

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Maria do Carmo Ferreira Gonçalves

**COVID-19 E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS: IMPACTOS, DESAFIOS E
NOVAS PERSPECTIVAS**

Porto Alegre
2020

Maria do Carmo Ferreira Gonçalves

**COVID-19 E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS: IMPACTOS, DESAFIOS E
NOVAS PERSPECTIVAS**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Reus Rodrigues Perez

Porto Alegre

2020

Gonçalves, Maria do Carmo Ferreira Gonçalves
COVID-19 e resistência a antimicrobianos: impactos,
desafios e novas perspectivas / Maria do Carmo
Ferreira Gonçalves Gonçalves. -- 2020.
43 f.
Orientador: Prof. Dr. Leandro Reus Rodrigues Perez
Perez.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Especialização em
Microbiologia Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. COVID-19. 2. resistência a antimicrobianos. 3.
coinfecção. 4. micro-organismos multirresistentes. 5.
antimicrobial stewardship. I. Perez, Prof. Dr. Leandro
Reus Rodrigues Perez, orient. II. Título.

RESUMO

A resistência a antimicrobianos foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma “pandemia invisível”. A COVID-19, uma doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, surgiu em dezembro de 2019 na China e, em poucos meses, atingiu o mundo inteiro. O novo coronavírus alterou a vida cotidiana e medidas foram implementadas para prevenir a disseminação do vírus como a efetiva higiene das mãos e restrição de circulação. Ainda não há tratamento comprovado para a COVID-19, então a incerteza e ansiedade em torno da doença contribuíram para a generalizada e excessiva prescrição de antibióticos. Estes medicamentos são amplamente utilizados para tratar infecções secundárias bacterianas em pacientes da COVID-19, especialmente no ambiente hospitalar. Podem ser considerados como fatores de risco para infecções nosocomiais a idade avançada, doenças sistêmicas subjacentes, necessidade de uso de respirador e prolongadas estadias em UTIs. De forma geral, evidências sugerem que a coinfeção bacteriana não ocorre frequentemente, entretanto as taxas de prescrição de antimicrobianos são altas. Contudo, o tratamento antibacteriano é extremamente necessário quando micro-organismos multirresistentes são responsáveis pela infecção. Nestas situações, o tratamento torna-se mais difícil e mais caro, a internação é mais longa e as chances de óbito aumentam. *Antimicrobial stewardship* é um programa coordenado para garantir um uso apropriado de antimicrobianos, limitar o surgimento de patógenos resistentes e salvaguardar os antimicrobianos para o futuro. Existe a possibilidade destes programas terem sido afetados pela urgência causada pelo novo coronavírus, uma vez que os profissionais de saúde, que antes dedicavam parte do seu tempo de trabalho a essas atividades preventivas, hoje se dedicam prioritariamente ao combate à doença. Estas equipes devem permanecer ativas, pois é possível que haja um aumento da resistência aos antimicrobianos a longo prazo e os impactos podem permanecer mesmo no período pós COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, resistência a antimicrobianos, SARS-CoV-2, uso de antibióticos, coinfeção, micro-organismos multirresistentes, *antimicrobial stewardship*

ABSTRACT

Antimicrobial resistance was named by the World Health Organization (WHO) as an "invisible pandemic". COVID-19, a respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, emerged in December 2019 in China, and in a few months reached all the world. The novel coronavirus has changed the daily life, measurements were implemented to prevent the virus spread like effective hand hygiene and circulation restriction. There isn't a proven treatment for COVID-19 yet, so the anxiety and uncertainty surrounding the disease contributed to the widespread and excessive prescription of antibiotics. These medicines are widely used to treat bacterial secondary infections in COVID-19 patients, especially in the hospital environment. Could be considered as risk factors for nosocomial infections such as old age, underlying systemic diseases, need for respirator use and prolonged ICU stays. In a general view, evidence suggests that bacterial co-infection isn't frequent, but prescribing rates of antimicrobial agents are high. However, antibacterial treatment is extremely required when the multidrug-resistant organisms are responsible for the infection. In these situations, treatment becomes harder and more expensive, the hospital stay is longer, and the chances of death increase. Antimicrobial stewardship is a coordinated program to ensure appropriate antimicrobial use, limit the emergence of resistant pathogens and safeguard antimicrobials for the future. There is a possibility that these programs have been affected by the urgency caused by the novel coronavirus, as health professionals, who previously dedicated part of their working time to these preventive activities, today are primarily dedicated to fighting the disease. These teams must remain active, as it is possible that there will be an increase in resistance to antimicrobials in the long term, and the impacts may remain even in the post-COVID-19 period.

Keywords: COVID-19, antimicrobial resistance, SARS-CoV-2, antimicrobial use, co-infection, multidrug resistant microorganisms, antimicrobial stewardship

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVOS	8
1.1.1 Objetivo geral.....	8
1.1.2 Objetivos específicos.....	8
2 ARTIGO CIENTÍFICO.....	9
3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	24
REFERÊNCIAS	26
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA THE BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	27

1 INTRODUÇÃO

A resistência a antimicrobianos (RAM) se desenvolve quando micro-organismos se adaptam e crescem na presença destas substâncias. O desenvolvimento de resistência está intimamente relacionado à frequência de uso de antibióticos e pode se espalhar de forma rápida e imprevisível através da troca de material genético entre bactérias, por exemplo. Esta propagação também sofre influência da circulação de populações de seres humanos e animais (1).

A RAM foi reconhecida como uma questão global e significativa que afeta nossa saúde e a economia. Aproximadamente 2.000 pessoas no mundo inteiro morrem a cada dia em decorrência de infecções causadas por bactérias resistentes e há uma estimativa de que possam aumentar para até 10 milhões de mortes por ano em 2050(2).

No final do mês de dezembro de 2019, na China, houve o relato de uma doença respiratória que afeta humanos. O agente causador da doença, denominada *coronavirus disease 2019* (COVID-19), foi anunciado pouco tempo depois: corona vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)(3). A COVID-19 afeta pessoas de todas as idades, sendo que a maioria desenvolverá sintomas leves a moderados(4), entretanto parte destes pacientes pode desenvolver doenças respiratórias graves com necessidade de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e ventilação mecânica.

Uma das complicações possíveis de ocorrer em pacientes acometidos pelo vírus SARS-CoV-2 é o desenvolvimento de infecções secundárias causadas por bactérias que contêm genes de resistência a antimicrobianos. Em alguns casos, estes micro-organismos não são suscetíveis a diversas classes de antimicrobianos e são chamados de multirresistentes(5).

Com o surgimento da COVID-19, a importância da prevenção de infecções através de medidas como higienização das mãos, distanciamento social e auto isolamento foram enfatizadas em nível social(6) e estas práticas poderiam também retardar o desenvolvimento e propagação de RAM(1). Entretanto, é importante considerar as consequências a curto ou a longo prazo que a COVID-19 pode ter sobre o uso de antimicrobianos e infecções resistentes a medicamentos(7).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um documento em maio de 2020 no qual não apoia a terapia ou profilaxia através do uso de antimicrobianos em pacientes suspeitos ou confirmados da COVID-19 com sintomas leves, mas sugere a prescrição deste tipo de medicamento para casos de suspeita de coinfeção bacteriana(8).

Os antimicrobianos de amplo espectro são conhecidos pelos importantes distúrbios que causam no microbioma e, em algumas pessoas, estes medicamentos podem trazer mais malefícios do que benefícios(9). Durante a pandemia do SARS-CoV-2, existe o risco de que a população, na tentativa de se proteger do vírus, façam uso de antibióticos(3). Alguns destes medicamentos vêm sendo testados formalmente como tratamento da COVID-19, mas ainda não há comprovação da eficácia(6). É necessário cuidado na disseminação de informação para que a população não considere que antimicrobianos possam ser adequados no tratamento de infecções virais(10).

A rápida disseminação desta nova doença e sua emergência destacaram múltiplas áreas competentes em *antimicrobial stewardship* (AMS) que pode ser definido com um programa de abordagem coordenada que visa garantir o uso adequado de antimicrobianos, resultando em melhores resultados para o paciente, evitando assim o surgimento de novos patógenos resistentes(7,8).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar de que forma estas duas questões de saúde pública, COVID-19 e resistência a antimicrobianos (RAM), se sobrepõem e quais impactos, desafios e novas perspectivas surgiram.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Abordar as medidas impostas pela COVID-19 que também influenciam na disseminação da RAM;
- b) Elucidar as possíveis alterações no uso de antibióticos após o surgimento do novo coronavírus;
- c) Analisar a ocorrência de coinfeção bacteriana em pacientes da COVID-19;
- d) Avaliar o impacto da infecção por micro-organismos multirresistentes em pessoas acometidas pelo vírus SARS-CoV-2;
- e) Explicar sobre a importância do *antimicrobial stewardship*, especialmente durante a pandemia do novo coronavírus.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

COVID-19 e resistência a antimicrobianos: impactos, desafios e novas perspectivas

Maria C.F. Gonçalves ^{a*}, Leandro R.R. Perez ^b,

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, Brasil

^b Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Ciências da Saúde, Porto Alegre, Brasil

* Endereço de e-mail: maria.cfg09@gmail.com

Resumo

A resistência a antimicrobianos foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma “pandemia invisível”. A COVID-19, uma doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, surgiu em dezembro de 2019 na China e, em poucos meses, atingiu o mundo inteiro. O novo coronavírus alterou a vida cotidiana e medidas foram implementadas para prevenir a disseminação do vírus como a efetiva higiene das mãos e restrição de circulação. Ainda não há tratamento comprovado para a COVID-19, então a incerteza e ansiedade em torno da doença contribuíram para a generalizada e excessiva prescrição de antibióticos. Estes medicamentos são amplamente utilizados para tratar infecções secundárias bacterianas em pacientes da COVID-19, especialmente no ambiente hospitalar. Podem ser considerados como fatores de risco para infecções nosocomiais a idade avançada, doenças sistêmicas subjacentes, necessidade de uso de respirador e prolongadas estadias em UTIs. De forma geral, evidências sugerem que a coinfeção bacteriana não ocorre frequentemente, entretanto as taxas de prescrição de antimicrobianos são altas. Contudo, o tratamento antibacteriano é extremamente necessário quando microorganismos multirresistentes são responsáveis pela infecção. Nestas situações, o tratamento torna-se mais difícil e mais caro, a internação é mais longa e as chances de óbito aumentam. *Antimicrobial stewardship* é um programa coordenado para garantir um uso apropriado de antimicrobianos, limitar o surgimento de patógenos resistentes e salvaguardar os antimicrobianos para o futuro. Existe a possibilidade destes programas terem sido afetados pela urgência causada pelo novo coronavírus, uma vez que os profissionais de saúde, que antes dedicavam parte do seu tempo de

trabalho a essas atividades preventivas, hoje se dedicam prioritariamente ao combate à doença. Estas equipes devem permanecer ativas, pois é possível que haja um aumento da resistência aos antimicrobianos a longo prazo e os impactos podem permanecer mesmo no período pós COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, resistência a antimicrobianos, SARS-CoV-2, uso de antibióticos, coinfeção, micro-organismos multirresistentes, *antimicrobial stewardship*

Introdução

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), agente causador de uma doença respiratória, surgiu na China no final de 2019 e, em poucos meses, tornou-se uma pandemia, provocando mudanças no cotidiano da população e vitimando milhares de pessoas. A resistência a antimicrobianos (RAM) já foi igualmente reconhecida como uma significativa questão de saúde pública que leva milhares de pessoas à morte a cada ano.

Pacientes da *coronavirus disease 2019* (COVID-19) correm o risco de serem contaminados por bactérias portadoras de genes de resistência, especialmente no ambiente hospitalar. Com frequência estes micro-organismos não são suscetíveis a diversas classes de antimicrobianos e neste caso são chamados de multirresistentes.

Antimicrobial stewardship (AMS) é um programa de abordagem coordenada que visa garantir o uso racional de antimicrobianos e é de extrema importância, especialmente durante a crise sanitária da COVID-19, visto que a RAM está intimamente relacionada ao uso deste tipo de medicamento.

Metodologia

Este artigo constitui uma revisão de literatura que, de acordo com a forma de abordagem, classifica-se como revisão narrativa. Fundamenta-se em pesquisa bibliográfica realizada em setembro de 2020 nas bases de dados PubMed/MEDLINE e EMBASE. Na PubMed, foram utilizadas as expressões de busca *Covid-19 AND (Antimicrobial OR "Anti-Infective Agents" OR "antimicrobial use" OR "Antimicrobial Stewardship" OR Stewardship) AND ("Drug Resistance, Microbial" OR "Antimicrobial Resistance")* e *Covid-19 AND (Antimicrobial OR "Anti-Infective Agents") AND Coinfection* as quais geraram 146 e 51 resultados, respectivamente. Na EMBASE foram usadas as expressões *("coronavirus disease 2019" OR Covid-19) AND (Antimicrobial OR "antiinfective agent" OR "Antimicrobial Stewardship" OR Stewardship) AND ("Drug Resistance, Microbial" OR Resistance)* e *("coronavirus disease 2019" OR Covid-19) AND ("mixed infection" OR Coinfection)*, resultando em 53 e 366 artigos, respectivamente.

A seleção das publicações elegíveis para o estudo foi realizada com os seguintes critérios de inclusão: artigos em inglês, publicados ou em fase de publicação (*online first*), que abordassem os temas COVID-19 e resistência a antimicrobianos ou, ainda, COVID-19, coinfeção bacteriana e resistência a antimicrobianos. Foram incluídos estudos que apresentassem dados referentes à infecção por micro-organismos multirresistentes em pacientes da COVID-19. Não foram incluídos estudos recuperados na busca que não fornecessem dados relevantes em relação à resistência a antimicrobianos, assim como outros tipos de documentos, como entrevistas, por exemplo. Após a seleção das publicações recuperadas nas duas bases de dados, chegou-se ao número de 35 trabalhos distintos, os quais constituem o corpus deste trabalho.

COVID-19 x RAM, duas crises sobrepostas

No final do mês de dezembro de 2019, na China, houve o relato de uma enfermidade respiratória que afeta humanos. O agente causador da doença, denominada COVID-19, foi anunciado pouco tempo depois: corona vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) e em poucos meses atingiu o mundo inteiro, sendo desta foram considerada uma pandemia.¹⁻³ A COVID-19 afeta pessoas de todas as idades, sendo que a maioria desenvolverá sintomas leves a moderados.^{1,4,5} Porém alguns destes pacientes desenvolvem doenças respiratórias graves, podendo uma parte deles necessitar de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e ventilação mecânica.^{1,4-7}

A RAM foi denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “pandemia invisível”, pois pode se disseminar com rapidez em escala mundial.⁸⁻¹⁰ Foi também reconhecida como uma questão global e significativa, que afeta nossa saúde e economia e requer atenção e ações urgentes.¹¹⁻¹³ Aproximadamente 2.000 pessoas no mundo inteiro morrem a cada dia em decorrência de infecções causadas por bactérias resistentes⁹ e há uma estimativa de que possam aumentar para até 10 milhões de mortes por ano em 2050.^{2-4,9,10,12,14-16}

Atualmente as infecções relacionadas à saúde são um dos principais problemas de saúde pública mundiais e as infecções causadas por micro-organismos multirresistentes têm se tornado cada vez mais relevantes.¹⁷ O uso excessivo, prolongado e inadequado de antibióticos, em humanos e em animais, e sua

contaminação no meio ambiente são potenciais contribuintes para o aumento da RAM.^{4,12,15,16}

É sabido que a COVID-19 provocou enorme tensão de forma global nos âmbitos social e de saúde, no entanto, assim como o SARS-CoV-2, a RAM está avançando, mesmo que de uma forma mais lenta e menos perceptível.^{10,18} As medidas de prevenção e consequências destas duas questões são comparáveis e uma é sobreposta à outra, embora a urgência de ações esteja no momento favorecendo a COVID-19.^{1,15}

Uma possível consequência da pandemia do novo coronavírus é a propagação a longo prazo de RAM, de forma especial nos ambientes de cuidados intensivos.^{4,16,18} Desta forma, é fundamental o estabelecimento de protocolos e estratégias para evitar ou diminuir a propagação de germes multirresistentes.¹⁰

Devido ao avanço da COVID-19, hábitos de higiene, distanciamento social, auto isolamento, quarentena e restrição de circulação e viagens precisaram ser rapidamente enfatizados em nível social.^{18,19} A telemedicina foi implementada de forma abrangente e é de suma importância para a preservação da saúde do paciente e dos profissionais de saúde. Estas medidas podem ser consideradas como eficazes tanto para reduzir os riscos de transmissão de outras infecções que levariam ao uso de antibióticos como também para diminuir a disseminação da RAM.^{4,15,16,18} Algumas destas práticas preventivas, em especial a correta e eficaz higienização das mãos, deverá ser incorporada ao comportamento cotidiano.⁹

Impacto no uso de antimicrobianos

A interrupção de cuidados de rotina e acesso aos cuidados de saúde em ambientes comunitários para a população em geral, bem como o aumento da telemedicina poderiam reduzir a prescrição de antibióticos.^{18,19} Por outro lado, alguns estudos revelam justamente o oposto, as consultas remotas poderiam influenciar na quantidade de prescrições de antibacterianos equivocadas ou desnecessárias.^{8,20,21} Há uma necessidade urgente de orientações específicas e treinamento dirigidos aos profissionais que estão disponibilizando esta nova modalidade de atendimento médico.¹⁹

Embora não haja dados quantitativos, é grande a probabilidade de que muitas pessoas se auto mediquem com antibióticos na tentativa de se proteger do vírus, de

forma ainda mais intensificada em locais nos quais não é necessária prescrição médica para compra destes medicamentos.³ Conscientização de que os antimicrobianos são inadequados para o tratamento de infecções virais se faz importante no contexto de saúde pública, na promoção de segurança do paciente e no combate do desenvolvimento da multirresistência.¹⁶

Tratando-se de pacientes da COVID-19, como ainda não há vacina ou tratamento com eficácia comprovada para a doença, é observável que a incerteza e ansiedade em torno da doença aumentou a prescrição generalizada e excessiva de antibióticos, em especial azitromicina.^{3,4,11,20,22} Não se sabe exatamente com que frequência esta substância é administrada nestes casos, mas sabe-se que 30 a 40% dos micro-organismos bacterianos já são resistentes à azitromicina e seu uso excessivo poderia tornar este e outros antimicrobianos menos eficazes.²

Os antibióticos de amplo espectro são também capazes de promover distúrbios significantes no microbioma. Em pacientes criticamente enfermos, um desequilíbrio do organismo poderia ser o suficiente para uma piora irreversível no estado de saúde, podendo levar à morte.²³

Vários medicamentos vêm sendo testados formalmente como tratamento da COVID-19^{4,18,23,24}, entretanto, até que as descobertas destes estudos sejam lançadas, o uso dos antimicrobianos deve estar apoiado no princípio da parcimônia recomendado pela OMS.^{15,25} Esta mesma organização também desaconselhou o uso de antibióticos de forma profilática em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e sugeriu que a terapia antibacteriana só seja aplicável em casos de coinfeção e não para tratamento ou nos casos leves a moderados da doença.^{3,4,11,16,20,22,25,26}

Os dados em relação à prescrição de antimicrobianos a pacientes da COVID-19 são subestimados.^{4,8} Mesmo sendo esta nova doença uma infecção de origem viral, sabe-se que houve um aumento nas taxas de terapia antibacteriana empírica em pacientes com sintomas leves ou moderados, com ou sem sintomas respiratórios.^{11,19,20,22}

Um abrupto aumento no uso de antimicrobianos pode causar uma forte pressão seletiva sobre patógenos bacterianos, resultando no aumento da incidência de infecções causadas por micro-organismos resistentes mesmo nos anos subsequentes à COVID-19.²

Infecções bacterianas associadas ao SARS-CoV-2

Em meio a pandemia do novo coronavírus, há uma preocupação significativa em relação ao impacto que esta nova doença possa trazer no número de mortes associadas à infecções secundárias bacterianas, especialmente quando os micro-organismos abrigam genes de resistência.⁸ A ameaça à RAM está aumentando ainda mais a medida que muitos pacientes da COVID-19 internados em hospitais recebem antibióticos para controlar coinfeções causadas por bactérias.²⁰

As infecções secundárias à COVID-19 podem ser nosocomiais, como pneumonia, associadas ou não a ventilação mecânica, infecções do trato urinário, de corrente sanguínea, de pele ou ainda nos tecidos moles.^{14,22,24}

Dentre os fatores de risco para a aquisição de uma infecção, poderiam ser citados presença de doença pulmonar crônica, ventilação mecânica e internações prolongadas.¹⁷ Coinfeções são comuns em patologias respiratórias virais e podem ter um impacto significativo nas taxas de mortalidade^{6,10}, especialmente em indivíduos acometidos por imunodeficiência ou imunossupressão.^{2,6,10,15,23}

Diversos estudos afirmam que a incidência de coinfeção bacteriana ou fúngica é baixa, entretanto, no geral, a utilização de antimicrobianos é alta.^{10,18,27} Pacientes hospitalizados foram acompanhados e os resultados revelaram que a frequência de uso de antimicrobianos esteve entre 71 e 81%, enquanto a taxa de coinfeção bacteriana variou entre 4 e 8%.²⁷⁻²⁹ Um outro estudo verificou que 28% dos admitidos em UTI apresentaram infecção bacteriana associada à COVID-19.³⁰

Dados sobre a prevalência de coinfeção bacteriana são limitadas e, na maioria das vezes, os micro-organismos responsáveis por essas infecções em pacientes críticos permanecem desconhecidos.^{1,16,30} É necessário um diagnóstico correto dos agentes causadores das infecções secundárias para que possa haver uma prescrição de antimicrobianos mais precisa.^{2,28} Caso os exames diagnósticos acusem uma baixa possibilidade de infecção associada, é importante uma reavaliação e interrupção do uso, se for o caso.²²

O papel de biomarcadores como a procalcitonina e proteína C reativa no diagnóstico de infecções secundárias à COVID-19 e apoio na diferenciação entre a

infecção bacteriana e viral merecem uma investigação mais aprofundada, pois poderia diminuir o uso desnecessário de antimicrobianos.^{18,19,22,24}

As infecções secundárias ocorrerão mais frequentemente em indivíduos hospitalizados criticamente enfermos, os quais representam uma parcela pequena dos pacientes da COVID-19, e com fatores de risco para infecções nosocomiais como idade avançada, doenças sistêmicas subjacentes, necessidade de uso de respirador e prolongadas internações em UTI.^{14,21} Há uma grande probabilidade de o tratamento com antimicrobianos de amplo espectro ser prevalente nestes indivíduos, tanto de forma empírica como para erradicação dos patógenos causadores da infecção.¹⁴

Ainda há uma escassez de informações mais detalhadas sobre coinfeções e uso de antimicrobianos em pessoas acometidas por esta nova doença.^{18,19} É provável que os hospitais e prestadores de serviço de saúde estejam mais dedicados a manter a vida dos pacientes críticos e a proteger a sua equipe e pacientes não COVID-19 do que coletar, analisar e realizar a publicação de dados clínicos.¹⁴

Muitas vezes pessoas acometidas pelo SARS-CoV-2 que estão criticamente doentes requerem hospitalização prolongada, situação na qual estão sujeitos a infecções bacterianas nosocomiais e neste caso o tratamento com antimicrobianos é necessário.²⁵

A terapia antibacteriana em pacientes hospitalizados, em UTI ou não, tem sido frequente, podendo tornar sua eficácia limitada e estar associada a uma taxa de mortalidade maior, especialmente em casos de sepse.^{1,2,31}

No geral, os pacientes hospitalizados que são submetidos a ventilação mecânica já possuem uma maior predisposição a contrair uma infecção respiratória, como uma pneumonia, por exemplo. Estudos reportam uma expectativa pessimista em relação aos infectados pelo SARS-CoV-2 hospitalizados em UTI, especialmente os que necessitam de intubação, com alta frequência de óbitos.^{5,14,30}

Demasiado uso de antibióticos de amplo espectro em ambiente hospitalar, número elevado de internações, falta de equipamento de proteção individual (EPI), sobrecarga dos sistemas de saúde e estadia em instalações superlotadas aumentam o risco de ocorrência de infecções por micro-organismos multirresistentes nestes locais.^{19,32}

Coinfecções causadas por micro-organismos multirresistentes

O aumento do uso de antibacterianos de forma desnecessária aumenta o risco futuro de RAM através da seleção de micro-organismos multirresistentes.¹⁸ Um micro-organismo é classificado desta forma quando não é sensível a pelo menos um antimicrobiano em três ou mais classes deste tipo de substância.¹⁷

Foi observado que pacientes tratados com altas doses de antibióticos podem ser mais acometidos por infecções causadas por micro-organismos multirresistentes, piorando o seu estado de saúde e aumentando a taxa de mortalidade.^{1,2,7,21} As internações aumentam a chance de infecções e transmissão destes patógenos que, por sua vez, aumentam o uso de antimicrobianos.¹¹

Ainda não se sabe qual será o real impacto da COVID-19 nas infecções por micro-organismos multidroga-resistentes³², no entanto os resultados de alguns estudos já vêm indicando que as infecções secundárias causadas por micro-organismos resistentes somadas ao vírus SARS-CoV-2 podem gerar impactos sem precedentes, contribuindo para a ocorrência de mais óbitos.^{9,25}

Acinetobacter baumannii resistente aos carbapenêmicos parece estar intimamente relacionado à pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV).⁵

Dezenove pacientes da COVID-19 gravemente enfermos, internados em UTI de dois hospitais do Irã e em ventilação mecânica foram avaliados. Todos apresentaram coinfeção bacteriana. Dezoito pacientes morreram, entre eles um paciente infectado por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA). As cepas mais frequentemente encontradas nos pacientes foram de *A. baumannii* e, no geral, apresentaram ampla resistência a todas diferentes classes de antibióticos. A associação entre infecções secundárias e RAM, além de aumentar os custos do tratamento, parecem aumentar as taxas de mortalidade.⁶

Em Nova Iorque, entre os meses de março e abril de 2020, foram acompanhados 152 pacientes de um hospital que apresentavam coinfeção bacteriana. Ao final do estudo, os resultados indicaram que 5 dos enfermos analisados (3%) estavam infectados por *Enterobacter cloacae* produtora de metalo betalactamase (MβL), 21 pacientes (14%) por micro-organismos multirresistentes e, dentre estes últimos, 15 pessoas (71%) vieram à óbito.²⁷

Pesquisadores de um hospital de Barcelona na Espanha acompanharam 989 pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 internados na instituição. No total, 74 (8%) desenvolveram infecção secundária bacteriana. Dentre os que tinham uma coinfeção adquirida na comunidade, dois pacientes tiveram infecções causadas por MRSA. Já os que adquiriram uma infecção durante a internação, três estavam infectados por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, dois por *Escherichia coli* produtora de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) e outros dois por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL. A taxa de infecções por multirresistentes foi relativamente baixa, entretanto conclui-se que, em comparação com os pacientes que não estavam com coinfeção, os que estavam com infecção adquirida durante a internação tiveram o tempo de hospitalização prolongado e uma taxa de mortalidade maior.²⁹

Um estudo realizado na UTI de um hospital na Itália mostrou que, apesar das medidas de controle de infecção da equipe, houve um aumento na aquisição de Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos (ERCs) em pacientes COVID-19 de 6,7% em 2019 para 50% em março-abril de 2020. Acredita-se que o contato dos profissionais de saúde ao alterar o enfermo para a posição prona no leito hospitalar tenha facilitado a disseminação.³³

Uma pesquisa realizada em um hospital escola de Milão, também na Itália, entre março e junho de 2020, acompanhou 246 pacientes COVID-19 sob cuidados subintensivos. Dentre eles, 73 pacientes apresentaram colonização por pelo menos uma das seguintes bactérias multirresistentes: MRSA, *Enterococcus* resistente à vancomicina (*Vancomycin-resistant Enterococci* - VRE) e bactérias Gram-negativas. Dentre o total de pacientes que fizeram parte do estudo, 80 foram a óbito. Conclui-se que a colonização por bactérias resistentes pode exigir terapias antimicrobianas agressivas que favorecem ainda mais a seleção de resistência.³⁴

Uma outra investigação avaliou o risco aumentado de pacientes COVID-19 contraírem uma infecção por Enterobacterales produtoras “*New Delhi*” *metalo- β -lactamase* (NDM) em um hospital universitário de Pisa na Itália. Durante o período compreendido entre março e maio de 2020, foram avaliados 331 pacientes COVID-19, dentre eles 43 tiveram infecções por NDM, além de dois pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). A taxa de ocorrência de NDM neste hospital triplicou em relação ao ano de 2019. Os pacientes colonizados por

Enterobacterales produtoras de NDM tiveram o tempo de internação aumentado em praticamente o dobro de dias quando comparado a pacientes colonizados por estes mesmos micro-organismos e internados no ano anterior, entretanto, neste caso, não houve diferença significativa entre as taxas de mortalidade de pacientes colonizados e não colonizados.³⁵

Antimicrobial stewardship (AMS)

AMS pode ser definida como uma abordagem coordenada para garantir o uso adequado de antimicrobianos para melhorar os resultados no paciente, limitar o aparecimento de patógenos resistentes e resguardar os antibióticos para um uso futuro.⁸

Apesar do aumento de ações preventivas mais rigorosas, como higiene das mãos de forma mais frequente, massivo uso de EPI e medidas que previnem a disseminação de micro-organismos multirresistentes como, por exemplo, isolamento de pacientes colonizados por estas bactérias em quartos individuais, existe a possibilidade de que estes programas tenham sido afetados pela urgência causada pelo novo coronavírus, pois profissionais de saúde, que antes dedicavam parte do seu tempo de trabalho a estas atividades preventivas, hoje estão dedicados prioritariamente ao combate da doença.^{8,18–20,26}

Apesar das medidas de controle de infecção, há mais razões relacionadas a um aumento de resistência antimicrobiana no ambiente de UTI como, por exemplo, aumento do uso profilático de antimicrobianos, superlotação nos sistemas de saúde, diminuição da frequência de culturas de vigilância e testes diagnóstico de micro-organismos resistentes.^{17,18}

É sabido que o surgimento e rápido avanço da pandemia causou uma forte pressão nos sistemas de saúde.¹⁹ Contudo, caso o uso de antimicrobianos na pandemia não sofra um manejo antecipado, a contínua e excessiva utilização destes medicamentos poderá gerar uma demanda adicional aos programas AMS que já são sobrecarregados.⁸

Os princípios tradicionais da AMS se aplicam ao manejo de casos suspeitos e confirmados de coronavírus. Buscando eliminar o uso desnecessário de antimicrobianos, é desejável que aconteça redução do tempo de resposta dos testes

diagnósticos do SARS-CoV-2 e treinamento dos profissionais de saúde para que saibam identificar sinais e sintomas de COVID-19 em casos graves e possíveis coinfeções. Também se faz necessária a continuidade das medidas de prevenção de infecções.^{8,11}

Conclusão

As tentativas de controlar a transmissão do novo coronavírus, como a higiene das mãos e restrição de circulação, podem levar à diminuição da propagação de RAM. Mas, por outro lado, com o surgimento da COVID-19, houve uma sobrecarga nos sistemas de saúde, com instalações hospitalares frequentemente superlotadas e equipes sobrecarregadas.

O uso de antimicrobianos está diretamente relacionado à RAM. Como ainda não há comprovadamente um tratamento eficaz para a COVID-19, é possível que tenha havido um aumento no uso de antimicrobianos, pois estes medicamentos têm sido usados, em algumas situações específicas, de modo preventivo. O tratamento antibacteriano também é utilizado nos casos de infecções secundárias.

A RAM e a COVID-19 são problemas de saúde pública que se sobrepõem, especialmente quando os pacientes acometidos pela SARS-CoV-2, que estão hospitalizados, adquirem uma coinfeção bacteriana causada por micro-organismos multirresistentes. Resultados de pesquisas evidenciaram que em situações como esta ocorre maior custo e dificuldade no tratamento, tempo maior de internação e maiores chances de ocorrência de óbito.

É de extrema importância que as equipes permaneçam ativas no gerenciamento do uso de antimicrobianos e prevenção de infecções durante a pandemia, pois será necessário um monitoramento ainda mais atencioso em relação aos micro-organismos multirresistentes porque uma das possíveis consequências desta doença emergente é o aumento da RAM a longo prazo, podendo os impactos perdurarem mesmo no período pós pandemia.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Referências

1. Bengoechea JA., Bamford CG. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR : the deadly trio in COVID -19? . *EMBO Mol Med*. 2020;(June):10–3. Doi: 10.15252/emmm.202012560.
2. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020;(July):1–15. Doi: 10.1002/iub.2356.
3. Usman M., Farooq M., Hanna K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. *Sci Total Environ*. 2020;745:141053. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141053.
4. Miranda C., Silva V., Capita R., Alonso-Calleja C., Igrejas G., Poeta P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. *J Antimicrob Chemother*. 2020. Doi: 10.1093/jac/dkaa350.
5. Lima WG., Brito JCM., da Cruz Nizer WS. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? *Med Hypotheses*. 2020;144:110139. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110139.
6. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):646. Doi: 10.1186/s12879-020-05374-z.
7. Vaillancourt M., Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *MBio*. 2020;11(4):1–3. Doi: 10.1128/mBio.01806-20.
8. Chibabhai V., Duse AG., Perovic O., Richards GA. Collateral damage of the COVID-19 pandemic: Exacerbation of antimicrobial resistance and disruptions to antimicrobial stewardship programmes? *South African Med J*. 2020;110(7):572–3. Doi: 10.7196/SAMJ.2020.V110I7.14917.
9. Hardie KR. Antimicrobial resistance: the good, the bad, and the ugly. *Emerg Top Life Sci*. 2020;(May):129–36. Doi: 10.1042/etls20190194.
10. Kost GJ. Geospatial Spread of Antimicrobial Resistance, Bacterial and Fungal Threats to COVID-19 Survival, and Point-of-Care Solutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2020. Doi: 10.5858/arpa.2020-0284-RA.
11. Getahun H., Smith I., Trivedi K., Paulin S., Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ*. 2020;98(7):19–20. Doi: 10.2471/BLT.20.268573.
12. Maillard JY., Bloomfield SF., Courvalin P., et al. Reducing antibiotic prescribing and addressing the global problem of antibiotic resistance by targeted hygiene in the home and everyday life settings: A position paper. *Am J Infect Control*. 2020:1090–9. Doi: 10.1016/j.ajic.2020.04.011.

13. Antimicrobial resistance in the age of COVID-19. *Nat Microbiol.* 2020;779. Doi: 10.1038/s41564-020-0739-4. (S)
14. Clancy CJ., Nguyen MH. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin Infect Dis.* 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa524.
15. Nieuwlaat R., Mbuagbaw L., Mertz D., et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. *Clin Infect Dis.* 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa773.
16. Murray AK. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol.* 2020;11(May):1–4. Doi: 10.3389/fmicb.2020.01020.
17. Cantón R., Gijón D., Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(5):433–41. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000755.
18. Rawson TM., Ming D., Ahmad R., Moore LSP., Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(8):409–10. Doi: 10.1038/s41579-020-0395-y.
19. Rawson TM., Moore LSP., Castro-Sanchez E., et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1681–4. Doi: 10.1093/jac/dkaa194.
20. Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ.* 2020;369(May):18–9. Doi: 10.1136/bmj.m1983.
21. Rossato L., Negrão FJ., Simionatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *Am J Infect Control.* 2020:1129–30. Doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.192.
22. Huttner BD., Catho G., Pano-Pardo JR., Pulcini C., Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020:808–10. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
23. Petersen FC., Dahle UR., Nicolau B., Casals-Pascual C. COVID-19: Looking Into the Overlooked. *Front Mol Biosci.* 2020;7(August):1–4. Doi: 10.3389/fmolb.2020.00165.
24. Rawson TM., Moore LSP., Zhu N., et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa530.
25. Yam ELY. COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. *J Travel Med.* 2020;(June):1–2. Doi: 10.1093/jtm/taaa098.
26. Courtenay M., Burnett E., Castro-Sánchez E., et al. Preparing nurses for COVID-19 response efforts through involvement in antimicrobial stewardship programmes. *J Hosp Infect.* 2020;106(1):176–8. Doi:

- 10.1016/j.jhin.2020.06.011.
27. Nori P., Cowman K., Chen V., et al. Bacterial and fungal co-infections in COVID-19 patients hospitalized during the New York city pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;2020:1–5. Doi: 10.1017/ice.2020.368.
 28. Townsend L., Hughes G., Kerr C., et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC-Antimicrobial Resist.* 2020;2(3):dlaa071. Doi: 10.1093/jacamr/dlaa071.
 29. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;(July). Doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
 30. Contou D., Claudinon A., Pajot O., et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1). Doi: 10.1186/s13613-020-00736-x.
 31. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–75. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
 32. Donà D., Di Chiara C., Sharland M. Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact. *J Hosp Infect.* 2020;106(1):198–9. Doi: 10.1016/j.jhin.2020.05.020.
 33. Tiri B., Sensi E., Marsiliani V., et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med.* 2020;9(9):2744. Doi: 10.3390/jcm9092744.
 34. Auxilia F., Maraschini A., Bono P., et al. COVID-19: new scenario old problems. *Acta Biomed.* 2020;91(9-S):90–1. Doi: 10.23750/abm.v91i9-S.10119.
 35. Porretta AD., Baggiani A., Arzilli G., et al. Increased Risk of Acquisition of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacterales (NDM-CRE) among a Cohort of COVID-19 Patients in a Teaching Hospital in Tuscany, Italy. *Pathogens.* 2020;9(8):635. Doi: 10.3390/pathogens9080635.

3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Se por um lado, as tentativas de controlar a transmissão do novo coronavírus, como a higiene das mãos e restrição de circulação, podem levar a diminuição da propagação de RAM, por outro lado houve uma sobrecarga nos sistemas de saúde, com instalações hospitalares frequentemente superlotadas e equipes sobrecarregadas.

Enquanto esta nova doença é causada por um único agente, a RAM se dissemina através de uma variedade de micro-organismos. A evolução contínua dos mecanismos de resistência e introdução de novos antimicrobianos exigem uma adaptação contínua nos sistemas de saúde.

O uso de antimicrobianos está diretamente relacionado à RAM. Quanto mais estas substâncias forem utilizadas, maior a probabilidade dos micro-organismos resistentes se disseminarem entre indivíduos e no meio ambiente. Como ainda não há um tratamento comprovado para a COVID-19, é possível que o consumo de antimicrobianos no geral tenha aumentado, pois estas substâncias têm sido usadas, em algumas situações específicas, de modo preventivo.

A terapia antibacteriana também vem sendo utilizada de forma massiva no tratamento de infecções bacterianas associadas ao SARS-CoV-2. Contudo, muitas pesquisas evidenciaram que, enquanto a frequência de coinfeções é baixa, a taxa de uso de antibióticos é alta. Ou seja, uma grande quantidade de antibióticos está sendo usada de forma desnecessária. No entanto, deve-se destacar que a taxa de infecções secundárias aumenta em pacientes que se encontram em unidades de cuidados intensivos, especialmente devido ao uso de ventiladores mecânicos. Mesmo que as infecções associadas causadas por micro-organismos multidroga-resistentes não sejam tão frequentes, fica evidenciado que nestas situações ocorre o aumento da dificuldade e custos com o tratamento, do tempo de internação hospitalar e da probabilidade de óbito.

É de extrema importância que as equipes permaneçam ativas no gerenciamento do uso de antimicrobianos durante a pandemia, investindo especialmente na prevenção de transmissão de infecções e na prescrição precisa de antimicrobianos, principalmente quando há dificuldade no diagnóstico para distinguir infecções virais e bacterianas.

O surgimento da COVID-19 ainda é recente. Devido a isto, as pesquisas relacionadas ao tema ainda são relativamente escassas. Informações referentes aos indivíduos da comunidade em geral são ainda mais raros de serem encontrados. A imensa maioria dos dados compilados nos estudos utilizados para esta revisão referiam-se a pacientes hospitalizados,

provavelmente pela facilidade de acesso a prontuários e por ser um conjunto de indivíduos que são mais facilmente acompanhados.

A emergência causada pelo surgimento deste novo vírus, obrigou os profissionais de saúde a substituírem o tempo que dedicavam à prevenção de infecções por atividades de combate à COVID-19. De agora em diante, será necessário um monitoramento ainda mais atencioso em relação aos micro-organismos multirresistentes porque uma das possíveis consequências desta doença emergente é o aumento da RAM a longo prazo, podendo os impactos perdurarem mesmo no período pós pandemia.

REFERÊNCIAS

1. WHO | Global action plan on antimicrobial resistance. WHO [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 23]; Disponível em: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
2. Hardie KR. Antimicrobial resistance: the good, the bad, and the ugly. *Emerg Top Life Sci.* 2020;(May):129–36.
3. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR : the deadly trio in COVID -19? . *EMBO Mol Med.* 2020;(June):10–3.
4. Miranda C, Silva V, Capita R, Alonso-Calleja C, Igrejas G, Poeta P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Aug.
5. Chibabhai V, Duse AG, Perovic O, Richards GA. Collateral damage of the COVID-19 pandemic: Exacerbation of antimicrobial resistance and disruptions to antimicrobial stewardship programmes? *South African Med J.* 2020;110(7):572–3.
6. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug;18(8):409–10.
7. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1681–4.
8. Clinical management of COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 6]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
9. Petersen FC, Dahle UR, Nicolau B, Casals-Pascual C. COVID-19: Looking Into the Overlooked. *Front Mol Biosci.* 2020;7(August):1–4.
10. Murray AK. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol.* 2020;11(May):1–4.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA THE BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES



THE BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES

Official publication of the [Brazilian Society of Infectious Diseases](#)

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

• Description	p.1
• Audience	p.1
• Impact Factor	p.1
• Abstracting and Indexing	p.1
• Editorial Board	p.1
• Guide for Authors	p.5



DESCRIPTION

The Brazilian Journal of Infectious Diseases is the official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI). It aims to publish relevant articles in the broadest sense on all aspects of microbiology, infectious diseases and immune response to infectious agents.

The *BJID* is a bimonthly publication and one of the most influential journals in its field in Brazil and Latin America with a high impact factor, since its inception it has garnered a growing share of the publishing market.

AUDIENCE

Infectious Disease specialists

IMPACT FACTOR

2019: 1.971 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2020

ABSTRACTING AND INDEXING

Science Citation Index Expanded
Scopus
Directory of Open Access Journals (DOAJ)
PubMed/Medline
PubMed/Medline
SciELO - Scientific Electronic Library Online

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Luciano Goldani, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Area of expertise: AIDS and Opportunistic Infections; Antifungicals; Infections by *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, and Other Emerging Fungi

Associate Editors

Alberto Chebabo, Medical Division, Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Area of expertise: Hospital Infections; Microbiology; Bacterial and Viral Infections

Ana Gales, Department of Infectious Diseases, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Antimicrobial Resistance

Angelica E. Miranda, Department of Social Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brazil

Area of expertise: Infectious Diseases in Gynecology and Obstetrics; HIV and STI

Helio Sader, Department of Infectious Diseases, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Clinical Microbiology Laboratory; Antimicrobial Resistance; Hospital Epidemiology; New Drug Development

Maria Cássia Mendes-Corrêa, Department of Infectious and Parasitic Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Viral Hepatitis; Hospital Infections

Editorial Board

Adauto Castelo, Núcleo de Patologias Infecciosas da Gestação (NUPAIG), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: HIV/AIDS; Viral Hepatitis; HPV; Tuberculosis

Alberto Duarte, Department of Pathology, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Experimental Immunomodulation; Immunopathology

Alessandro Pasqualotto, Department of Clinical Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Area of expertise: Fungal infections

Alexandre Zavascki, Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Area of expertise: Antimicrobial Resistance, Hospital Infections

Aluisio Augusto Cotrim Segurado, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Retrovirology; Tropical Medicine; Global Health

Andre Lyra, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil

Area of expertise: Hepatitis; Stem-cells; Advanced chronic Liver Disease

Antonio Barone, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Tropical Medicine

Arnaldo Colombo, Department of Infectious Diseases, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Clinical Mycology

Beatriz Grinsztejn, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Area of expertise: HIV/AIDS; STIs; Tuberculosis

Boris Renjifo, Division of Medical Sciences, T.H. Chan School of Public Health, Harvard University, Atlanta, GA, United States

Area of expertise: HIV/AIDS

Carlos Graeff-Teixeira, Department of Parasitology, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Area of expertise: Human Helminthology

Cristiana Carvalho, Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil

Area of expertise: Pediatric Infectious Diseases; Mother and Child Health

Edgard Carvalho, Department of Parasitology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil

Area of expertise: Immunology and Immunotherapy of Leishmaniasis; Allergy and Infections by Helminths; Immunopathogenesis of HIV Infection

Edson Duarte Moreira Junior, Department of Healthcare Biotechnology and Investigative Medicine, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, BA, Brazil

Area of expertise: HPV; Rotavirus; Antimicrobial Resistance; Leishmaniasis

- Eduardo Gotuzzo**, Department of Medicine, Institute of Tropical Medicine and Infectious Diseases, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru
Area of expertise: Emerging diseases; TB; HTLV-1; Free-living Amoebas; Brucellosis; Typhoid Fever; Cholera; Leptospirosis; Parasites
- Eduardo Netto**, Laboratório de Pesquisa em Infectologia, Hospital Univ. Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil
Area of expertise: Infectious Diseases; Epidemiology
- Eduardo Sprinz**, Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
Area of expertise: HIV/AIDS
- Erico Arruda**, Department of Infectious Diseases, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil
Area of expertise: HIV/AIDS
- Esper Kallas**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
Area of expertise: HIV/AIDS; Immunology of Infectious Diseases; Vaccines
- Evaldo Araujo**, Department of Infectious and Parasitic Diseases, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
Area of expertise: Viral Hepatitis; Hospital Infections; Public Health
- Felipe Tuon**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil
Area of expertise: Hospital Infections; Microbiology
- Guido Levi**, Department of Health, Comissão Permanente Assessora em Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde de S. Paulo, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brazil
Area of expertise: Infectious Diseases; Vaccines
- Jan Felix Drexler**, Institute of Virology, University of Bonn Medical Centre, German Center for Infectious Diseases Research, Bonn, Germany
Area of expertise: Emerging Infections
- Jeffrey Jon Shaw**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
Area of expertise: Medical Entomology; Tropical Diseases
- Jorge Pinto**, Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
Area of expertise: Mother-to-child Transmission of HIV; Primary Immunodeficiencies
- Julio Croda**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
Area of expertise: TB in Populations Deprived of Liberty; Arbovirology; COVID-19
- Kleber Luz**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil
Area of expertise: Tropical Diseases — Visceral Leishmaniasis, Dengue and Viral Hepatitis
- Kleber Almeida**, Infectious Diseases Division, JFK Medical Center, Palm Beach County, FL, United States
Area of expertise: General infectious Diseases; Transplant-related Infections; Cardiac Device-related Infections; Diagnostic Tests Evaluation
- Marcelo Ferreira**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brazil
Area of expertise: HIV/AIDS
- Maria Lima**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brazil
Area of expertise: Vertical Transmission of Infectious Diseases; Hospital Infections; Antiviral Therapy (HIV, HBV, and HCV)
- Maria Yasuda**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
Area of expertise: Paracoccidioidomycosis; Fungal Infections in Immunosuppressed Patients
- Mauro Schechter**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
Area of expertise: HIV/AIDS; TB; Hepatitis
- Mitermayer Galvão**, Molecular Biology Laboratory, Instituto Gonçalo Muniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brazil
Area of expertise: Pathology; Infectious and Parasitic Diseases; Tropical Medicine
- Reinaldo Salomão**, Department of Infectious Diseases, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
Area of expertise: Pathogenesis of Infectious Diseases — Sepsis
- Renato Grinbaum**, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina, Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: Hospital Infections; Antimicrobial Agents

Ricardo Diaz, Infectious Diseases Division, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Area of expertise: HIV/AIDS

Richard Guerrant, Division of Infectious Diseases & International Health, School of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA, United States

Area of expertise: Recognition, Diagnosis, Pathogenesis, Impact, Treatment and Prevention of Enteric Infections; Global Health; Tropical Infectious Diseases

Robert Schooley, Division of Infectious Diseases & Global Public Health, School of Medicine, University of California, Oakland, CA, United States

Area of expertise: HIV/AIDS; Hepatitis

Roberto Focaccia, Department of Infectious Diseases, Postgraduate Coordination, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, Brazil

Area of expertise: Viral Hepatitis, COVID-19

Sergio Cimerman, Department of Infectious Diseases, Hospital Emílio Ribas, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brazil

Area of expertise: HIV/AIDS; Intestinal Parasitosis

Sylvia L Hinrichsen, Department of Infectious Diseases, Faculdade de Medicina,, Recife, PE, Brazil

Area of expertise: Travel-associated Infections and Prevention

Zilton Andrade, Department of Infectious Diseases, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brazil

Area of expertise: Hepatic Fibrosis; Cirrhosis; Chagas Disease

GUIDE FOR AUTHORS

Introduction

The Brazilian Journal of Infectious Diseases is the official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI). It aims to publish relevant articles in the broadest sense on all aspects of microbiology, infectious diseases and immune response to infectious agents. The BJID is a bimonthly publication and one of the most influential journals in its field in Brazil and Latin America with a high impact factor, since its inception it has garnered a growing share of the publishing market.

The article publishing charge (APC) that authors, their institutions or funding bodies pay, covers all expenses needed to support the publication process.

For articles submitted from 16th July 2018, the APC to publish a paper in the Brazilian Journal of Infectious Diseases is USD 1,500 for original and review articles, and USD 600 for case reports, short communications and letters.

Once the manuscript has been approved, the corresponding author will receive the instructions for the payment of the publication fee.

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.

Brief communications

A brief communication is focused in a single subject, which should be concise and a new point of view presentation of the subject. The scope of this section is intended to be wide and methods, results and discussion should be in the same text. A brief communication should contain:

- An abstract of no more than 200 words;
- No more than 4 keywords;
- Text should not exceed 12 double-spaced typed pages of 23 lines each;
- A maximum of 2 figures or tables (or one of each);
- No more than 20 references;
- The text should not be divided into separate sections;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a brief communication;
- Number of authors should not exceed 5.

Review article

This section is for an updated presentation on a specific topic. This section should contain critical analysis and a new point of view of a relevant area and not a chronological description of the literature. This section aims to raise discussion among readers about controversial issues and the development

of concepts in Infectious Diseases. A review article has to bring the new point of view of the focus of the subject. A minireview is focused on a restricted part of a subject. A minireview and review article should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- No more than 80 references;
- The text may be divided into sections with appropriate titles and subtitles;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a review or mini review article.

Case reports

Reports of clinical cases must contain a brief introduction about the nature of the case diagnosis, whose focus is the importance of the subject. The case has to be described with data and reports of examinations, treatment and prognosis of the case, discussion about the importance of the findings and presentation of the case in relation to literature. A case report should have a special interest to the clinical research community or it has to be a rare case; or to present a new diagnostic method; or new or modified treatment. A case report article should contain:

- An abstract of no more than 150 words;
- No more than 4 keywords;
- No more than 20 references;
- The text may be divided into sections: brief introduction with a review of literature, case reports, and conclusion;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a case report article.

Clinical infectious diseases images

For submission to Clinical Infectious Diseases Images, which is not intended as a vehicle for case reports, all text should contain:

- A minimum of references (no more than 4);
- No abstract;
- The text should be uniform and contain no more than 300 words;
- Number of authors should not exceed 5.

Letters to the editor

Letters may be written in response to previous content published in The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) or on any topic of general interest or concern. In the first case, the letter must emphasize the main message of the author of the article, focusing the contribution of that scientific article in the medical practice, drawing attention to the reference and impact it had on the community. The Letter to the Editor should contain:

- Title and the text with no more than 23 line pages;
- No more than 5 references;
- Number of authors should not exceed 5.

Contact details for submission

To submit an article to the journal: <https://www.editorialmanager.com/bjid/default.aspx> If you have problems with sending or reviewing manuscripts, please contact us by email (spanish-support@elsevier.com) or by phone (+34 932 406 176) Monday through Friday, from 9:30 to 18:00 (GMT +1).

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print
Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)
Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association \(Declaration of Helsinki\)](#) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in

English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trials registry

Clinical trials must be registered according to WHO recommendation at <http://www.who.int/ictrp/en>. The definition of clinical trial include preliminary trials (phase I): any study with prospective recruiting of subjects to undergo any health-related intervention (drugs, surgical procedures, equipment, behavioral therapies, food regimen, changes in health care) to evaluate the effects on clinical outcomes (any biomedical or health-related parameter, including pharmacokinetics measurements and adverse reactions).

The Journal has the right not to publish trials not complying with these and other legal and ethical standards determined by international guidelines.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' to assign to the society the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information on author rights please see <https://www.elsevier.com/copyright>.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Role of the Funding Source

Authors: please indicate any financial support in the cover letter.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Language

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these).

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/bjid/default.aspx>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Additional information**Additional information**

All papers must be submitted in English.

PREPARATION**Peer review**

This journal operates a double blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review](#).

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

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. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de São Paulo). The **ORCID ID** must be inserted in all authors' profile. To do that go to Update your details, ORCID field; if any of the authors does not 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.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's Author Services](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

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 to 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.

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 plugins 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.

Article

Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Child hood asthma and increased airway responsiveness a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:98-104.
Chang ML, Yang CW, Chen JC, et al. Disproportional exaggerated arpartate transaminase is a useful prognostic parameter in late leptospirosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5553-6.

Book chapter

Taylor DM, Personnet J. Epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin J eds. *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1994.

Book

Polak JM, Van Noordan S. *An introduction to immunochemistry: current techniques and problems*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.

Abstract

Blatt SP, Butzin CA, Lucey DR, Melcher GP, Hendrix CR. Anergy status and CD4 CD29 memory T-cells predict progression to AIDS (abstract PoB 3480). In: *Program and abstracts: VIII International Conference on AIDS (Amsterdam)*. Amsterdam: CONGREX Holland, 1992.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to [download the free Adobe Reader](#), version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the [Adobe site](#).

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your

article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>