

SEPSE NO CONTEXTO PANDÊMICO – ARTIGO DE REVISÃO

SEPSIS IN THE PANDEMIC CONTEXT – REVIEW ARTICLE

Ana Flávia Fernandes Soares¹, Paula Carolina Freddi Cruz², Thainara Melgar da Costa³, Juliana Loca Furtado Fontes⁴

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA), e-mail: anaflaviafernandes@gmail.com, http://lattes.cnpq.br/6362940769740993; ²Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA), e-mail: paulafreddi@hotmail.com, http://lattes.cnpq.br/0139126116119465; ³Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA), e-mail: thainaram@hotmail.com, http://lattes.cnpq.br/1068157056616943; ⁴Mestre em Biologia Experimental pelo PGBIOEXP, da Universidade Federal de Rondônia e Docente do Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA), e-mail: julianafontesro@gmail.com, http://lattes.cnpq.br/7110758242777925.

DOI: <https://doi.org/10.37157/fimca.v8i3.272>

RESUMO

Introdução: A sepse é um conjunto de manifestações clínicas causadas por uma infecção na qual possui três tipos de classificação: infecção sem disfunção, sepse e sepse grave. O COVID-19 e a sepse possuem semelhança em sua fisiopatologia, podendo causar sobreposição das doenças e dificultando seu diagnóstico. Vários fatores na internação do novo coronavírus podem causar a evolução do COVID-19 para a sepse. **Objetivo:** Desenvolver aspectos pertinentes para discussões sobre a sepse relacionada à infecção pelo novo coronavírus. Sendo de grande importância a semelhança entre a fisiopatologia de ambas as infecções, como a sepse atua no cenário da infecção do vírus em unidades de terapia intensiva, e se há relevância na taxa de mortalidade relacionada à sepse no contexto pandêmico. **Metodologia:** Revisão de literatura qualitativa tendo como base pesquisas em sites eletrônicos. **Resultados e discussão:** A infecção séptica é capaz de liberar mediadores inflamatórios que irão agredir os principais órgãos. No caso do COVID-19, a infecção deflagra um intenso processo inflamatório, a conhecida “tempestade de citocinas”. Ambos, acarretam um ciclo vicioso de hipercitocinemia no organismo gerando grave disfunção orgânica. No ano passado, entre as principais causas de morte em pacientes testados positivamente para o Sars-Cov-2, 40% dos casos tinham associação com a sepse. A taxa de mortalidade devido a infecção secundária variou de 50% a 100%. **Conclusão:** Mediante o apresentado, mostra-se indispensável após a suspeita de sepse, confirmar a hipótese diagnóstica pela coleta periódica de hemocultura e realizar antibioticoterapia empírica em pacientes que estão em UTIs por terem contraído coronavírus.

Palavras-chave: Sepse, Coronavírus, Infecção.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a set of clinical manifestations caused by an infection in which it has three types of classification: infection without dysfunction, sepsis and severe sepsis. COVID-19 and sepsis are similar in their pathophysiology, which can cause an overlap of diseases and make their diagnosis more difficult. Several factors in the hospitalization of the new coronavirus can cause the evolution of COVID-19 to sepsis. **Objective:** To develop relevant aspects for discussions on sepsis related to infection by the new coronavirus. Of great importance is the similarity between the pathophysiology of both infections, how sepsis acts in the scenario of virus infection in intensive care units, and whether there is relevance in the mortality rate related to sepsis in the pandemic context. **Methodology:** Qualitative literature review based on research on electronic sites. **Results and discussion:** Septic infection can release inflammatory mediators that will attack the main organs. In the case of COVID-19, the infection triggers an intense inflammatory process, the so-called “cytokine storm”. Both cause a vicious cycle of hypercytokinemia in the body, causing severe organ dysfunction. Last year, among the leading causes of death in patients tested positive for Sars-Cov-2, 40% of cases were associated with sepsis. The mortality rate due to secondary infection ranged from 50% to 100%. **Conclusion:** Based on what has been presented, it is essential, after the suspicion of sepsis, to confirm the diagnostic hypothesis by periodically collecting blood cultures and performing empirical antibiotic therapy in patients who are in ICUs for having contracted coronaviruses.

Key words: Sepsis, Coronavirus, Infection.

INTRODUÇÃO

A sepse é caracterizada por uma resposta inflamatória desregulada a uma infecção, de origem infecciosa, possuindo altos índices de mortalidade mundialmente, sendo assim seu diagnóstico precoce é de suma importância para a diminuição da mortalidade e piores prognósticos (RIBEIRO, 2020). Esta síndrome pode ser classificada de acordo com seu grau de evolução em: sepse, sepse grave e choque séptico. As manifestações clínicas da sepse podem provocar febre, taquicardia, dispneia e hipotensão, já a sepse grave causa cianose, delírium, oligúria, anemia, gastroparesia, colestase, hiperglicemia, taquicardia, hipotensão, dispneia, entre outros. O último grau de evolução, o choque séptico, é uma condição grave que tem alta taxa de mortalidade.

No cenário pandêmico vivido atualmente pelo COVID-19, que é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de genoma de RNA simples, na qual possui o período de incubação médio de 4 a 14 dias e que possui como uma de suas características a ligação a enzima conversora de angiotensina 2, presentes nas células alveolares do tipo II, causando consequentemente lesão alveolar difusa por lesão citopática direta (MENDES, 2020).

A infecção pode apresentar-se de três maneiras: assintomática, indivíduos com doença respiratória aguda (DRA) ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade, sendo os sintomas mais comuns a febre, mialgia, tosse seca, fadiga, dor de cabeça e diarreia. Os sintomas dispneia, taquipneia e febre alta são considerados sintomas que indicam gravidade, tendo com

isto maior atenção aos pacientes que apresentam essas manifestações. O diagnóstico padrão-ouro é a RT-PCR na qual baseia-se na amplificação de ácidos nucleicos sendo as amostras colhidas de secreções nasais e orofaríngeas ou escarro por meio do swab, além do padrão ouro, pode também ser realizado exames complementares como exames laboratoriais que irão demonstrar elevação dos biomarcadores relacionados a infecção como o PCR, VHS e PCT e também por meio de exames de imagem com a presença de opacidades pulmonares bilaterais em vidro fosco nas tomografias computadorizadas de tórax (XAVIER, 2020).

Com este fator pandêmico, ocorreu uma sobrecarga nos números de internações na UTI e utilização de equipamentos invasivos que são muito utilizados em pacientes graves com COVID-19. Segundo Barros (2016) a ventilação mecânica, é um fator de risco importante para o desenvolvimento de sepse, sendo aproximadamente 71% dos casos apresentados.

A infecção pelo coronavírus possui uma grande semelhança com a sepse, na qual as duas podem se sobrepor, ocasionando assim uma dificuldade no diagnóstico, podendo esse ser tardio, e consequentemente fatal ao paciente. O médico responsável deve se atentar aos sinais e sempre realizar o diagnóstico diferencial de infecções bacterianas, prevendo um melhor prognóstico ao paciente. Após a suspeita de sepse, deve ser realizada a antibioticoterapia empírica, realizar coleta de duas hemoculturas, realizar coleta de exames laboratoriais e expansão volêmica (BASTOS, 2021).

Segundo o *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* (2020), a evolução dos sintomas do COVID-19 para a sepse é um processo lento, na qual as manifestações extrapulmonares mais frequentes são o dano nos rins e insuficiência cardíaca refratária, enquanto a evolução da sepse para o choque séptico é acentuada e acomete cerca de 50% dos pacientes críticos. Sendo assim é imprescindível a utilização do SOFA na triagem do paciente. Segundo estudos realizados, no primeiro dia de hospitalização de pacientes que foram a óbito, o escore SOFA foi aproximadamente seis pontos, enquanto os que sobreviveram o escore apresentou a média de quatro pontos.

Diante do exposto, o artigo teve como objetivos analisar a relevância da sepse no contexto pandêmico, descrever a fisiopatologia da sepse e da covid-19 evidenciando a relação entre as duas, e assim estabelecer a importância deste evento para a mortalidade.

METODOLOGIA

A presente pesquisa foi baseada na forma qualitativa, realizada por meio de uma revisão bibliográfica sistemática, através de estudos contidos em publicações de artigos nacionais e internacionais, que abordavam de forma adequada o tema proposto. Para obtenção deste material, foram realizadas pesquisas em bancos de dados como: Google Acadêmico, MEDLINE, PubMed, SCIELO (Scientific Electronic Library Online) dentre outros, contendo teses, dissertações e livros publicados nos últimos 18 anos.

RESULTADOS

A presença de uma disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção (SINGER, 2016).

Os mecanismos que desencadeiam uma resposta inflamatória sistêmica (SIRS), um termo, que apesar de conhecido, não é mais tão aceito pela população médica, acarretava alta taxa de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI). Os principais grupos afetados e com maior chance de evolução para o óbito são os de risco, como os idosos e portadores de doenças crônicas, sendo as principais diabetes, hipertensão arterial, problemas cardíacos e insuficiência renal. Como a sepse é uma síndrome grave, pouco mais se pode fazer, além do suporte como a administração de agentes antimicrobianos, drogas vasoativas, ventilação mecânica e métodos dialíticos. Contudo, são justamente esses métodos que podem vir a ser a fonte da infecção e resistência de patógenos (SILVA, 2009).

No contexto atual, a septicemia tem sido uma grande vilã e causadora de óbitos em UTI. Em vigência da pandemia pelo novo coronavírus associada a síndrome respiratória aguda grave aumentou a necessidade de leitos em unidades de terapia intensiva, ocupando leitos públicos e privados. Com isto, ascende o número de casos de sepse em decorrência do tempo exacerbado de tratamento dos pacientes acometidos pelo vírus. A resposta do corpo ao vírus ainda é pouco conhecida. Além disso, a sepse pode ter características parecidas com a infecção do novo coronavírus, o que pode dificultar o diagnóstico correto e consequentemente o manejo mais adequado.

RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DA SEPSE E SARS-COV-2

Pacientes com sepse tem características consistentes com imunossupressão, incluindo atraso de hipersensibilidade, uma incapacidade de limpar infecções e predisposição a infecções nosocomiais. (HOTCHKISS, 2003). A infecção decorrente da síndrome da resposta inflamatória sistêmica quando lançada na corrente sanguínea libera mediadores inflamatórios que irão

agredir órgãos, tais como: pulmões, coração, fígado e rim. No pulmão, esses mediadores são conhecidos como neutrophil extracellular traps (NETs). Essa lesão será deflagrada, pois, com a resposta imunológica do organismo ocorre uma intensa liberação de células imunes, uma delas, é o neutrófilo. Este, quando se depara com uma enorme quantidade de bactérias, morre. Porém, esse mecanismo causa a liberação de uma rede de mais mediadores que irão trabalhar para matar os microrganismos. Toda essa resposta gerará uma lesão tecidual, causando um ciclo vicioso de liberação dessas redes (CUNHA, 2020).

Para um diagnóstico preciso pode ser usado o escore SOFA onde há avaliação laboratorial de vários órgãos, outra forma de diagnóstico que também é muito usado na prática clínica é o escore quick SOFA, onde é avaliado pressão arterial, frequência respiratória e nível do estado de consciência, assim pode-se dizer que é uma avaliação rápida e eficaz. Segundo o ILAS 2018, “Para todos os pacientes em que a equipe médica optou por dar seguimento ao protocolo, o pacote de 1 hora deve ser executado”, e assim começa uma sequência de medidas terapêuticas: colher lactato, culturas, realizar antibioticoterapia empírica, administrar cristaloides, administrar vasopressores se necessário e fazer reavaliação em 6 horas.

No caso do novo coronavírus, a infecção também produz um intenso processo inflamatório. Este ficou conhecido como a “tempestade de citocinas” ou hipercitocinemia. Ocorre uma hiperativação do sistema imune como resposta ao vírus e consequentemente uma grave disfunção orgânica. Conforme estudos, postula-se que o principal mecanismo deflagrante é a linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH). Esta ocorre quando células NK e linfócitos T citotóxicos não conseguem extinguir macrófagos ativados, o que causa uma produção ainda mais excessiva de citocinas inflamatórias. Os principais sinais da LHH são: febre contínua, citopenias, hiperferritinemia, e o envolvimento pulmonar. E, o principal manejo é o suporte ventilatório. A princípio, esta síndrome estaria associada a mutações autossômicas recessivas em genes que codificam perforina e distúrbios genéticos. Contudo, conforme o Histiocyte Society, o diagnóstico é baseado em cinco de oito critérios, entre esses, estão citados o contexto de infecções graves como as virais e sepse. Nestes casos, são citados como “HLH secundário ou adquirido” (SCHWARTZ, 2020).

O diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 depende particularmente da recuperação da estrutura viral em amostra de pacientes suspeitos, sendo que, o padrão ouro preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é o RT-PCR em tempo real (reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa) em amostra de secreção respiratória (LIMA, 2020). Até o momento atual, não existe medicamento específico para o tratamento do COVID-19, sendo feito tratamento de suporte nos casos leves e manejo de complicações quando apresentado gravidades decorrentes da doença. O tratamento da doença exige protagonismo e uma das principais apostas é o desenvolvimento de antivirais contra proteínas-alvo do Sars-CoV-2 (FERREIRA, 2020).

SEPSE NA CONDIÇÃO DO PACIENTE INFECTADO PELO NOVO CORONAVÍRUS

Desde o surgimento sobre a pneumonia de etiologia desconhecida, com alto potencial de disseminação, foi declarado emergência de saúde pública mundialmente. Sabe-se que, o coronavírus, causa uma síndrome respiratória aguda grave, com sintomas de resfriado comum até uma pneumonia viral

gravíssima, causando desconforto respiratório podendo ser fatal. Apesar da fisiopatologia pouco compreendida, sabe-se que, o SARS-CoV-2 consegue ligar-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), sugerindo uma patogênese semelhante a síndrome respiratória severa (SARS). Postula-se, que o vírus pode realizar downregulation (diminuição ou inibição de genes ou atividades enzimáticas) da ECA2, ocasionando um acúmulo tóxico de angiotensina II no plasma sanguíneo, induzindo o desconforto respiratório (BMJ BEST PRACTICE, 2021).

Com a ascensão da COVID-19, o número de vagas solicitadas para pacientes infectados ascendeu, tal ponto que, houve um verdadeiro colapso na saúde pública e privada devido as lotações e esgotamento da maior parte dos recursos. Pacientes com complicações, principalmente aqueles com comorbidades, necessitavam de suporte ventilatório para a homeostase adequada. Estudos realizados em Hubei na China, mostram que a média de idade dos pacientes admitidos em UTI era de 66 anos, e mais de 50% apresentavam alguma patologia crônica. Por isso, pode-se concluir que a maior probabilidade de evolução para formas graves se encaixa nesses perfis epidemiológicos (MOREIRA, 2020). Entende-se assim, que já são pacientes pouco resistentes.

O tempo de internação dos pacientes infectados pelo vírus em UTIs era prolongado. É neste momento que a sepse se faz prevalente. Os principais aspectos etiológicos da sepse, além da imunodepressão, são os sítios de infecção hospitalar. O paciente fica mais tempo exposto a tubos de ventilação mecânica, cateteres nasais, sondas vesicais e outros. Estes aparelhos de suporte, associados a infraestrutura crítica e ao pouco conhecimento profissional sobre a doença, aumentam a prevalência de focos de infecção bacteriana, causando uma situação ainda mais crítica quando concomitante a uma grave infecção viral em curso.

Características bioquímicas específicas que ligam a sepse e a COVID-19 estabelecem uma inflamação aguda com a conhecida “tempestade de citocinas” associada a efeitos de hipóxia, acidose e hipercoagulabilidade. Todo esse processo destrutivo e intenso no organismo, afeta os órgãos principais do metabolismo corporal como: cérebro, rins, pulmões, fígado, coração e trato gastrointestinal. A sepse, sozinha é capaz de reagir no combate a uma infecção através de fases: de hiperinflamação aguda inicial, seguida de uma fase de hibernação imunotolerante que ajuda na recuperação. A partir disto, após análise em genes da linhagem celular infectada pelo SARS-CoV-2, fora demonstrado o envolvimento com citocinas, inflamação e regulação mitocondrial inadequada e autofagia celular. Desta forma, concluiu-se que a disfunção mitocondrial causada pelo vírus, impede qualquer resposta imune eficaz, piorando a inflamação e agravando ainda mais o quadro da sepse em associação a covid-19 (SHENOY, 2020).

RELEVÂNCIA DA TAXA DE ÓBITOS POR SEPTICEMIA EM PACIENTES COM COVID-19

A primeira notificação no Brasil da infecção da COVID-19 ocorreu em fevereiro de 2020, mas o primeiro óbito deu-se em março do mesmo ano. A partir daí, o vírus se disseminou de forma alastradora, em cerca de 2 meses, já se registravam mais de 8 mil óbitos. (FRANÇA, 2020). Segundo a Associação Nacional de Registradores de Pessoas Naturais (ARPEN Brasil), no ano passado, as principais causas de base de morte em pacientes testados positivamente para o novo coronavírus foram as causas definidas após investigação, entre elas, estão a síndrome

respiratória aguda e septicemia, num conjunto de mais de 40% dos casos. Desta forma, a repercussão da sepse nos pacientes graves internados foi maior do que se esperava. Ela atuou como uma complicação da debilidade e susceptibilidade do paciente na UTI. Sabe-se que, os principais focos predisponentes para a síndrome estão no intra-hospitalar e, como o paciente infectado pelo vírus necessitava de suporte especializado durante muitos dias, bactérias oportunistas conduziam a síndrome, piorando o quadro do paciente.

Conforme dados do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), em outubro de 2020, a taxa de letalidade média elevou, para mais de 50%. Assim, o ILAS define que pacientes com COVID-19 grave são basicamente pacientes sépticos de etiologia viral.

Um ponto interessante no viés da discussão é da dificuldade do manejo desses pacientes, pois, devido a ascensão pandêmica, a população de forma ignorante foi encorajada a fazer o uso indiscriminado de antibióticos, o que facilitou a seleção natural e o aparecimento de bactérias multirresistentes. Desta forma, pacientes graves, com histórico de antibioticoterapia prévia, adentravam no intra-hospitalar com susceptibilidade dupla para as bactérias oportunistas, por isso, a septicemia causava uma resposta ainda pior devido a concomitância com fatores negativos.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos deixam evidente que no contexto pandêmico atual, a septicemia tem sido uma grande vilã. Em vigência do novo coronavírus, relatado em 2020, devido a sua principal manifestação ser a síndrome respiratória aguda grave, pacientes infectados necessitaram de leitos em unidades de terapia intensiva para suporte respiratório. Devido ao tempo exacerbado de tratamento intra-hospitalar, esses pacientes ficam mais suscetíveis a infecções bacterianas, causando instabilidade hemodinâmica e sepse em quase 40% dos casos. Desta forma, devido a sintomas semelhantes, características bioquímicas específicas que associavam a sepse e o COVID-19 e tratamento precoce com antibioticoterapia, houve demasiada dificuldade no diagnóstico e manejo destes pacientes, o que contribuiu para aumento na mortalidade destes, uma vez que o impacto da sepse principalmente nos casos mais graves foi maior do que era esperado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme o conteúdo apresentado nesta revisão, mostra-se indispensável após a suspeita de sepse, confirmar a hipótese diagnóstica pela coleta periódica de hemocultura e realizar antibioticoterapia empírica em pacientes que estão em UTIs por terem contraído coronavírus. É evidente o fato de que o uso dos aparelhos invasivos como, por exemplo, o ventilador mecânico, que é muito comum na assistência respiratória dos pacientes que portam o coronavírus, está intrinsecamente relacionado com a contaminação bacteriana de agentes causadores de sepse, ocasionando desta maneira a grave disfunção orgânica que as doenças causam quando sobrepostas, gerando além de uma alta taxa de mortalidade, um quadro crítico e de difícil assistência pois pouco se sabe sobre o manejo clínico desses pacientes que tem em conjunto essas síndromes, sendo uma inflamatória sistêmica e uma infecção viral grave. Assim, estudos adicionais tornam-se necessários para que se possa elaborar protocolos mais específicos para o manejo destes pacientes. Além disso, a dificuldade existente na assistência médica implica-se a circunstância do contexto pandêmico onde há a superlotação de leitos nas UTIs e a grande demanda de pacientes, o que apresenta um desafio para os profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

- BARROS, L. L. dos S.; MAIA, C. do S. F.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Cadernos de Saúde Coletiva**. Vol. 24, n. 4, 388-396. Rio de Janeiro, 2016.
- BASTOS, H. ABRAMEDE 2021: Sepse em tempos de Covid-19. **PEBMED**. 2021.
- BMJ BEST PRACTICE. Doença do coronavírus (COVID-19). Jul. 2021. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201>>.
- CUNHA, F. Q. Pesquisa na quarentena. **Revista Pesquisa Fapesp**. Edição 293, 2020.
- FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 7-27. 2020.
- FRANÇA, E.B.; ISHITANI, L.H.; TEIXEIRA, R.A.; ABREU, D.M.X.; CORRÊA, P.R.L.; MARINHO, F.; VASCONCELOS, A.M.N. Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando? **Rev. Bras. Epidemiol.** 2020.
- HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 2, 138-50, 2003.
- Implementação de protocolo gerenciado de sepse protocolo clínico. **Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS)**. Ago. 2018. Disponível em: <<https://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf>>. Acesso em: 12 out, 2021.
- LIMA, F. L. O et. al. Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. **Research, Society and Development**. Vol 9, n. 9, 2525-3409, 2020.
- MENDES, J. J. et. al. **Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para a abordagem do COVID-19 em medicina intensiva**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. vol. 32, p. 2-10, 2020.
- MOREIRA, R.S. COVID-19: unidades de terapia intensiva, ventiladores mecânicos e perfis latentes de mortalidade associados à letalidade no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v 36. no. 5. 2020.
- RIBEIRO, L.L. A importância da identificação precoce da sepse pela equipe de enfermagem no serviço de emergência. **Revista Pubsáude**, 2020.
- SCHWARTZ, B. A tempestade imunológica da COVID-19. **PEBMED**. 2020.
- SHENOY, S. Sepse por coronavírus (Covid-19): revisitando a disfunção mitocondrial na patogênese, envelhecimento, inflamação e mortalidade. **Inflamação.Res.** n. 60, 1077-1085. 2020.
- SILVA, F. P. Sepse e Síndrome da resposta inflamatória sistêmica – Clínica Médica USP. **Editora Manole**. v.2, p. 683. 2009, São Paulo.
- SINGER, M. et. al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**. v. 315, p. 10, 2016.
- XAVIER, A. R. et. al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 56, p. 1-9, 2020.