de severidade da doença e de complicações associadas, menores índices de admissão hospitalar e do tempo de hospitalização (DOBSON et al., 2015) e diminuição da mortalidade associada à doença (MCGEER et al., 2007).

Pela falta de tratamento específico estabelecido e pela grande relevância clínico-epidemiológica da doença, estudos sobre possíveis medicamentos e seus desfechos são fundamentais. Antivirais estão sendo testados para o tratamento da COVID-19. Um deles foi a

combinação de liponavir-ritonavir, que não é recomendada, por não ter demonstrado benefício em vários ensaios (PAN et al., 2021; WU et al., 2020). O uso do antiviral favipiravir mostrou resultados contraditórios em estudos ao redor do mundo, indicando benefícios na Rússia (IVASHCHENKO et al., 2020) e na China (CAI et al., 2020), mas não eficaz no Irã (SOLAYMANI-DODARAN et al., 2021).

Recentemente, um novo análogo de nucleotídeos, o remdesivir, mostrou eficácia contra o SARS-CoV-2 *in vitro* (WANG et al., 2020b). Ensaios ainda são necessários para consolidar o uso clínico do medicamento, mas estudos mostraram redução do tempo de recuperação e da mortalidade (IDSA, 2020; NIH, 2020). A OMS, entretanto, não recomenda seu uso pela falta de evidências sobre o medicamento (ROCHWERG et al., 2020). O Reino Unido aprovou o uso do antiviral molnupiravir para o tratamento da COVID-19 leve a moderada. O medicamento é administrado por via oral e funciona como um potente análogo de nucleosídeos, inibindo a replicação do SARS-CoV-2. Nos ensaios clínicos, o molnupiravir foi capaz de reduzir em 50% o risco de morte e hospitalização (MERK, 2021).

#### 2.1.7.4.2. Uso de antimaláricos e de antiparasitários

Estudos recentes mostraram que os antimaláricos não são efetivos na profilaxia ou no manejo da COVID-19 e a OMS não recomenda seu uso (BOULWARE et al., 2020; LAMONTAGNE et al., 2021; MITJÀ et al., 2021; RAJASINGHAM et al., 2021). A ivermectina, um antiparasitário, também foi proposta para o tratamento da doença, mas os estudos mais recentes não indicam seu uso (KIM; GANDHI, 2021). Os ensaios com esse medicamento para o tratamento da COVID-19 surgiram pela constatação de atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2, mas as doses utilizadas nesses testes excedem significativamente as doses toleradas pelo corpo humano (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020).

#### 2.1.7.4.3. Uso de antimicrobianos

A antibioticoterapia com fármacos como azitromicina, vancomicina, levofloxacino, ceftriaxona e cefepime tem sido utilizada com certa frequência no manejo de pacientes com

COVID-19. Se não for descartada hipótese de infecção bacteriana associada, os pacientes podem se beneficiar do uso de antibióticos, mas deve-se ter cautela com a administração desses medicamentos, pelo risco de resistência antimicrobiana. Ainda são necessários estudos para esclarecer o papel dos antibióticos no tratamento dos pacientes com síndrome respiratória aguda grave de etiologia viral (JIN et al., 2020; KUJAWSKI et al., 2020; LIU et al., 2020; WANG et al., 2020d). O uso de antimicrobianos para tratamento de COVID-19 sem infecção bacteriana sobreposta não tem evidências clínicas suficientes (KIM; GANDHI, 2021). Um estudo prospectivo randomizado que analisou pacientes de 19 hospitais diferentes no Reino Unido indicou que o uso de azitromicina não teve influência na evolução de pacientes com COVID-19 leve a moderada (HINKS et al., 2021).

#### 2.1.7.4.4. Uso de glicocorticoides

Glicocorticoides naturais e sintéticos são utilizados na prática clínica para tratar uma gama de condições endócrinas e não endócrinas. Dentre elas, pode-se citar desordens inflamatórias, alérgicas e imunológicas (NIEMAN, 2021). A dexametasona é um corticoesteróide que diminui a inflamação ao reduzir a migração de neutrófilos e a produção de mediadores inflamatórios, ao reverter a permeabilidade dos capilares e ao suprimir a resposta imune. O medicamento pode ser usada no manejo da SRAG, embora não seja uma indicação de bula (LEXICOMP, 2021).

O uso de dexametasona é recomendado para pacientes em estado grave da COVID-19, principalmente para os que estão em suporte ventilatório ou suplementação de oxigênio, para diminuir a tempestade inflamatória causada pela doença. Indica-se a dose do medicamento de 6mg ao dia por 10 dias ou até a alta, o que ocorrer primeiro. Caso dexametasona não esteja disponível, pode-se utilizar hidrocortisona 150mg/dia, metilprednisolona 32mg/dia ou prednisona 40mg/dia, embora as evidências disponíveis para esses glicocorticoides sejam menores do que as da dexametasona (KIM; GANDHI, 2021; ROCHWERG et al., 2020).

Em um estudo randomizado realizado no Reino Unido, comparou-se a taxa de mortalidade em 28 dias entre 2104 pacientes que receberam dexametasona e 4321 pacientes que receberam apenas outros cuidados, todos eles com suspeita ou confirmação laboratorial de

COVID-19, sendo que a distribuição de comorbidades e necessidade de oxigênio teve uma distribuição semelhante entre os grupos. Os resultados mostraram que a redução global de mortalidade em 28 dias foi de 17% com o uso de dexametasona, número que foi de 36% em pacientes com ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e de 18% em pacientes com oxigenação não invasiva. Pacientes que não necessitaram que suporte ventilatório ou oxigênio suplementar não obtiveram benefício significativo com o uso do glicocorticoide (HORBY et al., 2021).

Algumas incertezas, entretanto, ainda permanecem quanto ao uso de glicocorticoides no manejo da SRAG, visto que outros ensaios menores não detectaram taxas tão elevadas de redução de mortalidade como as do estudo citado. Novos estudos devem ser realizados para que a administração dessa classe seja consolidada. Além disso, é importante que os pacientes em uso de glicocorticoides sejam monitorados para efeitos adversos, como hiperglicemia e risco aumentado para infecções (KIM; GANDHI, 2021).

#### 2.1.7.4.5. Uso do baricitinibe

Outro medicamento atualmente em análise para o tratamento específico das formas graves de COVID-19 é o baricitinibe, um inibidor da enzima janus quinase utilizado para o tratamento da artrite reumatoide. O medicamento possui efeito imunomodulatório e, possivelmente, age como antiviral, por interferir na entrada do vírus nas células. Sugere-se que o medicamento seja utilizado em pacientes que requerem oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva, independente do uso de glicocorticoides. O baricitinibe deve ser administrado a 4 mg diárias por 14 dias e a dose deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal (KIM; GANDHI, 2021).

Estudos recentes indicam que o uso do medicamento está associado à diminuição de mortalidade em pacientes graves. Um ensaio randomizado ainda não publicado que avaliou 1525 pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2 que não estavam em ventilação invasiva mostrou que a mortalidade do grupo tratado com baricitinibe foi de 8,1%, enquanto que no grupo placebo a taxa foi de 13,1%. No subgrupo de pacientes que necessitaram de alto fluxo de oxigênio ou de ventilação não invasiva, as taxas de mortalidade foram de 17,5% e de 29,4%

com baricitinibe e com placebo, respectivamente (MARCONI et al., 2021). Novos estudos devem ser realizados para confirmar a eficácia do medicamento.

#### 2.1.7.4.6. Uso de anticorpos monoclonais imunomoduladores

Uma das características dos pacientes com SRAG é a elevação de marcadores inflamatórios, como o D-dímero, a ferritina e as citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da interleucina IL-6. Bloquear essas vias inflamatórias pode, então, diminuir a progressão da doença (MEHTA et al., 2020). Uma alternativa para isso é o uso de anticorpos monoclonais inibidores dos receptores de IL-6, como o tocilizumabe e o sarilumabe, ou inibidores diretos da IL-6, como o siltuximabe (KIM; GANDHI, 2021).

Sugere-se administração de 8mg/kg em dose única de tocilizumabe para pacientes que requerem oxigênio de alto fluxo ou suporte respiratório mais intensivo admitidos em unidade de terapia intensiva entre 24 e 48 horas. Também é possível utilizar o medicamento, conforme análise do médico assistente, em pacientes que estão progredindo rapidamente para necessidade de oxigênio de alto fluxo e que tenham marcadores inflamatórios elevados. O anticorpo só deve ser utilizado em concomitância com glicocorticoides e não deve ser utilizado em pacientes que utilizaram baricitinibe (KIM; GANDHI, 2021).

Uma meta-análise que avaliou oito ensaios randomizados de pacientes hospitalizados com COVID-19 revelou que a mortalidade geral foi menor em pacientes que receberam tocilizumabe do que em pacientes do grupo placebo ou que receberam cuidados usuais (GHOSN et al., 2021). Um dos estudos (n=4116) mostrou redução da taxa de mortalidade em 28 dias de 35 para 31% com o uso de tocilizumabe (ABANI et al., 2021). Outro ensaio (n=803) mostrou taxas de mortalidade de 28, 22 e 36% com o uso de tocilizumabe (n=353), sarilumabe (n=42) e cuidados usuais, respectivamente (GORDON et al., 2021).

Outros estudos, entretanto, não mostraram benefício com o uso de tocilizumabe na redução da mortalidade e da progressão da COVID-19 (HERMINE et al., 2021; ROSAS et al., 2021; SALAMA et al., 2021; SALVARANI et al., 2021; STONE et al., 2020), o que sugere a necessidade de mais evidências científicas para a consolidação do medicamento na prática

clínica. Além dos anticorpos monoclonais que agem na via da interleucina IL-6, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais para neutralização do próprio SARS-CoV-2, mas os ensaios disponíveis até o momento não mostram benefício do uso desses anticorpos (LUNDGREN et al., 2021).

#### 2.1.7.4.7. Uso de plasma convalescente

Plasma convalescente é aquele doado por uma pessoa que se curou de uma infecção e possui anticorpos contra determinado patógeno. Idealmente, o plasma convalescente tem anticorpos com atividade biológica suficientes para imunizar passivamente o receptor (BLOCH, 2021). Pesquisa-se a eficácia do plasma convalescente de indivíduos que foram infectados com o SARS-CoV-2 e acredita-se que amostras com altos títulos de anticorpos possam ser imunizantes em estágios iniciais da doença (KIM; GANDHI, 2021).

O uso não é recomendado fora de ensaios clínicos, principalmente em pacientes graves, pela falta de evidência científica. Alguns estudos observacionais demonstraram bons resultados clínicos (PIECHOTTA et al., 2020; SALAZAR et al., 2020). No entanto, os ensaios randomizados não mostraram diminuição de mortalidade, da duração da internação ou do uso de ventilação mecânica quando o plasma convalescente foi utilizado em pacientes hospitalizados (JANIAUD et al., 2021).

### 2.1.8. Metodologia

#### 2.1.8.1. Tipo de estudo

Estudo quantitativo, observacional, transversal, descritivo e analítico.



#### 2.1.8.2. Local e período de realização

O estudo será realizado no período de abril a novembro/2021 na cidade de Passo Fundo - RS.

#### 2.1.8.3. População e amostragem

Este trabalho é um recorte da pesquisa com diferentes eixos de investigação intitulada “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”. A população do estudo é composta por todos os pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) residentes em Passo Fundo no período de 01 janeiro a 30 de junho de 2020.

#### 2.1.8.4. Variáveis e instrumentos de coleta de dados

O banco de dados gerado pelo projeto “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados” foi obtido do disponíveis no Sistema de Gestão Hospitalar do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS; para a captação dos pacientes pertencentes à população pretendida, utilizando o CID-10-U0.49 – Síndrome Respiratória Aguda Grave.

As variáveis coletadas pelo projeto maior podem ser visualizadas pela ficha do Anexo 1. Para este recorte, serão utilizadas as variáveis: tratamento prescrito a partir da internação, internação em UTI, intubação orotraqueal, suporte ventilatório, terapia renal substitutiva, desfecho do caso (alta/cura, óbito ou transferência para outro hospital) e classificação final do caso. Além disso, serão analisadas as variáveis sexo, idade e cor da pele para caracterização epidemiológica da amostra.

De modo a atingir o objetivo do trabalho, os medicamentos encontrados na variável “tratamento prescrito a partir da internação” serão divididos em classes farmacológicas.

#### 2.1.8.5. Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

Os dados obtidos foram duplamente digitados pela equipe de pesquisa do projeto “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”. A análise estatística das variáveis escolhidas será executada no programa de análises estatísticas PSPP, de distribuição livre, com IC95% por meio do teste qui quadrado, com o objetivo de demonstrar e mostrará a relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por síndrome respiratória aguda grave. Além disso, serão descritos pelo mesmo programa a distribuição absoluta e relativa de frequência das variáveis categóricas e a média, o desvio padrão e a amplitude das variáveis numéricas coletadas.

#### 2.1.8.6. Aspectos éticos

O protocolo do projeto “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, do qual o presente trabalho é recorte, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS sob o número de parecer 4.405.773, como mostra o Anexo 2, atendendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Apesar de serem mínimos, existem riscos para os participantes do estudo, que consistem basicamente na exposição de dados. Como forma de minimizar os riscos, não foram coletados dados de identificação do paciente. Pela natureza do estudo, não há benefício direto aos pacientes, mas, ao verificar a relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por SRAG, a pesquisa traz como benefício a geração de material científico útil na construção de estratégias para frear a morbimortalidade causada pela síndrome.

A relevância do trabalho se dá pelo fato de que os casos de SRAG tiveram aumento expressivo com a pandemia do Sars-Cov-2 e pela falta de um tratamento específico para essa síndrome. Pela natureza do estudo, os participantes não terão devolutiva direta dos resultados, mas toda a comunidade poderá ter acesso a eles, uma vez que o trabalho será publicado inteiramente no repositório digital da UFFS e, possivelmente, em revistas e eventos científicos no formato de artigo. Os materiais físicos e digitais gerados pela coleta serão mantidos em local seguro por um período de cinco anos e, posteriormente, serão destruídos.

#### 2.1.8.7. Recursos

Os itens necessários descritos no quadro abaixo serão custeados pela equipe pesquisadora.

Item	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Impressão	1000	0,15	150,00
Canetas	5	1,00	5,00
<b>Total</b>			155,00

#### 2.1.8.8. Cronograma

O estudo será realizado no período de abril a dezembro/2021 conforme cronograma que segue.

Atividade/Período	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Revisão de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Processamento e análise dos dados				x	x	x			
Redação e divulgação dos resultados							x	x	x

#### 2.1.8.9. Referências

ABANI, O. et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10285, p. 1637–1645, 1 maio 2021.

ALVES, D. A. N. DA S. et al. Prevalência de comorbidades na Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes acometidos por COVID-19 e outros agentes infecciosos. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e70791110286, 2020.

AN, A.-G. et al. Update on Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Humans. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 3, p. 261–273, 17 jan. 2008.

ANESI, G. **COVID-19: Respiratory care of the nonintubated critically ill adult (high**

**flow oxygen, noninvasive ventilation, and intubation**). Disponível em:

<[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-critically-ill-adult-high-flow-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation?search=tratamento+covid&topicRef=127429&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-critically-ill-adult-high-flow-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation?search=tratamento+covid&topicRef=127429&source=see_link)>.

BADEN, Lindsey R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 5, p. 403-416, 4 fev. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2035389>.

BAO, C. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American College of Radiology**, v. 17, n. 6, p. 701-709, 1 jun. 2020.

BLOCH, E. **COVID-19: Convalescent plasma and hyperimmune globulin**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-convalescent-plasma-and-hyperimmune-globulin?search=plasma+convalescente&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-convalescent-plasma-and-hyperimmune-globulin?search=plasma+convalescente&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>.

BOOTH, C. M. *et al.* Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients with SARS in the Greater Toronto Area. **Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 21, p. 2801-2809, 4 jun. 2003.

BOOTH, T. F. *et al.* Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. **Journal of Infectious Diseases**, v. 191, n. 9, p. 1472-1477, 1 maio 2005.

BOULWARE, D. R. *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 6, p. 517-525, 6 ago. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE – SRAG**. Brasília. Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. **DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19**. Brasília. Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico volume 50 n 38**. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-38-2-interativo.pdf>>. Acesso em: 15 jun. 2021.

CAI, Q. *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. **Engineering (Beijing, China)**, v. 6, n. 10, p. 1192-1198, 1 out. 2020.

CALIENDO, A. M. **COVID-19: Diagnosis**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid-19&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=6)>. Acesso em: 22 jun. 2021.

CATES, J. *et al.* Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza — Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 42, p. 1528-1534, 23 out. 2020.

CDC, Centro de Controle e Prevenção de Doenças. Preliminary Clinical Description of

Severe Acute Respiratory Syndrome. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 52, p. 255–256, 2003.

CDC, Centro de Controle e Prevenção de Doenças. **Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19)**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>>.

CDC, Centro de Controle e Prevenção de Doenças. **Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>>.

CEVIK, M. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. **Clinical Infectious Diseases**, 23 set. 2020.

CHEUNG, K. S. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 81–95, 1 jul. 2020.

CHOI, K. W. et al. Outcomes and Prognostic Factors in 267 Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. **Annals of Internal Medicine**, v. 139, n. 9, 4 nov. 2003.

COHEN, M. S. et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, 3 jun. 2021.

COHEN, P. A. et al. **The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic** Mayo Clinic Proceedings Elsevier Ltd, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451119/>>. Acesso em: 22 jun. 2021

COHEN, Y.; DOLIN, R. Influenza. In: **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19. ed. Nova York: McGraw Hill Book Company, 2015. p. 1209.

COLAVITA, F. et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 3, p. 242–243, 4 ago. 2020.

COOPER, N. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 326, n. 7401, p. 1235–1239, 7 jun. 2003.

COWLING, B. J. et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: A population-based study of laboratory-confirmed cases. **The Lancet**, v. 382, n. 9887, p. 129–137, 2013.

COX, N. J.; SUBBARAO, K. Influenza **The Lancet** Elsevier B.V., 9 out. 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10520648/>>. Acesso em: 21 jun. 2021

DAWOOD, S. et al. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 25, p. 2605–2615, 18 jun. 2009.

DAY, M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 368, p. m1168, 23 mar. 2020.

DEL VALLE, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature Medicine**, v. 26, n. 10, p. 1636–1643, 1 out. 2020.

DING, Y. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A report from China. **Journal of Pathology**, v. 200, n. 3, p. 282–289, 1 jul. 2003.

DOBSON, J. et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Lancet (London, England)**, v. 385, n. 9979, p. 1729–1737, 2 maio 2015.

DOLIN, R. **Influenza: Epidemiology, pathogenesis, and outcomes**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/influenza-epidemiology-pathogenesis-and-outcomes?search=influenza&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/influenza-epidemiology-pathogenesis-and-outcomes?search=influenza&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)>. Acesso em: 21 jun. 2021a.

DOLIN, R. **Seasonal influenza in adults: Transmission, clinical manifestations, and complications**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-adults-transmission-clinical-manifestations-and-complications?search=influenza&topicRef=7006&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-adults-transmission-clinical-manifestations-and-complications?search=influenza&topicRef=7006&source=see_link)>. Acesso em: 21 jun. 2021b.

DONNELLY, C. A. et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. **Lancet**, v. 361, n. 9371, p. 1761–1766, 24 maio 2003.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. **Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? The Lancet Respiratory Medicine** Lancet Publishing Group, , 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/S2213->>. Acesso em: 24 jun. 2021

GHOSN, L. et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 3, 18 mar. 2021.

GORDON, A. et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 16, p. 1491–1502, 22 abr. 2021.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020.

HAN, W. et al. **The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019** *Journal of Medical Virology* John Wiley and Sons Inc., , 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073161/>>. Acesso em: 24 jun. 2021

HAVERS, F. P. et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 12, p. 1776–1786, 1 dez. 2020.

HE, X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 5, p. 672–675, 1 maio 2020.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. **Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen** *Journal of Antibiotics* Springer Nature, , 1 set. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533071/>>. Acesso em: 22 jun. 2021

HERMINE, O. et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. **JAMA internal medicine**, v. 181, n. 1, p. 32–40, 1 jan. 2021.

- HINKS, T. S. C. et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 0, n. 0, 9 jul. 2021.
- HOLMES, Edward C. *et al.* The origins of SARS-CoV-2: a critical review. **Cell**, [S.L.], v. 184, n. 19, p. 4848-4856, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>.
- HOLSHUE, M. L. et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 929–936, 5 mar. 2020.
- HOPKINS, J. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)**. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- HORBY, P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 25 fev. 2021.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020.
- IDSIA, I. D. S. OF A. **Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19**. Disponível em: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
- ISON, G. Respiratory Viral Infections. **Decker Intellectual Properties INC**, 2015.
- IVASHCHENKO, A. et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 9 ago. 2020.
- JANIAUD, P. et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 325, n. 12, p. 1185–1195, 23 mar. 2021.
- JIN, Y. H. et al. **A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)** **Military Medical Research BioMed Central Ltd.**, , 6 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>. Acesso em: 24 jun. 2021
- KIM, A. Y.; GANDHI, R. T. **COVID-19: Management in hospitalized adults**. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=tratamento+covid&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3001451751](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=tratamento+covid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3001451751).
- KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145–147, 1 jul. 2020.
- KNOLL, Maria Deloria *et al.* Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. **The Lancet**, [S.L.], v. 397, n. 10269, p. 72-74, jan. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32623-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32623-4).
- KREUZIGER, L. et al. **COVID-19 and VTE/Anticoagulation**. Disponível em: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

KUJAWSKI, S. et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. **medRxiv**, 2020.

LAMONTAGNE, F. et al. **A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19** **The BMJ** BMJ Publishing Group, , 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649077/>>. Acesso em: 22 jun. 2021

LEUNG, G. M. et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: An analysis of all 1755 patients. **Annals of Internal Medicine**, v. 141, n. 9, p. 662–673, 2 nov. 2004.

LEUNG, Nancy H. L. *et al.* Transmissibility and transmission of respiratory viruses. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 528-545, 22 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-021-00535-6>.

LEVIN, A. T. et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications **European Journal of Epidemiology** Springer Science and Business Media B.V., , 1 dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289900/>>. Acesso em: 22 jun. 2021

LEXICOMP, I. **Dexamethasone (systemic): Drug information**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-systemic-drug-information?search=dexametasona&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~145&usage\\_type=panel&display\\_rank=1#F8015752](https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-systemic-drug-information?search=dexametasona&source=panel_search_result&selectedTitle=1~145&usage_type=panel&display_rank=1#F8015752)>.

LIANG, G. et al. Laboratory Diagnosis of Four Recent Sporadic Cases of. **October**, v. 10, n. 10, 2004.

LIAO, D. et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 9, p. e671–e678, 1 set. 2020.

LIOTTA, E. M. et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 11, p. 2221–2230, 1 nov. 2020.

LIU, F. et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 95, p. 183–191, 1 jun. 2020.

LUNDGREN, J. et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 10, p. 905–914, 11 mar. 2021.

MAHASE, Elisabeth *et al.* Covid-19: moderna applies for us and eu approval as vaccine trial reports 94.1% efficacy. **Bmj**, [S.L.], p. 4709-4079, 2 dez. 2020. **BMJ**. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4709>.

MARCONI, V. et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. **medRxiv**, v. 5, p. 327–345, 2021.

MCGEER, A. et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 45, n. 12, p. 1568–1575, 15 dez. 2007.

MCINTOSH, K. **COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate**.



Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid-19&source=search\\_result&selectedTitle=9~150&usage\\_type=default&display\\_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=7)>. Acesso em: 22 jun. 2021a.

MCINTOSH, K. **COVID-19: Clinical features**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 22 jun. 2021b.

MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, 28 mar. 2020.

MENG, L. et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. **Anesthesiology**, v. 132, n. 6, p. 1317–1332, 2020.

MERCK (Alemanha). **Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study**. 2021. Disponível em: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-a-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>. Acesso em: 21 nov. 2021.

MEYEROWITZ-KATZ, G.; MERONE, L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 101, p. 138–148, 1 dez. 2020.

MEYEROWITZ, E. A. et al. **Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors** *Annals of internal medicine* NLM (Medline), , 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941052/>>. Acesso em: 22 jun. 2021

MITJÀ, O. et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 417–427, 4 fev. 2021.

MONTO, A. S. et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 21, p. 3243–3247, 2000.

NICHOLLS, J. M. et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. **Lancet**, v. 361, n. 9371, p. 1773–1778, 24 maio 2003.

NIEMAN, L. **Pharmacologic use of glucocorticoids**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?search=glucocorticóides&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?search=glucocorticóides&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>.

NIH, National Institutes of Health. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines**. Disponível em: <<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>>.

NPIAP, National Pressure Injury Advisory Panel. **PRESSURE INJURY PREVENTION PIP Tips for Prone Positioning**, 2020. Disponível em: <[https://cdn.ymaws.com/npiap.com/resource/resmgr/press\\_releases/npiap\\_pip\\_tips\\_-\\_proning\\_202.pdf](https://cdn.ymaws.com/npiap.com/resource/resmgr/press_releases/npiap_pip_tips_-_proning_202.pdf)>

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Summary of probable SARS cases with onset of**

**illness from 1 November 2002 to 31 July 2003.** Disponível em:

<<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>>. Acesso em: 16 jun. 2021.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Case definitions for the 4 diseases requiring notification to WHO in all circumstances under the International Health Regulations (2005).

**Weekly epidemiological record**, n. 7, p. 49–56, 2009.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 18, p. 1708–1719, 6 maio 2010.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.** Disponível em:

<<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>>. Acesso em: 22 jun. 2021a.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-covid-19>>. Acesso em: 22 jun. 2021b.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Clinical management Living guidance COVID-19. **World Health Organization**, n. January, 2021.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 5, p. 655–662, maio 2021.

PAN, H. et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 6, p. 497–511, 11 fev. 2021.

PEIRIS, J. S. M. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. **Lancet**, v. 361, n. 9371, p. 1767–1772, 24 maio 2003a.

PEIRIS, J. S. M. et al. The Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 25, p. 2431–2441, 18 dez. 2003b.

PEKAR, Jonathan et al. **Evidence Against the Veracity of SARS-CoV-2 Genomes Intermediate between Lineages A and B.** Disponível em: <https://virological.org/t/evidence-against-the-veracity-of-sars-cov-2-genomes-intermediate-between-lineages-a-and-b/754>.

Acesso em: 21 nov. 2021.

PETRILLI, C. M. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. **The BMJ**, v. 369, 22 maio 2020.

PIECHOTTA, V. et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 7, n. 7, 10 jul. 2020.

RAJASINGHAM, R. et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 11, p. e835–e843, 1 jun. 2021.

RAVEENDRAN, A.V. *et al.* Long COVID: an overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 869-875, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.

REGENERON. **Phase 3 Prevention Trial Showed 81% Reduced Risk of Symptomatic SARS-CoV-2 Infections with Subcutaneous Administration of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab)**. Disponível em: <<https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-prevention-trial-showed-81-reduced-risk-symptomatic-sars/>>. Acesso em: 22 jun. 2021.

RESENDE, Paola Cristina *et al.* Whole-Genome Characterization of a Novel Human Influenza A(H1N2) Virus Variant, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 152-154, jan. 2017. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2301.161122>.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 26 maio 2020.

RILEY, S. *et al.* Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: Impact of public health interventions. **Science**, v. 300, n. 5627, p. 1961–1966, 20 jun. 2003.

ROCHWERG, B. *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 370, 4 set. 2020.

ROSAS, I. *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 16, p. 1503–1516, 22 abr. 2021.

SALAMA, C. *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 1, p. 20–30, 7 jan. 2021.

SALAZAR, E. *et al.* Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. **The American journal of pathology**, v. 190, n. 11, p. 2290–2303, 1 nov. 2020.

SALVARANI, C. *et al.* Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. **JAMA internal medicine**, v. 181, n. 1, p. 24–31, 1 jan. 2021.

SANTOS, K. S. *et al.* Immunodominant B cell epitope in SARS-CoV-2 RBD comprises a B.1.351 and P.1 mutation hotspot: implications for viral spread and antibody escape. **medRxiv**, p. 2021.03.11.21253399, 12 mar. 2021.

SBPT, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Infecções Respiratórias**. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/porta/publico-geral/doencas/infecoes-respiratorias/>>.

SCHOLZ, J. R. *et al.* **COVID-19, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme 2, and nicotine: What is the interrelation?** **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, , 1 out. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200653>>. Acesso em: 22 jun. 2021

SCHWARTZ, I. *et al.* Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. **Canadian Medical Association Open Access Journal**, v. 9, n. 2, p. E693–E702, 1 abr. 2021.

SHI, S. *et al.* Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with

COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 7, p. 802–810, 1 jul. 2020.

SINAN, Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Sinan Influenza**. Disponível em: <<https://portalsinan.saude.gov.br/sinan-influenza>>.

SOLAYMANI-DODARAN, S. et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. **International immunopharmacology**, v. 95, 1 jun. 2021.

SOIZA, Roy L et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. **Age And Ageing**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 279-283, 2 dez. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afaa274>.

STOKES, E. K. et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 24, p. 759–765, 19 jun. 2020.

STONE, J. et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 383, n. 24, p. 2333–2344, 10 dez. 2020.

TABATABAEIZADEH, Seyed-Amir *et al.* Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. **European Journal Of Medical Research**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-6, 2 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40001-020-00475-6>.

TELESSAÚDERS. **Quais são os diagnósticos diferenciais da COVID-19?** Disponível em: <[https://www.ufrgs.br/telessauders/posts\\_coronavirus/quais-sao-os-diagnosticos-diferenciais-da-covid-19/](https://www.ufrgs.br/telessauders/posts_coronavirus/quais-sao-os-diagnosticos-diferenciais-da-covid-19/)>.

THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, v. 18, n. 5, p. 1023–1026, 1 maio 2020.

TLRM, The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19 transmission—up in the air. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1159, 1 dez. 2020.

TSANG, K. W. et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1977–1985, 15 maio 2003.

VALLEJOS, J. et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **BMC Infectious Diseases** 2021 21:1, v. 21, n. 1, p. 1–11, 2 jul. 2021.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 17 mar. 2020a.

WANG, M. et al. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 12, p. 1860–1865, 2005.

WANG, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell research**, v. 30, n. 3, p. 269–271, 1 mar. 2020b.

WANG, W. et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens** **JAMA - Journal of the American Medical Association** American Medical Association, 12 maio 2020c. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159775/>>. Acesso em: 22 jun. 2021

- WANG, Z. et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. **BioScience Trends**, v. 14, n. 1, 2020d.
- WONG, K. T. et al. Severe acute respiratory syndrome: Radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. **Radiology**, v. 228, n. 2, p. 401–406, 1 ago. 2003.
- WOROBAY, Michael *et al.* Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan. **Science**, Washington, p. 1-5, 18 nov. 2021.
- WU, C. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934–943, 1 jul. 2020.
- WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. **Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, American Medical Association, , 7 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>>. Acesso em: 22 jun. 2021
- XIAO, S. et al. Role of fomites in SARS transmission during the largest hospital outbreak in Hong Kong. **PLoS ONE**, v. 12, n. 7, 1 jul. 2017.
- ZACHARY, K. **Pharmacology of antiviral drugs for influenza**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiviral-drugs-for-influenza?search=oseltamivir&source=search\\_result&selectedTitle=4~46&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H1](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiviral-drugs-for-influenza?search=oseltamivir&source=search_result&selectedTitle=4~46&usage_type=default&display_rank=3#H1)>.
- ZHAO, Z. et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. **Journal of Medical Microbiology**, v. 52, p. 715–720, 2003.
- ZHONG, N. S. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **Lancet**, v. 362, n. 9393, p. 1353–1358, 25 out. 2003.
- ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 28 mar. 2020.
- ZHOU, Hong *et al.* Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. **Cell**, [S.L.], v. 184, n. 17, p. 4380-4391, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.008>.
- ZUO, M. et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically Ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. **Chinese Medical Sciences Journal**, v. 35, n. 2, p. 105–109, 1 jun. 2020.

## 2.1.8.10. Anexos

**ANEXO 1 - FORMULÁRIO PARA A COLETA DE DADOS EM PRONTUÁRIO DO PROJETO “SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) EM PASSO FUNDO - RS: PREVALÊNCIA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS E FATORES ASSOCIADOS”**



Formulário para a coleta de dados em prontuário - Hospital de Clínicas (HC-PF)



**Título da pesquisa:** Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo – RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados.

BLOCO A – Dados de identificação e sociodemográficos		
1	ID do formulário	idform_ _ _ _
2	Número do atendimento	natend_ _ _ _ _
3	Nome do entrevistador	nentr_ _ _ _
4	Código do entrevistador	codentr_ _
5	Data da coleta	/ /
6	Data do atendimento no HC:	datend / /
7	Data da internação:	dinter / /
8	<b>Sexo</b> (1) feminino (2) masculino (9) não informado	sex_
9	<b>Escolaridade</b> (0) Sem escolaridade/ Analfabeto (1) Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) (2) Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) (3) Médio (1º ao 3º ano) (4) Superior (9) Não informado	esc_
10	<b>Ocupação</b> (anotar o que aparece no prontuário)	ocup_
11	<b>Gestante</b> (1) sim (2) não (9) não informado	gest_
11.a	Se sim, qual idade gestacional? ____ semanas.	idadgest_ _
12	<b>Puerpera</b> (1) sim (2) não (9) não informado	puerp_
13	Data de nascimento:	dnasc / /
14	Município de residência: (9) não informado	munic_
15	<b>Cor da pele</b> (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Indígena (5) Amarela (9) não informado	corpel_
16	<b>Estado civil</b> (1) Casado(a) (2) solteiro (a) (3) viuvo(a) (4) divorciado(a) (9) não informado	estciv_
BLOCO B - Características de saúde e hábitos de vida		
17	<b>Tabagista</b> (1) sim (2) não (3) ex-fumante (9) não informado	tabag_
18	<b>Etilista</b> (1) sim (2) não (3) ex-etilista (9) não informado	etilis_
19	<b>Presença de comorbidades</b> (1) sim (2) não (9) não informado <i>Se sim, identificar no prontuário e em exames laboratoriais</i>	prescomorb_
19.a	Asma (1) sim (2) não (9) não informado	asma_
19.b	Câncer (1) sim (2) não (9) não informado	cancer_
19.c	Diabetes (sem especificar tipo) (1) sim (2) não (9) não informado	diabe_
19.d	Diabetes mellitus tipo 1 (1) sim (2) não (9) não informado	diabe1_
19.e	Diabetes mellitus tipo 2 (1) sim (2) não (9) não informado	diabe2_
19.f	Doença autoimune (1) sim (2) não (9) não informado	dauto_
19.g	Doença cardiovascular (1) sim (2) não (9) não informado	dcardio_
19.h	Doença cardiovascular congênita (1) sim (2) não (9) não informado	dcardiocong_
19.i	Doença hematológica crônica (1) sim (2) não (9) não informado	dhemato_
19.j	Doença hepática crônica (1) sim (2) não (9) não informado	dhepatic_
19.l	Doença neurológica crônica (1) sim (2) não (9) não informado	dneuro_
19.m	Doença renal crônica (1) sim (2) não (9) não informado	drenal_
19.n	DPOC (1) sim (2) não (9) não informado	dpoc_
19.o	Hipertensão arterial sistêmica (1) sim (2) não (9) não informado	has_
19.p	Imunodeficiência/imunodepressão (1) sim (2) não (9) não informado	imuno_
	Obesidade (1) sim (2) não (9) não informado	

19.q	Síndrome de Down (1) sim (2) não (9) não informado	obes_
19.r	Outra pneumopatia crônica (1) sim (2) não (9) não informado	down_
19.s	Outra, se sim, qual? _____	outrapneu_
19.t		outra_
20	<b>Uso de medicamentos contínuos</b> ( <i>identificar no prontuário</i> ) (1) sim (2) não (9) não informado	usomed_
20.a	Se sim, quantos? ( <i>tem que contar com base no que aparece no prontuário</i> )	nmed_
	Se sim, quais? ( <i>anotar o nome/princípio ativo de todos os medicamentos</i> )	
20.b	Medicamento 1: _____	medc1_
20.c	Medicamento 2: _____	medc2_
20.d	Medicamento 3: _____	medc3_
20.e	Medicamento 4: _____	medc4_
20.f	Medicamento 5: _____	medc5_
20.g	Medicamento 6: _____	medc6_
21	Peso __, __ kg (9) não informado	pes_
22	Altura __ cm (9) não informado	alt_
	<i>Observação: Criança/adolescente: Peso e altura na primeira página da evolução, e em outros prontuários na prescrição da nutrição. Adulto/Idoso: observar se consta a evolução do EMTN (equipe multiprofissional de terapia nutricional).</i>	
<b>BLOCO C – Sinais e sintomas relatados no momento do atendimento no HC</b>		
23	<b>Cansaço/dor no corpo</b> 1) Sim (2) não (9) não informado	cans_
24	<b>Coriza</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	coriz_
25	<b>Desconforto respiratório</b> 1) Sim (2) não (9) não informado	desconf_
26	<b>Diarréia</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	diarr_
26.a	Número de evacuações/dia __n/dia (9) não informado	nevac_
27	<b>Dispneia</b> 1) Sim (2) não (9) não informado	disp_
28	<b>Dor de garganta</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	garg_
29	<b>Febre</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	feb_
30	<b>Perda de olfato e paladar</b> 1) Sim (2) não (9) não informado	perdolf_
31	<b>Sangramento</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	sangr_
31.a	Se sim, local do sangramento	local_
32	<b>Sonolência</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	son_
33	<b>Tosse</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	toss_
34	<b>Vômitos</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	vom_
35	<b>Dor torácica</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	dortor_
36	<b>Mal-estar geral</b> (1) Sim (2) não (9) não informado	malest_
37	Outros sintomas	outro_
<b>BLOCO D - Exame clínico disponível no momento do primeiro atendimento no HC</b>		
38	Temperatura __, __ (°C) (9) não informado	temp_
39	Frequência cardíaca FC __ bpm. (9) não informado	fc_

40	FR ___ irm (9) não informado	fr ___
41	Pressão arterial sistólica - PAS (9) não informado	pas ___
42	Pressão arterial diastólica - PAD (9) não informado	pad ___
43	Saturação O2 ___ (9) não informado	sat ___
44	Hipoatividade <i>Descrever conforme consta no prontuário</i>	hipo_
45	Estado geral <i>Descrever conforme consta no prontuário</i>	estgeral_
46	Estado de consciência <i>Descrever conforme consta no prontuário</i>	estconsc_
47	Gânglios linfáticos (1) normal (2) alterado/hipertrofia (9) não informado	gang_
47.a	Se gânglios alterados, descrever alteração Alteração: _____	altera_
<b>** Garganta</b>		
48	Petéquias no palato (1) Sim (2) não (9) não informado	pet_
49	Úlceras (1) Sim (2) não (9) não informado	ulc_
50	Placas (1) Sim (2) não (9) não informado	plac_
51	Otoscopia/ sinais de OMA (1) Sim (2) não (9) não informado	oton_
<b>** Aparelho respiratório</b>		
52	Tiragem (1) Sim (2) não (9) não informado	tirag_
53	Uso de musculatura acessória (1) Sim (2) não (9) não informado	usomusc_
54	BAN (batimento de asa do nariz) (1) Sim (2) não (9) não informado	ban_
55	Gemência (1) Sim (2) não (9) não informado	gem_
56	Ausculta (1) normal (2) alterada (9) não informado	ausc_
56.a	Se alterada, descrever _____	auscalter_
<b>** Impressão diagnóstica</b>		
57	Infecção de vias aéreas / síndrome gripal (1) sim (2) não (9) não informado	infecaer_
57.a	Se sim, qual tipo? _____	tipoinfecaer_
58	OMA (otite média aguda) (1) sim (2) não (9) não informado	oma_
59	Sinusite (1) sim (2) não (9) não informado	sinus_
60	Pneumonia/Broncopneumonia (BCP) (1) sim (2) não (9) não informado	pneum_
61	Tuberculose pulmonar  (1) sim (2) não (9) não informado	tb_
62	Bronquiolite (1) sim (2) não (9) não informado	bronq_
63	Outro diagnóstico (1) sim (2) não (9) não informado	outrodiag_
63.a	Se sim, qual diagnóstico _____	diagnos_
64	<b>Raio-X de tórax</b> (ver se está disponível, caso não esteja entrar em contato com a coordenação do estudo)  (1) sim (2) não (9) não informado	raiox_





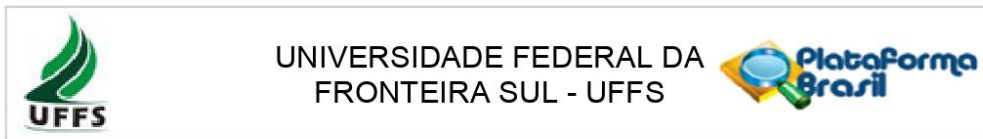
64.a	<b>Se sim, resultado raio-x de tórax:</b> (1) normal (2) infiltrado intersticial (3) consolidação (4) misto (5) DPOC/padrão enfizematoso (6) Outro _____ (9) não informado	resultraio_
64.b	Resultado laudo Raio-x ( <i>observar nos laudos, nos resultados exames</i> )	laudoraio_
65	<b>Tomografia</b> (1) sim (2) não (9) não informado	tomo_
65.a	Resultado da tomografia ( <i>observar nos laudos, nos resultados exames e ver se conseguimos padronizar em opções fechadas de resposta</i> )  % de acometimento  <i>Infiltrado em vidro fosco</i>	resulttomo_
66	<b>Resultados de exames laboratoriais</b> (1) sim (2) não (9) não informado ( <i>pergunta filtro</i> ) ( <i>identificar nos prontuários os exames mais solicitados – utilizar como referência o primeiro exame realizado e anotar o valor</i> ) – nos que se aplica anotar em % e em mm <sup>3</sup> (mm <sup>3</sup> é igual à uL)	resultlab_
66.a	Hemotócrito (HT ou HCT) (%) _____	hemat%_
66.b	Hemoglobina (Hb) _____ g/dL	hemoglob_
66.c	Hemáceas	hemaceas_
66.d	Leucócitos	leuco_
66.e	Neutrófilos % _____ mm <sup>3</sup> _____	neutrofilos%_
66.f	Basófilos % _____ mm <sup>3</sup> _____	neutrofilos_ basofilos%
66.g	Linfócitos % _____ mm <sup>3</sup> _____	basofilos_ linfocitos%_
66.h	Eosinófilos % _____ mm <sup>3</sup> _____	linfocitos_ eosinofilos%
66.i	Monócitos % _____ mm <sup>3</sup> _____	eosinofilos_ monocitos%
66.j	Plasmócitos % _____ mm <sup>3</sup> _____	monocitos_ plasmo%_
66.l	Plaquetas	plasmo_ plaquetas_
66.m	Creatinina _____ mg/dL ou mmol/L ( <i>observar a unidade que consta nos prontuários para padronizarmos</i> )	creatinina_
66.n	Ureia _____ mg/dL ou mmol/L	ureia_
	<b>Informações laboratoriais – Marcadores inflamatórios</b>	
66. o	Proteína C-reativa _____ mg/dL	proteinac_
66. p	velocidade de hemossedimentação (VHS) _____ mm <sup>3</sup>	vhs_
66. q	Dímero-D _____	dimerod_
<b>BLOCO E - Internação hospitalar</b>		
67	<b>Internação hospitalar</b> ( <i>observar se tem o andar da internação, posto de enfermagem ou outra informação nesse sentido</i> )  (1) enfermaria/leito clínico (2) UTI (3) UTI COVID-19 (4) Emergência	localinter_
67.a	Se internação em UTI, quantos dias ____ ( <i>manter no piloto e remover posteriormente</i> )	diasuti_

67.b	Data de entrada na UTI	daentuti / /
67.c	Data de saída da UTI	dsaiduti / /
67.d	Intubação orotraqueal (IOT) (1) sim (2) não (9) não informado	intub_
68	Uso de suporte ventilatório (1) sim (2) não (9) não informado	suport_
69	Uso de terapia renal substitutiva (TRS) (1) sim (2) não (9) não informado	usotrs_
69.a	Se sim, número de dias ____	ntrs_
69.b	Se sim, recuperou função renal? (1) sim (2) não (9) não informado	recfrenal_
	<b>Tratamento prescrito a partir da internação</b> (considerar medicamentos prescritos somente na data da internação e na data prévia a alta/óbito)	
70	Descreva tratamento no prontuário (pergunta filtro) (1) sim (2) não (9) não informado (anotar o nome/princípio ativo de todos os medicamentos)	trat_
70.a	Medicamento 1: _____	medinter1_
70.b	Medicamento 2: _____	medinter2_
70.c	Medicamento 3: _____	medinter3_
70.d	Medicamento 4: _____	medinter4_
70.e	Medicamento 5: _____	medinter5_
70.f	Medicamento 6: _____	medinter6_
70.g	Medicamento 7: _____	medinter7_
70.h	Medicamento 8: _____	medinter8_
70.i	Medicamento 9: _____	medinter9_
70.j	Medicamento 10: _____	medinter10_
71	Coleta de material (identificar se é mencionado o tipo de material coletado e o destino (cultura)) (1) sim (2) não (9) não informado	coleta_
71.a	<b>Tipo de material</b> (1) secreção naso-orofaríngea (2) lavado bronco-alveolar (3) sangue (4) Outro, qual _____	tipocoleta_  outrocoleta_
72	<b>Foi realizado o teste RT-PCR?</b> (1) sim (2) não (9) não informado	testepcr_
73	Resultado RT - PCR – detecção da espécie viral (1) positivo (2) negativo (3) não realizado (9) não informado	resultpcr_
	<b>Resultado RT - PCR – detecção da espécie viral</b>	
73.a	SARS-CoV-2 (1) sim (2) não (9) não informado	sarscov2_ influa_
73.b	Influenza A (1) sim (2) não (9) não informado	influb_ sincicial_
73.c	Influenza B (1) sim (2) não (9) não informado	outro_
73.d	Vírus Sincicial Respiratório (1) sim (2) não (9) não informado	
73.e	Outro, qual? _____	
74	<b>Foi realizado o exame sorológico do paciente?</b> (1) sim (2) não (9) não informado	exasoro_
74.a	<b>Resultado Sorológico</b> <b>Anticorpo</b> (1) IgG e IGM negativo/não reagente (2) IgG positivo e IgM negativo (3) IgG negativo e IgM positivo (4) IgG e IGM positivos (9) não informado	resultsoro_
74.b	<b>Antígeno SARS-Cov-2:</b> (1) positivo (2) negativo (3) não realizado (9) não informado	antigeno_
75.	<b>Foi realizado cultura no paciente?</b> (1) sim (2) não (9) não informado	cult_

75.a.	<b>Se sim, resultado cultura</b> (anotar patógeno de acordo com o que aparece no prontuário) (1) negativo (2) positivo  Se positivo, informar resultado _____	resultcult_  resultposit_
76	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? (1) sim (2) não (9) não informado	infechosp_
77	É caso proveniente de surto de síndrome gripal que evoluiu para SRAG? (1) sim (2) não (9) não informado	sgsrag_
78	<b>Desfecho do caso</b> (1) óbito (2) cura/alta (3) transferido para outro hospital (9) não informado	caso_
78.a	Se o paciente foi transferido para outra Unidade hospitalar verificar se foi UTI ou Enfermaria: (1) UTI (2) Enfermaria/leito clínico (9) não informado	localtransf_
79	Data da transferência:	dattransf / /
80	Data do óbito/cura:	data / /
81	Total dias de internação:	totdias_
82	<b>Classificação final do caso</b>  (1) SRAG por influenza (2) SRAG por outro vírus respiratório (3) SRAG por outro agente (4) SRAG não especificado (5) COVID-19 (6) Asma por SRAG (7) Outro Qual? _____	class_  outroclass_

## ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO PROJETO “SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) EM PASSO FUNDO - RS: PREVALÊNCIA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS E FATORES ASSOCIADOS” NO CEP

	UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS					
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>						
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>						
<b>Título da Pesquisa:</b> Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados						
<b>Pesquisador:</b> SHANA GINAR DA SILVA						
<b>Área Temática:</b>						
<b>Versão:</b> 2						
<b>CAAE:</b> 38638720.9.0000.5564						
<b>Instituição Proponente:</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS						
<b>Patrocinador Principal:</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS						
<b>DADOS DO PARECER</b>						
<b>Número do Parecer:</b> 4.405.773						
<b>Apresentação do Projeto:</b>						
<b>TRANSCRIÇÃO – RESUMO:</b>						
<p>"A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma afecção síndrome resultante de complicações pulmonares sendo caracterizada por febre alta, tosse e dispnéia, acompanhada ou não de aumento da frequência respiratória, hipotensão, cianose, desidratação e inapetência. No decorrer de 2020, está sendo observado no Brasil um aumento de cerca de dez vezes na média histórica de hospitalizações por SRAG, depois da notificação do primeiro caso de COVID-19 (causada pelo novocoronavírus, SARS-CoV-2) no final de fevereiro. Com a rápida distribuição geográfica observada até o momento, a COVID-19 representa uma grande ameaça à saúde global. Como a gravidade da doença está intimamente relacionada ao prognóstico, são necessárias estratégias para a detecção precoce de pacientes de alto risco. Frente a esse contexto, o presente projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar a prevalência de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), assim como detectar os vírus respiratórios e fatores associados à ocorrência da doença. Trata-se de um estudo de natureza quantitativa, observacional, transversal, descritivo e analítico. O estudo será realizado de outubro de 2020 a julho de 2022. Para atender aos objetivos do estudo, estão previstas três formas de coleta de dados, sendo duas de fonte secundária e uma de fonte primária. A coleta de dados secundários visa a busca de informações nos prontuários disponíveis no Sistema de Gestão Hospitalar do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS, de todos os casos de SRAG hospitalizados no período de 01 janeiro a 30 de junho de 2020. A coleta nos</p>						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><b>Endereço:</b> Rodovia SC 494 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar</td> </tr> <tr> <td><b>Bairro:</b> Área Rural <b>CEP:</b> 89 815-899</td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> SC <b>Município:</b> CHAPECÓ</td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (49)2049-3745 <b>E-mail:</b> cop.uffs@uffs.edu.br</td> </tr> </table>			<b>Endereço:</b> Rodovia SC 494 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar	<b>Bairro:</b> Área Rural <b>CEP:</b> 89 815-899	<b>UF:</b> SC <b>Município:</b> CHAPECÓ	<b>Telefone:</b> (49)2049-3745 <b>E-mail:</b> cop.uffs@uffs.edu.br
<b>Endereço:</b> Rodovia SC 494 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar						
<b>Bairro:</b> Área Rural <b>CEP:</b> 89 815-899						
<b>UF:</b> SC <b>Município:</b> CHAPECÓ						
<b>Telefone:</b> (49)2049-3745 <b>E-mail:</b> cop.uffs@uffs.edu.br						



Continuação do Parecer: 4.405.773

Outros	ApendiceA.pdf	14:03:51	SILVA	Aceito
Outros	AnexoB.pdf	25/09/2020 14:02:41	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	AnexoA.pdf	25/09/2020 14:02:26	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceG.pdf	25/09/2020 14:01:21	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceF.pdf	25/09/2020 14:00:20	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceE.pdf	25/09/2020 13:59:59	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	ApendiceD_TCUDA.pdf	25/09/2020 13:59:38	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceC.pdf	25/09/2020 13:56:59	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Declaração de concordância	Termo_HC_SMS.pdf	25/09/2020 13:53:31	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Declaração do Patrocinador	resultado_edital270uffs.pdf	25/09/2020 13:49:33	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	25/09/2020 13:46:46	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	25/09/2020 13:46:29	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisa_SRAG_final.pdf	25/09/2020 13:45:57	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_cep_SRAG_final.pdf	25/09/2020 13:44:51	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito

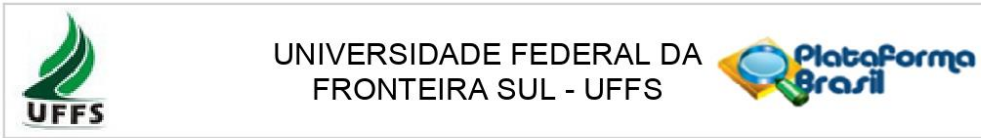
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECÓ  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

CHAPECO, 18 de Novembro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Fabiane de Andrade Leite**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECO  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

## 2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

Esta pesquisa tinha o objetivo de avaliar a relação entre o uso de medicamentos e o desfecho de pacientes internados por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul de 01 janeiro a 30 de junho de 2020. Para isso, foi utilizado o banco de dados gerado pelo projeto de pesquisa “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS sob o número de parecer 4.405.773, atendendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sob responsabilidade da Prof<sup>a</sup>. Dra. Shana Ginar da Silva.

Ao tratar o banco de dados, a equipe do projeto percebeu que as causas da SRAG na amostra eram bastante heterogêneas. Ao contrário do esperado, a grande maioria dos casos não foi atribuída ao SARS-CoV-2. Isso aconteceu porque foi criado no hospital um CID à parte para os casos de COVID-19, que não estava incluso nos CIDs abrangidos pela pesquisa. A diversidade da etiologia da SRAG nos pacientes implica um tratamento diferente para cada caso; por esse motivo, estabelecer uma relação entre a prescrição de medicamentos e o desfecho dos pacientes levaria a possíveis conclusões errôneas, visto que cada etiologia da patologia requer uma terapêutica própria. Assim, optou-se por realizar um artigo com foco descritivo, expondo as classes medicamentosas mais prescritas, o número de medicamentos prescritos para cada paciente, a ocorrência de agravos (como a intubação orotraqueal) e o desfecho.

A lista de medicamentos prescritos a partir da internação foi obtida no dia 10 de agosto de 2021. A partir disso, os fármacos foram categorizados em 60 classes terapêuticas, conforme literatura. Cada classe de medicamento recebeu um código que foi usado para análise dos dados. As classes encontradas e seus respectivos códigos podem ser visualizadas no apêndice A. O banco de dados foi analisado por meio do programa gratuito PSPP, através do qual a distribuição absoluta e relativa de frequência das variáveis categóricas e a média, o desvio padrão e a amplitude das variáveis numéricas coletadas. Também foi utilizado o teste do Qui-quadrado para verificar a distribuição do desfecho em relação ao tratamento prescrito. Após a análise, foi elaborado um artigo científico contemplando os resultados nos moldes do Jornal Brasileiro de Doenças Infecciosas (Anexo 1).

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO

#### **MEDICAMENTOS PRESCRITOS, AGRAVOS E DESFECHO DE PACIENTES INTERNADOS POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL**

Sara Julia Zorzi de Brum<sup>a</sup>

Caroline Rizzi<sup>a</sup>

Julio César Stobbe<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

\* Autor correspondente em: Rua Eduardo de Brito, 1639, apto 1002, Passo Fundo, RS, CEP 99010-10, Brasil

Endereço de e-mail: sara.brum@estudante.uffs.edu.br

#### **RESUMO**

Este trabalho tem o objetivo de descrever o perfil dos medicamentos prescritos, agravos e desfechos de pacientes internados por síndrome respiratória aguda grave em um hospital terciário. Realizou-se, por meio de coleta de dados em prontuário eletrônico, um estudo transversal no período de agosto/2020 a setembro/2021 na cidade de Passo Fundo - RS. Foram analisadas as variáveis: tratamento prescrito a partir da internação, internação em UTI, intubação orotraqueal, suporte ventilatório, terapia renal substitutiva, desfecho do caso e classificação final do caso, além das variáveis sociodemográficas para caracterização da amostra. A análise estatística mostrou a distribuição absoluta e relativa de frequência das variáveis categóricas e a média das variáveis numéricas, além da aplicação do teste de Qui-quadrado para verificar a distribuição do desfecho em relação ao tratamento prescrito. Foram incluídos 193 pacientes, dos quais 79,1% possuíam pelo menos um tipo de comorbidade e 69,1% faziam uso de medicação contínua. A média do número de medicamentos prescritos foi de 7,9 (n=191; DP=12,5) e a média do total de dias de internação foi de 11,9 (n=188; DP=12,9). Cura foi vista em 146 pacientes e óbito em 40 (n=186), gerando mortalidade de 21,5%. Foram prescritos 1503 medicamentos, distribuídos em 60 classes. O uso de antimicrobianos foi observado em 82,4% dos pacientes, enquanto que 45,6% utilizaram anticoagulantes, 28,5%

receberam corticoesteroides e 68,4% fizeram uso de anti-inflamatórios não esteroidais. A SRAG é complexa e exige monitoramento frequente. A morbimortalidade é alta e a incidência tem aumentado significativamente em razão da pandemia da COVID-19. Apesar de a maioria dos pacientes ser polimedicada, existem apenas três fármacos antivirais aprovados para terapia; desta maneira o desenvolvimento de novos fármacos antivirais é imprescindível.

**Palavras-Chave:** Síndrome Respiratória Aguda Grave. Uso de medicamentos. Prognóstico.

## INTRODUÇÃO

Muitos patógenos podem se instalar no trato respiratório causando síndromes com diferentes gravidades, desde resfriados leves a pneumonias fulminantes. As infecções respiratórias são a terceira causa de morte em adultos e são responsáveis por aumento da morbidade e da hospitalização em todo mundo, o que mostra a importância do estudo continuado sobre o tema, para que estratégias de prevenção, contenção e tratamento sejam traçadas<sup>1,2</sup>.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma afecção sindrômica gerada por complicações pulmonares. É caracterizada pela presença de dispneia ou dos sinais de gravidade: saturação de SpO<sub>2</sub> < 95% em ar ambiente, desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade, piora nas condições clínicas da doença de base, hipotensão e quadro de insuficiência respiratória aguda. Por se relacionar a síndromes gripais, cursa com febre de início súbito acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas: mialgia, artralgia e cefaleia<sup>3</sup>. Os principais agentes relacionados à SRAG são vírus respiratórios, como o coronavírus, os vírus Influenza A e B, o vírus sincicial respiratório e o adenovírus, entre outros.

A escassez de tratamento específico para a síndrome mostra a relevância de pesquisas que relacionem a terapia empregada nos pacientes e seu desfecho. Recomenda-se que todos os pacientes com sintomas compatíveis com SRAG sejam internados para que recebam avaliação e cuidados minuciosos<sup>4,5</sup>. Aproximadamente 15% dos pacientes sintomáticos desenvolvem doença severa que exige suplementação de oxigênio e 5% evoluem com doença crítica, com complicações como falência respiratória, síndrome da angústia respiratória do adulto,



sepsis/choque séptico, tromboembolismo e falência múltipla de órgãos, frequentemente lesão renal aguda e lesão cardíaca<sup>6</sup>.

O tratamento sintomático visa controlar a febre, a tosse, a náusea e a dor. Para isso, podem ser empregados antipiréticos, antitussígenos/expectorantes, antieméticos e analgésicos, conforme a indicação clínica<sup>11,12</sup>. Pacientes com risco aumentado para sangramentos gastrointestinais podem se beneficiar da administração de inibidores da bomba de prótons ou antagonistas do receptor H<sub>2</sub>. A dificuldade respiratória por aumento das secreções respiratórias manifestada por dispneia, tosse, sibilos e estresse respiratório pode ser manejada com o uso de broncodilatadores, como o brometo de ipratrópio<sup>8</sup>.

A heparina pode ser utilizada em pacientes com disfunção de coagulação para reduzir o risco de tromboembolismo venoso<sup>8</sup>. Pacientes que já utilizam estatinas e aspirina não precisam ter o medicamento descontinuado, a menos que haja risco de sangramento, no caso da aspirina; o papel desses medicamentos no tratamento da COVID-19 ainda não é claro, mas estudos observacionais indicam que pode haver diminuição de mortalidade com seu uso<sup>13</sup>.

Dependendo da etiologia da síndrome, pode-se lançar mão de tratamentos mais direcionados. Para casos relacionados ao vírus da Influenza, está indicado o uso do antiviral oseltamivir em todos os pacientes com início de sintomas até 48h, de acordo com avaliação médica<sup>4</sup>. Desde o aparecimento do SARS-CoV-2, diversos estudos estão sendo desenvolvidos para avaliar a eficácia de diferentes tipos de medicamento contra a COVID-19, mas, até o momento, apenas um antiviral, o molnupiravir, se mostrou efetivo como alternativa terapêutica específica, tendo seu uso autorizado pela OMS recentemente para a doença<sup>5,14</sup>. Pela única opção de tratamento específico estabelecido para a Covid-19 e pela grande relevância clínico-epidemiológica da doença, o desenvolvimento de novos fármacos e estudos empregando medicamentos já disponíveis e seus desfechos são fundamentais.

Se não for descartada hipótese de infecção bacteriana associada, os pacientes podem se beneficiar do uso de antibióticos, mas deve-se ter cautela com a administração desses medicamentos, pelo risco de resistência antimicrobiana. Ainda são necessários estudos para esclarecer o papel dos antibióticos no tratamento dos pacientes com SRAG de etiologia viral<sup>8,15,16,17</sup>.

O uso de glicocorticoides é recomendado para pacientes com SRAG, principalmente para os que estão em suporte ventilatório ou suplementação de oxigênio<sup>18</sup>. O papel da classe na redução da taxa de mortalidade de pacientes internados por SRAG ainda é incerto, pois há divergência na literatura. Novos estudos devem ser realizados para que a administração dessa classe seja consolidada<sup>14</sup>.

Levando em consideração a gravidade da SRAG e o aumento de casos nos últimos dois anos, este trabalho objetiva descrever o uso de medicamentos, os agravos e o desfecho de pacientes internados por SRAG em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul. Embora recentemente um novo antiviral tenha sido desenvolvido para o tratamento específico, as terapias medicamentosas de suporte precisam ser descritas, pois seu uso adequado contribui para o entendimento da fisiopatologia da doença, o que auxilia o direcionamento de novas pesquisas na área e o consequente estabelecimento de um manejo adequado para a SRAG.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Este trabalho é um recorte da pesquisa com diferentes eixos de investigação intitulada “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS sob o número de parecer 4.405.773, atendendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, transversal e descritivo, realizado no período de abril a novembro/2021 na cidade de Passo Fundo - RS.

O banco de dados gerado pelo projeto “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, duplamente digitado, foi obtido com base nas informações disponíveis no Sistema de Gestão Hospitalar do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS. Para a captação dos pacientes pertencentes à população pretendida, utilizou-se o CID-10-U0.49 – Síndrome Respiratória Aguda Grave, de modo que o estudo pudesse integrar todos os pacientes hospitalizados com SRAG no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) residentes em Passo Fundo no período de 01 janeiro a 30 de junho de 2020.

Para este recorte, foram analisadas as variáveis sexo, idade, cor da pele, escolaridade e estado civil para caracterização epidemiológica da amostra. Para analisar o perfil de saúde dos pacientes, analisou-se as variáveis tabagismo, etilismo, presença de comorbidades e uso de medicações contínuas. Além disso, foram utilizadas as variáveis: local de internação, intubação orotraqueal, suporte ventilatório, terapia renal substitutiva, tratamento prescrito a partir da internação, desfecho do caso (alta/cura, óbito ou transferência para outro hospital) e classificação final do caso.

De modo a atingir o objetivo do trabalho, os medicamentos encontrados na variável “tratamento prescrito a partir da internação” foram divididos em classes farmacológicas; as

respostas dessa variável que estavam ilegíveis ou que não eram classificadas como medicamentos foram excluídas.

A análise estatística das variáveis escolhidas foi executada no programa de análises estatísticas PSPP, de distribuição livre, e mostrou as características do uso de medicamentos, agravos e desfecho de pacientes internados por SRAG no hospital estudado. Foram descritos pelo programa a distribuição absoluta e relativa de frequência das variáveis categóricas e a média, o desvio padrão e a amplitude das variáveis numéricas coletadas. Também foi utilizado o teste do Qui-quadrado para verificar a distribuição do desfecho em relação ao tratamento prescrito.

## RESULTADOS

O estudo incluiu 193 pacientes, caracterizados sociodemograficamente pela Tabela 1. Dentre eles, 51,8% eram do sexo masculino, 56% tinham mais de 60 anos, 90,7% eram brancos (conforme constava no prontuário), 50,8% eram solteiros, 60,1% tinham entre um e nove anos de escolaridade e 59,1% tinham ocupação ativa. A Tabela 1 mostra, ainda, a presença de hábitos de vida não saudáveis (o tabagismo e o etilismo), de comorbidades (como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, cardiopatia, entre outras) e o uso e a quantidade de medicações contínuas. Pode-se perceber que 28,2% dos pacientes eram tabagistas e 9,7% eram etilistas. Do total, 79,1% possuíam pelo menos um tipo de comorbidade e 69,1% faziam uso de alguma medicação contínua, sendo que a maioria desses (59,7%) usava de uma a quatro dessas medicações.

**Tabela 1.** Caracterização sociodemográfica, hábitos de vida, comorbidades e uso de medicações contínuas em pacientes internados por SRAG no primeiro semestre de 2020 em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul. (n=193).

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sexo		
Masculino	100	51,8
Feminino	93	48,2
Idade (n=190)		
<18	38	20,0
18-44	21	11,1
45-60	23	12,1
60+	108	56,8
Cor da pele		
Branca	175	90,7

Preta	4	2,1
Parda	10	5,2
Não informado	4	2,1
Estado civil (n=191)		
Casado	64	33,5
Solteiro	97	50,8
Viúvo	20	10,5
Divorciado	9	4,7
Não informado	1	0,5
Escolaridade em anos (n=143)		
Sem escolaridade	25	17,5
1-9	86	60,1
10+	32	22,4
Ocupação (n=104)		
Ativa	54	51,9
Não ativa	50	48,1
Tabagismo (n=142)		
Sim	40	28,2
Não	102	71,8
Etilismo (n=103)		
Sim	10	9,7
Não	93	90,3
Presença de comorbidades (n=177)		
Sim	140	79,1
Não	37	20,9
Uso de medicamentos contínuos (n=165)		
Sim	114	69,1
Não	51	30,9
Quantidade de medicações contínuas (n=114)		
1-4	68	59,7
5-10	40	35,0
10+	6	5,3

Quanto ao local de internação, 133 dos pacientes foram admitidos em enfermaria/leito clínico, 19 em UTI, 10 em UTI COVID e 13 na emergência. A intubação orotraqueal foi realizada em 25 pacientes, 72 necessitaram suporte ventilatório e apenas 5 realizaram terapia renal substitutiva.

**Tabela 2.** Local de internação e indicativos de gravidade em pacientes internados por SRA G no primeiro semestre de 2020 em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul. (n=193).

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Local de internação		
Enfermaria/leito clínico	133	68,9
UTI	19	9,8
UTI COVID	10	5,2
Emergência	31	16,1
Intubação orotraqueal (n=108)		
Sim	25	23,1
Não	83	76,9
Suporte ventilatório (n=118)		
Sim	72	61,0
Não	46	39,0
Terapia renal substitutiva (n=75)		
Sim	5	6,7
Não	70	93,3

A média do número de medicamentos prescritos durante a internação foi de 7,9 (n=191; DP=5,2) e a média do total de dias de internação foi de 11,9 (n=188; DP=12,9). O desfecho foi cura para 146 pacientes e óbito para 40 (n=186), que se reflete em uma mortalidade de 21,5%. A classificação final dos casos foi bastante variada, sendo que as principais foram pneumonia (bacteriana, por aspiração, broncopneumonia, entre outras), doença pulmonar obstrutiva crônica descompensada e asma. Ao todo, foram prescritos 1503 medicamentos, que foram distribuídos em 60 classes, como mostra a Tabela 3.

**Tabela 3.** Número de medicamentos prescritos por classe medicamentosa para pacientes internados por SRA G no primeiro semestre de 2020 em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul. (n=1503).

<b>Classe medicamentosa</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Antimicrobiano	290	19,3
AINE	167	11,1
Procinético	99	6,6
Anticoagulante	92	6,1
Inibidor da bomba de prótons	88	5,9
Broncodilatador	86	5,7
Anti-hipertensivo	77	5,1
Corticoesteróide	68	4,5
Suplemento	63	4,2
Insulina	59	3,9
Opióide	49	3,3

Antiemético	32	2,1
Agonista alfa-adrenérgico	32	2,1
Benzodiazepínico	29	1,9
Antipsicótico	25	1,7
Antiagregante plaquetário	20	1,3
Antiviral	20	1,3
Antidepressivo	15	1,0
Estatina	15	1,0
Antifúngico	12	0,8
Vitamina	12	0,8
Anti-histamínico	11	0,7
Hipnótico	11	0,7
Mucolítico/expectorante	11	0,7
Laxativo	10	0,7
Relaxante muscular	9	0,6
Betabloqueador	7	0,5
Vasodilatador	6	0,4
Eletrólito	6	0,4
Analgésico narcótico	5	0,3
Antiparasitário	5	0,3
Antidiarreico	5	0,3
Anticonvulsivante	5	0,3
Antiarrítmico	5	0,3
Anticolinérgico e antiespasmódico	5	0,3
Anticolinérgico	4	0,3
Antigotoso	4	0,3
Tratamento da HPB	4	0,3
Barbitúrico	3	0,2
Antianêmico	3	0,2
Hormônio tireoidiano	3	0,2
Tratamento do câncer	2	0,1
Antídoto	2	0,1
Tratamento para cessação do tabagismo	2	0,1
Enzima	2	0,1
Inibidor de beta-lactamase	2	0,1
Probiótico	2	0,1
Antifisético	2	0,1
Antagonista NMDA	2	0,1
Dopaminérgico	2	0,1
Antagonista H2	2	0,1
Descongestionante nasal	2	0,1
Hemostático	2	0,1
Vasopressor	1	0,1
Digitálico	1	0,1

Hipoglicemiante oral	1	0,1
Antiácido	1	0,1
Bifosfonado	1	0,1
Inibidor da reabsorção óssea	1	0,1
Antiemético	1	0,1
<b>Total</b>	<b>1503</b>	<b>100,0</b>

O uso de antimicrobianos foi observado em 82,4% dos pacientes. Além disso, a Tabela 4 mostra a quantidade de antimicrobianos prescritos para cada paciente; na maior parte dos casos (37,3%), 2 antimicrobianos foram prescritos, sendo que a média foi de 1,3 medicamentos da classe por paciente (DP=0,9). Em 34 do total de pacientes a classe não foi prescrita e o número máximo de prescrições para um mesmo paciente foi de 7. Do total, 45,6% dos pacientes utilizaram anticoagulantes, 28,5% receberam corticoesteroides e 68,4% fizeram uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

**Tabela 4.** Quantidade de pacientes internados por SRA Gno primeiro semestre de 2020 em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul que receberam ou não prescrição de antimicrobianos, anticoagulantes, corticoesteroides e AINEs. (n=193).

<b>Classe medicamentosa</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Antimicrobiano		
Não	34	17,62
Sim	159	82,38
Quantidade de antimicrobianos prescritos por paciente		
0	34	17,6
1	66	34,2
2	72	37,3
3-4	17	8,8
5-7	4	2,1
Anticoagulante		
Sim	88	45,6
Não	105	54,4
Corticoesteróide		
Sim	55	28,5
Não	138	71,5
AINE		
Sim	132	68,39
Não	61	31,61

O desfecho do caso dentre os pacientes que receberam antibióticos foi óbito em 20,1% dos casos, enquanto que dentre os pacientes que não fizeram uso da classe esse número foi de 28,1%, o que pode ser visualizado na Tabela 5. Em relação aos anticoagulantes, a porcentagem

de óbito foi de 20,2% nos que utilizaram e de 22,5% nos que não utilizaram. De forma semelhante, 20,4% dos pacientes que receberam prescrição de corticoesteroides e 22% dos que não receberam foram a óbito. No caso dos anti-inflamatórios não esteroidais, esses números foram de 18,7% entre aqueles que usaram o medicamento e 27,6% entre os que não usaram.

**Tabela 5.** Distribuição do desfecho em relação ao uso de classes medicamentosas em pacientes internados por SRAG no primeiro semestre de 2020 em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul do caso pelo teste do Qui-quadrado.

Uso da classe	Óbito		Cura		p
	n	%	n	%	
Antimicrobiano					0,317
Sim	31	20,1	123	79,9	
Não	9	28,1	23	71,9	
Anticoagulante					0,703
Sim	17	20,2	67	79,8	
Não	23	22,5	79	77,5	
Corticoesteróide					0,810
Sim	11	20,4	43	79,6	
Não	29	22	183	78	
AINE					0,174
Sim	24	18,7	104	81,3	
Não	16	27,6	42	72,4	

## DISCUSSÃO

A amostra (n= 193) foi composta majoritariamente por homens, brancos, com mais de 60 anos, solteiros, com escolaridade de 1 a 9 anos e ocupação ativa. Um estudo que analisou as internações por síndrome respiratória aguda grave em dois municípios de Minas Gerais encontrou perfil epidemiológico semelhante: 57% dos pacientes tinham mais de 60 anos, 47,7% tinham escolaridade entre 1 e 9 anos, 53,5% eram do sexo masculino e 52,8% eram brancos<sup>19</sup>.

A maior parte dos pacientes era não tabagista e não etilista. Não foram encontrados em trabalhos de mesmo recorte o resultado dessas variáveis, mas sabe-se que o tabagismo e o etilismo são fatores predisponentes para o desenvolvimento da SRAG<sup>20</sup>. Um estudo de coorte que avaliou 304 pacientes internados por pneumonia adquirida na comunidade, uma das causas de SRAG, encontrou que 51% dos pacientes eram tabagistas<sup>21</sup>, o que sugere que o cigarro é um fator de importante estudo na patogenia de doenças do trato respiratório.



O fato de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e imunossupressão serem fatores de risco para o desenvolvimento e agravamento da SRAG está bem consolidado na literatura<sup>22,23,24</sup>. Isso pode ser visto pelo presente estudo, visto a maioria dos pacientes possuía pelo menos uma comorbidade e fazia uso de medicação contínua. Esses riscos são ainda mais pronunciados na faixa etária idosa; uma pesquisa que analisou o perfil de internação de brasileiros com SRAG, por exemplo, encontrou que 62% das pessoas com 60 anos ou mais tinham doença cardiovascular documentada<sup>25</sup>.

A necessidade de suporte ventilatório e intubação orotraqueal tem sido vista com frequência, principalmente em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva. Uma revisão sistemática de literatura incluiu em sua análise 16 estudos que proporcionaram a conclusão de que o suporte ventilatório deve ser realizado, quando indicado, nos casos SRAG, uma vez que é eficiente na melhora dos pacientes<sup>26</sup>. Em um dos estudos, que avaliou pacientes internados em UTI, a necessidade de ventilação não invasiva foi de 85,7%, enquanto que a de ventilação mecânica invasiva foi de 14%<sup>27</sup>.

A taxa de mortalidade encontrada pode ser comparada a resultados de outros trabalhos escritos no mesmo período, como a de um trabalho brasileiro que encontrou em pacientes com SRAG antes e depois da pandemia da COVID-19 uma taxa de 23,4%<sup>19</sup>. A quantidade alta de classes e de medicamentos prescritos ao total e para cada paciente ilustram a complexidade do tratamento e a gravidade da doença, independente da etiologia da SRAG.

Dentre as 60 classes encontradas, algumas das mais prescritas foram antimicrobianos, anticoagulantes, corticoesteroides e anti-inflamatórios não esteroidais. Esses achados estão de acordo com a indicação de tratamento encontrada na literatura: antimicrobianos devem ser administrados quando o agente etiológico é uma bactéria ou quando há infecção bacteriana secundária; a anticoagulação é indicada para prevenção de trombose venosa profunda nos pacientes internados por SRAG, a menos que haja alguma contraindicação; corticoesteroides auxiliam na redução da inflamação sistêmica causada pela síndrome; os anti-inflamatórios não esteroidais são importantes para controle dos sintomas como febre e dor<sup>7,14,28</sup>.

Os pacientes que não fizeram uso de antimicrobianos tiveram mortalidade 8% maior do que aqueles que receberam antibioticoterapia. No caso dos anti-inflamatórios não esteroidais, o uso foi relacionado a mortalidade 8,9% menor. Apesar da análise não ter gerado valor-p estatisticamente significativo, esses resultados apontam para a necessidade de novas investigações sobre a possível relação dos medicamentos com o prognóstico dos pacientes, especialmente porque a falta de significância pode estar relacionada ao pequeno tamanho amostral.

Também foi possível verificar que a maioria dos pacientes recebeu mais de um antimicrobiano. A combinação de antibióticos (normalmente de dois tipos) está indicada para pacientes internados em unidade de terapia intensiva, por gerar uma melhor taxa de sobrevivência<sup>29</sup>. Para pacientes ambulatoriais e em enfermagem, a monoterapia pode ser suficiente. O uso dos antimicrobianos cloroquina, ou hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina não é recomendado pela WHO, Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e pelo Instituto Nacional de Saúde (NHI) dos Estados Unidos<sup>6,7,30</sup>.

Um cuidado importante a ser levado em consideração, entretanto, é o aparecimento de bactérias multirresistentes pelo uso indiscriminado de antimicrobianos. O uso racional de antibióticos, apenas quando há indicação e a realização de escalonamento/descalonamento, podem auxiliar na prevenção da resistência, que é um sério problema de saúde pública<sup>29</sup>.

Relatos de aumento de infecções resistentes a antimicrobianos em diversos países da América conduziram a Organização Pan-Americana (OPAS) a emitir um alerta epidemiológico orientando a prática responsável de prescrição de antimicrobianos durante a pandemia<sup>7</sup>. O uso inadequado da azitromicina para o tratamento da SRAG e casos leves e moderados de Covid-19 conduziu o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos a atualizar as diretrizes de tratamento para infecções gonocócicas, para evitar o surgimento de cepas altamente resistentes a esse antibiótico<sup>31</sup>.

Pela natureza do trabalho, uma das limitações é o controle da qualidade das informações coletadas, visto que os dados foram retirados de prontuários eletrônicos. Apesar disso, não se pode descartar a importância dos achados, que apontam para a gravidade do quadro e para a necessidade de terapias mais efetivas no manejo da SRAG.

## CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a SRAG é uma síndrome grave e complexa que exige monitoramento e cuidados frequentes. A mortalidade é alta e a incidência tem aumentado significativamente em razão da pandemia da COVID-19, principalmente em idosos e pessoas com comorbidades. A maioria dos pacientes recebe prescrição de diversos medicamentos, o que aponta para a gravidade do quadro e para a necessidade de medicamentos mais efetivos e do estabelecimento de tratamento correto o quanto antes. Diante deste cenário, se faz necessário o desenvolvimento de novos fármacos e estudos empregando medicamentos já disponíveis e seus desfechos. A vacinação tem diminuído consideravelmente o número de casos de SARG

causadas pelo influenza e pelo coronavírus, no entanto, devido ao surgimento de novas variantes e às características individuais, nenhuma vacina contra estes vírus demonstra proteção 100% efetiva contra casos graves e mortes<sup>32,33</sup>. Desta maneira, medidas não-farmacológicas para prevenção do contágio de doenças infecciosas do trato respiratório como o isolamento social, o uso de máscaras e de álcool gel tornam-se obrigatórias para a diminuição dos casos de SRAG.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a toda a equipe da pesquisa “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo - RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, especialmente a seus coordenadores.

## **FINANCIAMENTO/CONFLITO DE INTERESSES**

Esta pesquisa não recebeu nenhum tipo específico de financiamento de agências dos setores público ou privado. Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## **REFERÊNCIAS**

- 1 Ison MG. Respiratory Viral Infections. Decker Intellect Prop INC. 2015.
- 2 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Infecções Respiratórias. Available at: <<https://sbpt.org.br/porta/publico-geral/doencas/infecoes-respiratorias/>>. [accessed June 20, 2021].
- 3 Rio Grande do Sul, TelessaúdeRS. Quais são os diagnósticos diferenciais da COVID-19?. 2020. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Available at: <[https://www.ufrgs.br/telessauders/posts\\_coronavirus/quais-sao-os-diagnosticos-diferenciais-da-covid-19/](https://www.ufrgs.br/telessauders/posts_coronavirus/quais-sao-os-diagnosticos-diferenciais-da-covid-19/)>. [accessed June 20, 2021].
- 4 Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico de síndrome respiratória aguda grave – SRAG. Brasília. Ministério da Saúde, 2010.
- 5 Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília. Ministério da Saúde, 2020.
- 6 WHO Headquarters. Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. World Heal Organ. 2021;(January).

- 7 Organization PAH. Guidelines for Care of Critically Ill Adult Patients with COVID-19 in the Americas. Summary, version 3. 2021;(July):1–22.
- 8 Jin YH., Cai L., Cheng ZS., et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;4. Doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
- 9 Meng L., Qiu H., Wan L., et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology.* 2020;132(6):1317–32. Doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
- 10 Zuo M., Huang Y., Ma W., et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Chinese Med Sci J = Chung-Kuo i Hsueh k'o Hsueh Tsa Chih.* 2020;35(2):105–9. Doi: 10.24920/003724.
- 11 Han W., Quan B., Guo Y., et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020;92(5):461–3. Doi: 10.1002/JMV.25711.
- 12 Holshue ML., DeBolt C., Lindquist S., et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36. Doi: 10.1056/NEJMOA2001191/SUPPL\_FILE/NEJMOA2001191\_DISCLOSURES.PDF.
- 13 Kim AY., Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults - UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults> [accessed November 19, 2021].
- 14 Merck. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study. Available at: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>.
- 15 Kujawski SA., Wong KK., Collins JP., et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *MedRxiv.* 2020:2020.03.09.20032896. Doi: 10.1101/2020.03.09.20032896.
- 16 Liu F., Xu A., Zhang Y., et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* 2020;95:183–91. Doi: 10.1016/J.IJID.2020.03.013.
- 17 Wang Z., Chen X., Lu Y., Chen F., Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends.* 2020;14(1). Doi: 10.5582/BST.2020.01030.
- 18 P H., WS L., JR E., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. Doi: 10.1056/NEJMOA2021436.
- 19 Custódio AD., Ribas V., Toledo LV., et al. Internações hospitalares e mortalidade por síndrome respiratória aguda grave: comparação entre os períodos pré-pandêmico e pandêmico. *Rev Bras Epidemiol.* 2021;24. Doi: 10.1590/1980-549720210052.
- 20 File TM. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=sindrome respiratoriaagudagrave&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=sindrome%20respiratoriaagudagrave&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2) [accessed November 19, 2021].
- 21 Bahlis LF., Diogo LP., Kuchenbecker R de S., Fuchs SC. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital

- in the interior of Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(4):261–6. Doi: 10.1590/S1806-37562017000000434.
- 22 Booth CM., Matukas LM., Tomlinson GA., et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003;289(21):2801–9. Doi: 10.1001/JAMA.289.21.JOC30885.
  - 23 Peiris JSM., Chu CM., Cheng VCC., et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet (London, England).* 2003;361(9371):1767–72. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
  - 24 Leung GM., Medley AJ., Ho LM., et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: An analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med.* 2004;141(9):662–73. Doi: 10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00006.
  - 25 Niquini RP., Lana RM., Pacheco AG., et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. *Cad Saude Publica.* 2020;36(7). Doi: 10.1590/0102-311X00149420.
  - 26 Barauna LH., Ferreira Neto F. Uso da ventilação não invasiva na SDRA e pneumonia secundária a H1N1: revisão sistemática. *Rev Pesqui Em Fisioter.* 2019;9(3):396–408. Doi: 10.17267/2238-2704rpf.v9i3.2373.
  - 27 Timenetsky KT., Aquino SH., Saghabi C., et al. High success and low mortality rates with non-invasive ventilation in influenza A H1N1 patients in a tertiary hospital. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):1–6. Doi: 10.1186/1756-0500-4-375/TABLES/2.
  - 28 Filho M., Marques Filho E., Maciel P., et al. Manuseio do Paciente com COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Científica Hosp St Izabel.* 2020;4(2):105–23. Doi: 10.35753/RCHSI.V4I2.177.
  - 29 Corrêa R de A., Costa AN., Lundgren F., et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):405–23. Doi: 10.1590/S1806-37562018000000130.
  - 30 NIH. Covid-19 treatment guidelines: Chloroquine or Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-and-or-azithromycin/>.
  - 31 Cyr S., Barbee L., Workowski K., et al. Update to CDC’s Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *CDC Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(50):1911–6.
  - 32 Krause P., Fleming T., Peto R., et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Elsevier.* 2021;398:1377–80. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8.
  - 33 Krause P., Fleming T., Peto R., et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Elsevier.* 2021;398:1377–80. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo inicial desta pesquisa era verificar a relação do uso de medicamentos com o desfecho de pacientes internados com síndrome respiratória aguda grave em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul, bem como verificar se alguma classe de medicamentos relacionava-se a melhor ou pior prognóstico. Como mencionado no relatório de pesquisa, a causa da SRAG foi muito heterogênea dentre os pacientes, ao contrário do que se pensava. Levando em consideração que diferentes causas da síndrome exigem diferentes tratamentos, foi preciso modificar o foco do trabalho para a redação dos resultados no artigo científico.

Foi elaborada, então, uma descrição do tratamento prescrito durante a internação, do desfecho e dos agravos dos pacientes, bem como da caracterização sociodemográfica da amostra. Os resultados mostraram altas taxas de morbimortalidade e prescrições com múltiplas classes medicamentosas, apontando para a gravidade do quadro e para a necessidade de novas terapêuticas. A distribuição do desfecho em relação às classes medicamentosas mais utilizadas não demonstrou valor-p significativo, mas os valores numéricos mostraram porcentagens menores de óbito com o uso delas, o que mostra a importância de maior investigação do assunto.

Os pacientes com SRAG precisam de cuidado constante da equipe de saúde, e, por enquanto, não há conduta curativa definitiva para a doença. Espera-se que o trabalho tenha contribuído para reforçar a necessidade de vigilância sobre o assunto, especialmente pelo quadro epidemiológico trazido pela COVID-19, de modo a reduzir as complicações e a alta mortalidade associada à síndrome.

## 5 APÊNDICES

### APÊNICE A – Lista de classes medicamentosas e seus respectivos códigos

- 1- Antiagregante plaquetário
- 2- Anticoagulante
- 3- Hemostático
- 4- Anti-hipertensivo
- 5- Antiarrítmico
- 6- Vasopressor
- 7- Digitálico
- 8- Agonista alfa-adrenérgico
- 9- Vasodilatador
- 10- Anticolinérgico
- 11- Betabloqueador
- 12- Estatina
- 13- Insulina
- 14- Hipoglicemiante oral
- 15- Broncodilatador
- 16- Mucolítico/expectorante
- 17- Descongestionante nasal
- 18- Antidepressivo
- 19- Antipsicótico
- 20- Benzodiazepínico
- 21- Opioide
- 22- Anticonvulsivante
- 23- Barbitúrico
- 24- Hipnótico
- 25- Antagonista NMDA
- 26- Dopaminérgico
- 27- AINE
- 28- Corticoesteroide
- 29- Anti-histamínico

- 30- Anticolinérgico e antiespasmódico
- 31- Antiemético
- 32- Antagonista H2
- 33- Procinético
- 34- Inibidor da bomba de prótons
- 35- Antidiarreico
- 36- Antiácido
- 37- Laxativo
- 38- Probiótico
- 39- Antifisético
- 40- Antimicrobiano
- 41- Inibidor de beta-lactamase
- 42- Antiparasitário
- 43- Antiviral
- 44- Antifúngico
- 45- Vitamina
- 46- Suplemento
- 47- Antianêmico
- 48- Bifosfonado
- 49- Inibidor da reabsorção óssea
- 50- Antigotoso
- 51- Relaxante muscular
- 52- Eletrólito
- 53- Hormônio tireoidiano
- 54- Tratamento da HPB
- 55- Tratamento do câncer
- 56- Antídoto
- 57- Cessação do tabagismo
- 58- Enzima
- 59- Antiembaçoso
- 60- Analgésico narcótico



## 6 ANEXOS

### ANEXO 1 – Guia para autores do Jornal Brasileiro de Doenças infecciosas

#### **Types of article**

Manuscripts may be submitted within designated categories of communication, including:

- Original basic or clinical investigation (original papers);
- Brief reports of new methods or observations (brief communications);
- State-of-the-art presentations or reviews (review or mini review papers);
- Case presentation and discussion (case reports);
- Clinical infectious diseases images;
- Letters to the editor concerning previous publications;
- Editor's corner, containing ideas, hypotheses and comments (Editorial).

#### **Original articles**

It is the most important section of the Journal. Original articles present new data about researches, issues and matters in the field of infectious diseases. These articles should conform strictly to the rules of publication, containing the following sections: abstract, objective or hypothesis, experimental design and methods used (statistical data), essential features of any interventions, main outcome measures, main results of the study, discussion and conclusion. An Original Paper should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- The text should be divided into separate sections (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, References);
- No more than 50 references;
- Number of authors should not exceed 10;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be an original paper.

#### **Article structure**

##### *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

##### *Material and methods*

- This section should be subdivided by short underscore headings referring to methods used;
- This section cannot contain figures or tables;
- The material and methods used must be carefully described to allow the study repetition and to determine if the results were possible and correct;
- Papers with statistical testing should state the name of the test, the name for each analysis, the comparisons of interest, a justification of that test, the alpha level for all tests, whether the tests were over two-tailed, and the actual p-value for each test;
- Data sets should be summarized with descriptive statistics, which should include then for each data set, a clearly labeled measure of centre (such as the mean or median), and a clearly labeled measure of variability (such as the standard deviation or range).

##### *Theory/calculation*

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

##### *Results*

Results should be clear and concise.

##### *Discussion*

The discussion presents the results comparing and evaluating them to literature and the existing knowledge. References to other studies should appear in the Discussion to compare the data obtained in the methods and results of the paper.

##### *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

##### *Appendices*

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

#### *Essential title page information*

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations, including ORCID ID.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universite Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de São Paulo). The **ORCID ID** of the corresponding author must be inserted in the submission system. If you don't have an ORCID ID, it can be registered at <https://orcid.org/register>.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

#### **Abstract**

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided. Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

#### **Keywords**

Immediately after the abstract, provide the keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes. Please consider the manuscript formats to verify the number of keywords.

#### **Abbreviations**

- Do not abbreviate institutions;
- Abbreviations must follow the format of the National Library of Medicine (USA) as in Index Medicus.

#### *Acknowledgements*

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

#### *Formatting of funding sources*

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### *Units*

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.



### *Math formulae*

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

### *Footnotes*

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

### **Artwork**

#### *Electronic artwork*

##### *General points*

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

### *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

### **Tables**

- The data presented in this section have to be oriented by universal units;
- Tables should be clear enough so the readers do not need the text to understand them;
- Tables should be presented on separate pages, portrait orientation, and upright on the page;
- Tables should present a short one-line title in bold;
- Tables have to be numbered consecutively with Arabic numerals in the text;
- Symbols and abbreviations are defined immediately below the table;
- More information about the table should be below the symbols and abbreviations;
- If the table is from another source, the authors must indicate the source and send the permission to the Journal.

### **References**

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

#### *Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

#### *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

#### *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

#### *Reference management software*

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use

reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software.](#)

If you manage your research with Mendeley Desktop, you can easily install the reference style for this journal by clicking the link below:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/brazilian-journal-of-infectious-diseases>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice. For more information about the Citation Style Language, visit <http://citationstyles.org>.

#### *Reference style*

Please quote all the authors in works with until six authors; after six authors, quote the first three followed by the expression et al. Reference Manager or Endnote programs are strongly recommended for use adopting the "Vancouver" style.

Examples for reference citation are presented below. Authors should consult NLM's Citing Medicine for additional information on the reference formats.

## REFERÊNCIA:

JORNAL BRASILEIRO DE DOENÇAS INFECIOSAS. **Author information pack**. Elsevier. 2020. Disponível em: < <https://www.elsevier.com/journals/the-brazilian-journal-of-infectious-diseases/1413-8670/guide-for-a-authors>>.