

INFECÇÃO SECUNDÁRIA BACTERIANA EM PACIENTES COM COVID-19 GRAVE INTERNADOS EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO.

Milena Albrecht Saueressig¹, Sara Cristina Rauber¹, Thayná Ellen Botelho¹, Letícia Borges da Silva Heinen²

1: Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Várzea Grande – MT

2: Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Várzea Grande – MT

RESUMO

Introdução: Com o início do surto do novo Coronavírus, pertencente à subfamília *Coronavirinae*, que se iniciou na China em 2019, muitas mortes ocorreram no mundo devido a sua elevada transmissibilidade. Por se tratar de um vírus complexo e com mecanismos de ação de infecção que enfraquecem significativamente o sistema imunológico humano, muitos casos de pacientes com SARS-CoV-2 tornam-se grave e até críticos. Estes acabam ficando susceptíveis a agentes microbianos, uma vez que a área hospitalar é um ambiente propício ao crescimento desse grupo de organismo, além do uso indiscriminado de antimicrobiano causando um aumento na resistência microbiana. Assim sendo, é de grande importância a realização de mais estudos nessa área. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo demonstrar as principais bactérias relacionadas a coinfeção em pacientes graves com COVID-19 internados em UTI. **Metodologia:** Este estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica em bases de dados como Google Acadêmico, PubMed, SciELO e sites informativos de instituições de saúde reconhecidas, com os descritores “casos graves de COVID-19”; “coinfeção bacteriana na COVID-19”; “infecções em UTI”; “infecções bacterianas”; “infecções secundárias”. Foram selecionados apenas artigos e trabalhos com relevância ao tema. **Resultados/Discussão:** Foram selecionados 53 estudos sobre COVID-19 e infecção secundária bacteriana, mas apenas 16 trabalhos foram de relevância com o tema, incluindo estudos de revisão, estudos prospectivos, estudos retrospectivos e relatos de caso. Em análise dos estudos, foram citadas 15 bactérias, na qual grande maioria são de âmbito hospitalar. As bactérias foram divididas conforme classificação de coloração ou não pelo método de Gram, na qual 19% são Gram Positivas, 55% Gram Negativas (deste grupo sendo 60% Não fermentadoras de glicose e 40% Fermentadoras de glicose) e 26% Não se coram pelo método de Gram. Foram relatadas em 9 países, na qual a China foi o país mais presente entre os trabalhos que relataram tais bactérias. **Conclusão:** Neste estudo concluí-se que as bactérias mais citadas foram da classe das Gram negativas, em exceção da *Staphylococcus aureus*, Gram positiva, sendo a mais citada entre os artigos e a *Mycobacterium tuberculosis* a menos relatada, normalmente encontrados em ambientes hospitalares. Diante dos dados apresentados, recomenda-se profilaxias eficazes contra os microrganismos a fim de minimizar as transmissões dos mesmos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Coinfeção; Infecções Bacterianas.

ABSTRACT

Introduction: With the beginning of the outbreak of the new Coronavirus, belonging to the subfamily *Coronavirinae*, which started in China in 2019, many deaths occurred in the world due to its high transmissibility. Because it is a complex virus and infection action mechanisms that significantly weaken the human immune system, many cases of patients with SARS-CoV-2 become serious and even critical. These end up being susceptible to microbial agents, since the hospital area is an environment conducive to the growth of this group of organism, in addition to the indiscriminate use of antimicrobials causing an increase in microbial resistance. Therefore, it is of great importance to carry out further studies in this area. Thus, this study aimed to demonstrate the main bacteria related to coinfection in critically ill patients with COVID-19 admitted to the ICU. **Methodology:** This study was carried out through a literature

review in databases such as Google Scholar, PubMed, SciELO and information sites of recognized health institutions, with the descriptors “serious cases of COVID-19”; “bacterial coinfection in COVID-19”; “ICU infections”; “bacterial infections”; “secondary infections”. Only articles and works relevant to the topic were selected. **Results/Discussion:** 53 studies on COVID-19 and secondary bacterial infection were selected, but only 16 studies were relevant to the topic, including review studies, prospective studies, retrospective studies and case reports. In analyzing the studies, 15 bacteria were cited, the vast majority of which are in the hospital environment. Bacteria were divided according to the classification of staining or not by the Gram method, in which 19% are Gram Positive, 55% Gram Negative (of this group, 60% are non-fermenters of glucose and 40% are fermenters of glucose) and 26% are non-staining by Gram's method. They were reported in 9 countries, in which China was the most present country among the studies that reported such bacteria. **Conclusion:** In this study, it was concluded that the most cited bacteria were from the Gram negative class, with the exception of *Staphylococcus aureus*, Gram positive, being the most cited among the articles and *Mycobacterium tuberculosis* the least reported, normally found in hospital environments. In view of the data presented, effective prophylaxis against microorganisms is recommended in order to minimize their transmission.

Keywords: SARS-CoV-2; Coinfection; Bacterial Infections.

1. INTRODUÇÃO

Desde o final de 2019 o mundo vem se deparando com a pandemia do novo Coronavírus que surgiu na cidade de Wuhan, China e se tornou um surto devido a sua elevada transmissibilidade¹. Essa doença já ocasionou mais de 4 milhões e 900 mil mortes pelo mundo todo², mais de 607 mil no Brasil³ e 13.924 no estado de Mato Grosso⁴ até o final do mês de outubro de 2021. Os Coronavírus pertencem a subfamília *Coronavirinae* e apresentam como material genético o RNA de fita simples de sentido positivo com envelope. Além disso, SARS-CoV-2 possui o maior genoma já visto dentre os outros vírus da família^{1,5} e apresenta quadros de leitura que codificam proteínas para a replicação viral, como a proteína spike (S), proteína de membrana (M), proteína do nucleocapsídeo (N) e a proteína do envelope (E), as quais desempenham funções durante todo o processo⁵.

O vírus SARS-CoV-2 ao entrar em contato com a mucosa do epitélio respiratório superior, por via respiratória, faz reconhecimento do receptor do tecido do hospedeiro, enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) com a proteína S da superfície viral, assim realiza-se a ligação entre as células⁶. Tais ligações de receptores, ocorrem em regiões de genes específicos⁷. A enzima conversora de angiotensina 2 é encontrada em vários tecidos e células do corpo, com isso apresentam estudos que o vírus possa infectar diferentes locais, exercendo interação com seus receptores, causando assim infecções sistêmicas⁸.

A infecção de COVID-19 pode ser caracterizada em três fases da doença, sendo elas: Infecção prévia, fase pulmonar (grave) e fase crítica. Dentre as pessoas infectadas pelo vírus, 20% dos casos se tornam graves, normalmente estando ligada à resposta imune da pessoa que

desenvolveu a doença⁹. Alguns fatores que influenciam no agravamento estão relacionados a um sistema imunológico ineficiente do paciente, ou a presença de algum fator de risco¹⁰.

Tang et al (2020) mostra que o uso extensivo de corticosteroides pode não ser benéfico em alguns casos leves ou graves, e o uso de altas doses é associado ao aumento da taxa de mortalidade¹¹. Através dos seus efeitos adversos, causam um atraso na eliminação do vírus e também aumentam o risco de coinfeções bacterianas, já que os mesmos diminuem a capacidade de defesa do organismo, impedindo que seja gerada uma resposta eficaz contra esses agentes agressores, deixando então o paciente suscetível a infecções secundárias¹².

Pacientes que desencadeiam um grau mais grave da doença e precisam ser transferidos para as Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), acabam necessitando do auxílio da intubação endotraqueal após pelo menos 48 horas de ventilação mecânica e ao passarem por esse processo, ficam sujeitos a adquirirem patógenos microbianos¹³. Em se tratando da pandemia, devido à grande demanda, muitos protocolos de higienização não são executados, ou não são feitos corretamente, ocasionando infecções bacterianas. Entre as pessoas que estão em UTI com COVID-19, cerca de 30% adquirem infecções secundárias bacterianas devido ao procedimento de intubação^{13,14}.

As coinfeções bacterianas em pacientes de UTI com COVID-19 têm se tornado recorrentes devido ao uso empírico de antimicrobianos, que ocasionam aumento da resistência a esses medicamentos¹⁵. Mesmo com todas as medidas protetivas contra o Coronavírus, ainda se tem muita propagação de outros microrganismos em áreas hospitalares e isso têm se tornado um preocupante problema de saúde pública, tornando necessário a realização de mais estudos nessa área¹⁶. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo demonstrar as principais bactérias relacionadas a coinfeção em pacientes graves com COVID-19 internados em UTI.

2. METODOLOGIA

Este estudo se trata de uma revisão bibliográfica, realizada por meio de pesquisa nas bases de dados como Google Acadêmico, PubMed, SciELO e sites informativos de instituições de saúde reconhecidas, dispondo dos descritores em língua portuguesa e inglesa: “casos graves de COVID-19”; “coinfeção bacteriana na COVID-19”; “infecções de UTI”; “infecções bacterianas”; “infecções secundárias”. Foram utilizados os softwares Excel e Word, para produção de gráficos e tabelas. Dessa forma, na pesquisa foram selecionados artigos, sites informativos reconhecidos, livros, teses e dissertações publicadas entre o ano de 2019 até novembro de 2021 para a análise do estudo. A seleção dos artigos foi feita a partir dos títulos e

resumos, que tiveram concordância com o tema, escolhendo os que proporcionaram relevância científica e que estivessem de acordo com o trabalho. Os materiais excluídos, foram os que não possuíam importância científica e que não contribuíram para o objetivo central do trabalho. Por fim, ao se tratar de uma revisão bibliográfica não foi necessária submissão ao Comitê de Ética.

Segue, abaixo, o fluxograma com a descrição cronológica da metodologia do projeto (Figura 1).

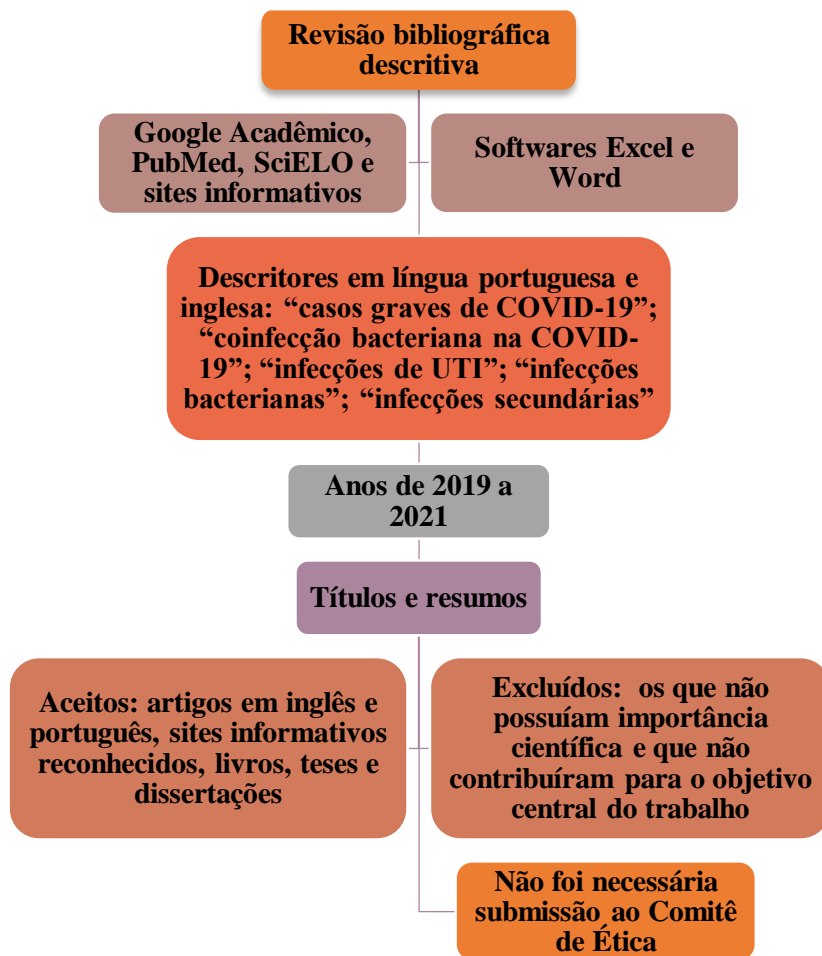


Figura 1. Fluxograma com descrição das atividades realizadas na metodologia do trabalho.

3. RESULTADOS/DISCUSSÃO

3.1. Bactérias causadoras das infecções secundárias em pacientes com COVID-19

Como forma de entender melhor esses casos de coinfeção, foram analisados um total de 53 estudos sobre COVID-19 e infecção secundária bacteriana. Dentre eles, foram selecionados 16 trabalhos que correlacionam com o tema, incluindo estudos de revisão, estudos prospectivos, estudos retrospectivos e relatos de caso.

Segue a baixo fluxograma referente a coleta de artigos para produção dos resultados (Figura 2).

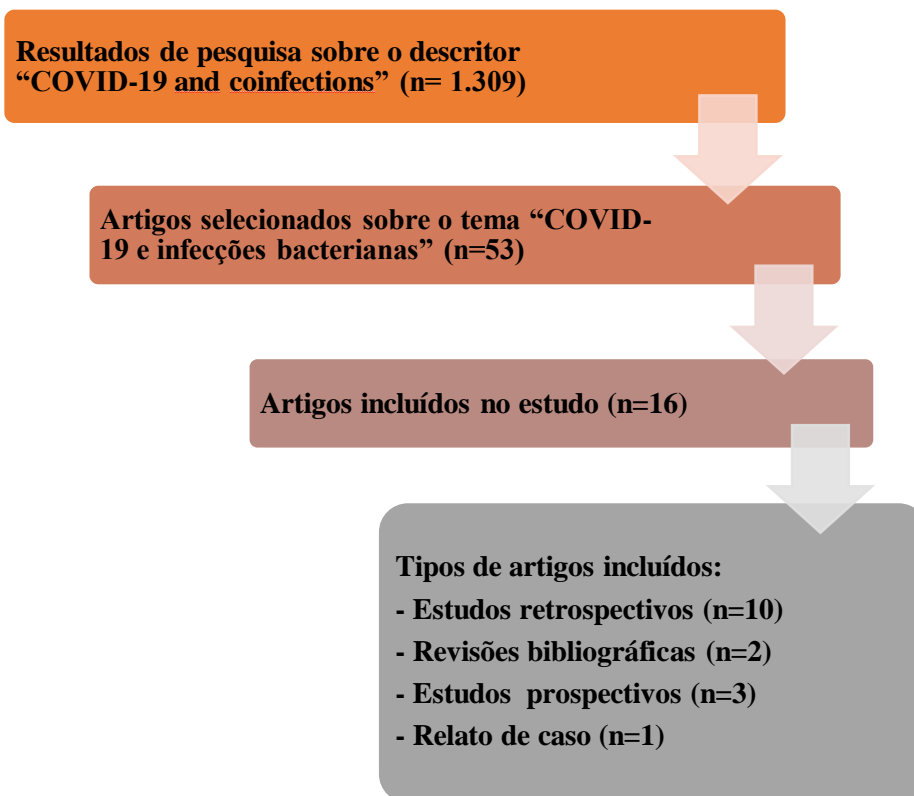


Figura 2: Fluxograma da seleção dos artigos.

Os artigos selecionados foram utilizados para a obtenção dos resultados, incluindo listagem das principais bactérias que causam infecções secundárias em pacientes com COVID-19, citadas por alguns autores em vários países (Tabela 1). A partir da análise, identificou-se 15 bactérias, as quais as mais citadas foram *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente. Muitas das bactérias citadas, são de âmbito hospitalar, relacionadas aos cuidados da saúde. Estudos realizados em alguns hospitais de referência, demonstram que 5,5 a 8% das pessoas que são submetidas ao tratamento intensivo tiveram coinfeções^{17,18}. Segundo Contou et al (2020), 28% de pacientes graves com SARS-CoV-2 em UTI, adquirem coinfeção bacteriana respiratória¹⁹. As infecções secundárias, em admissão no ambiente de UTI, não estão associadas apenas ao trato respiratório pelo Coronavírus por ventilação mecânica, mas em coinfeções bacterianas no trato urinário e corrente sanguínea, por utilização de apetrechos e contato na intubação do paciente^{17,20}. Em pandemias, taxas de infecções em UTI aumentam, devido a várias condições, carga de trabalho, higienização, critérios de avaliações para tais coinfeções, assim influenciando no controle de dados da literatura sobre o assunto^{20,21}.

Tabela 1: Principais bactérias causadoras de coinfeção em pacientes com COVID por países e tipos de estudos publicados.

Bactérias Causadoras de Co-infecção	Autores	Países	Tipo de estudo
<i>Staphylococcus aureus</i>	²² HUGHES et al.,2020	Inglaterra	Estudo prospectivo
	²³ VERROKEN et al., 2020	Estados Unidos	Estudo retrospectivo
	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁵ FU et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
	²⁷ CALCAGNO et al., 2020	Itália	Estudo retrospectivo
	²⁸ BARRASA et al., 2020	Espanha	Estudo retrospectivo
	²⁹ SOUZA et al., 2020	Brasil	Relato de caso
	¹⁹ CONTOU et al., 2020	França	Estudo retrospectivo
	²⁰ SHARIFIPOUR et al., 2020	Irã	Estudo prospectivo
<i>Acinetobacter baumannii</i>	³⁰ CHEN et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	³¹ WANG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
	¹⁹ CONTOU et al., 2020	França	Estudo retrospectivo
	³² ZHANG H. et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁰ SHARIFIPOUR et al., 2020	Irã	Estudo prospectivo
	²⁵ FU et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	²² HUGHES et al.,2020	Inglaterra	Estudo prospectivo
	³⁰ CHEN et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁵ FU et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
	²⁷ CALCAGNO et al., 2020	Itália	Estudo retrospectivo
	³³ YANG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	³² ZHANG H. et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
<i>Haemophilus influenzae</i>	²³ VERROKEN et al., 2020	Estados Unidos	Estudo retrospectivo
	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	³⁴ LANGFORD et al.,2020	Canadá	Revisão de literatura
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
	²⁷ CALCAGNO et al., 2020	Itália	Estudo retrospectivo
	²⁸ BARRASA et al., 2020	Espanha	Estudo retrospectivo
	¹⁹ CONTOU et al., 2020	França	Estudo retrospectivo
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	²² HUGHES et al.,2020	Inglaterra	Estudo prospectivo
	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	³⁴ LANGFORD et al.,2020	Canadá	Revisão de literatura
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura

	³³ YANG, et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁸ BARRASA et al., 2020	Espanha	Estudo retrospectivo
	¹⁹ CONTOU et al., 2020	França	Estudo retrospectivo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	²² HUGHES et al.,2020	Inglaterra	Estudo prospectivo
	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁷ CALCAGNO et al., 2020	Itália	Estudo retrospectivo
	³⁰ CHEN et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁸ BARRASA et al., 2020	Espanha	Estudo retrospectivo
	¹⁹ CONTOU et al., 2020	França	Estudo retrospectivo
<i>Enterobacter spp</i>	²² HUGHES et al.,2020	Inglaterra	Estudo prospectivo
	³¹ WANG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
	²⁷ CALCAGNO et al., 2020	Itália	Estudo retrospectivo
	¹⁹ CONTOU et al., 2020	França	Estudo retrospectivo
<i>Moraxella catarrhalis</i>	²³ VERROKEN et al., 2020	Estados Unidos	Estudo retrospectivo
	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁷ CALCAGNO et al., 2020	Itália	Estudo retrospectivo
	¹⁹ CONTOU et al., 2020	França	Estudo retrospectivo
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
	³⁵ ZHANG J. et al., 2020	China	Estudo prospectivo
<i>Enterococcus spp</i>	²² HUGHES et al.,2020	Inglaterra	Estudo prospectivo
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
	³² ZHANG H. et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
<i>Mycoplasma spp</i>	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	³⁵ ZHANG J. et al, 2020	China	Estudo prospectivo
	³⁴ LANGFORD et al.,2020	Canadá	Revisão de literatura
<i>Escherichia coli</i>	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	²⁷ CALCAGNO et al., 2020	Itália	Estudo retrospectivo
<i>Legionella pneumophila</i>	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
	³⁰ CHEN et al., 2020	China	Estudo retrospectivo
<i>Serratia spp</i>	²² HUGHES et al.,2020	Inglaterra	Estudo prospectivo
	²⁶ LANSBURY et al., 2020	Inglaterra	Revisão de literatura
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	²⁴ SONG et al., 2020	China	Estudo retrospectivo

De acordo com os estudos realizados em artigos, 9 países foram relatados, sendo eles, Brasil, Canadá, China, Espanha, Estados Unidos, França, Inglaterra, Irã e Itália, na qual obteve uma maior frequência das bactérias *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, sendo citadas em 9 e 7 dos países, respectivamente (Figura 3).

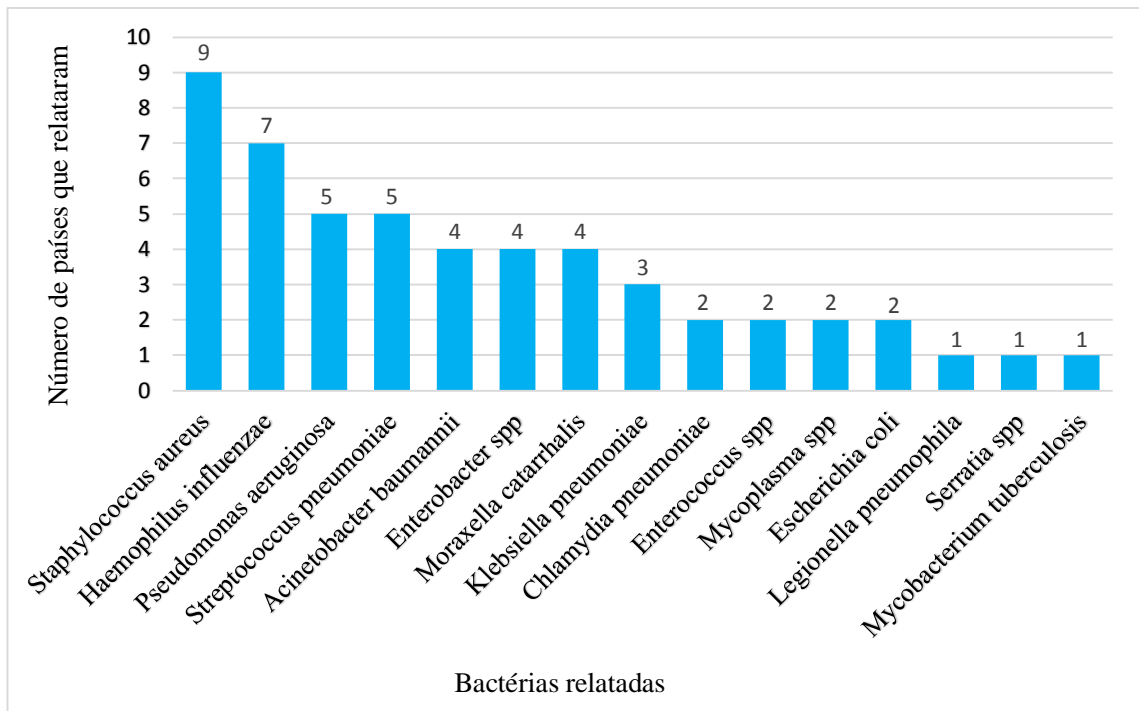


Figura 3: Quantidade de países que citaram cada bactéria como coinfeção do vírus COVID-19.

A China foi o país mais presente entre os trabalhos que relataram tais bactérias, seguido da Inglaterra. Isso pode ter ocorrido, devido os primeiros casos de COVID-19 terem se iniciado na China, ou mesmo por ser um dos países que mais publica artigos no mundo. Porém, não houve nenhuma correlação nos trabalhos sobre a prevalência dessas coinfeções nesses locais (Figura 4)

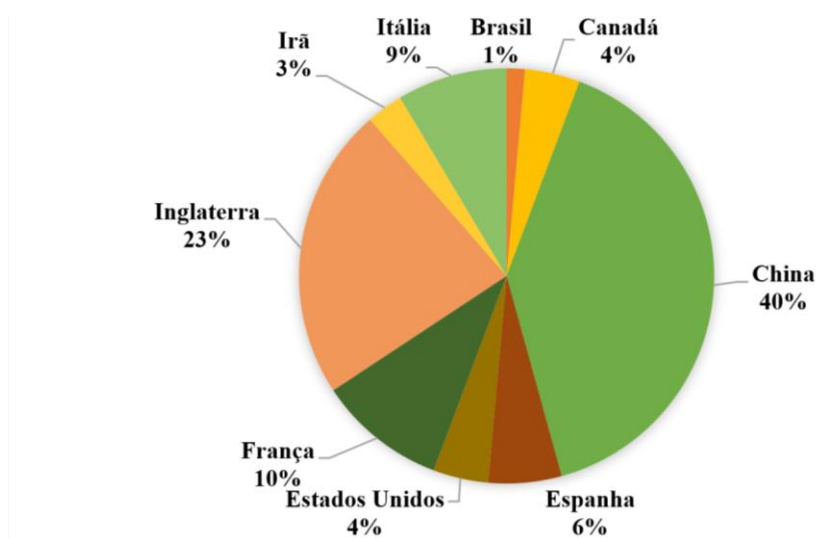


Figura 4: Frequência dos países relatados nos artigos.

3.2. Classificação conforme composição da parede celular das bactérias em pacientes com COVID grave

As bactérias de importância médica possuem várias formas de patogenia e classificações, geralmente baseadas na estrutura bacteriana (incluindo composição de parede celular) e formas de identificação laboratorial. O Coronavírus possui afinidade com a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), que está localizada em vários tecidos do hospedeiro, tanto no epitélio respiratório, quanto em células intestinais, causando um desequilíbrio na microbiota do trato gastrointestinal, facilitando uma infecção bacteriana secundária, e espalhando o vírus para outros tecidos do corpo, produzindo citocinas, gerando uma resposta imunológica, assim prejudicando a função dos linfócitos^{30,36}. Zhang et al (2020) afirmam que tais desequilíbrios imunológicos, ocasionam uma maior chance de ocorrer infecção bacteriana secundária³².

Abaixo são divididas as bactérias causadoras de coinfeção em pacientes graves de COVID-19, conforme classificação de coloração ou não pelo método de Gram (Figura 5).

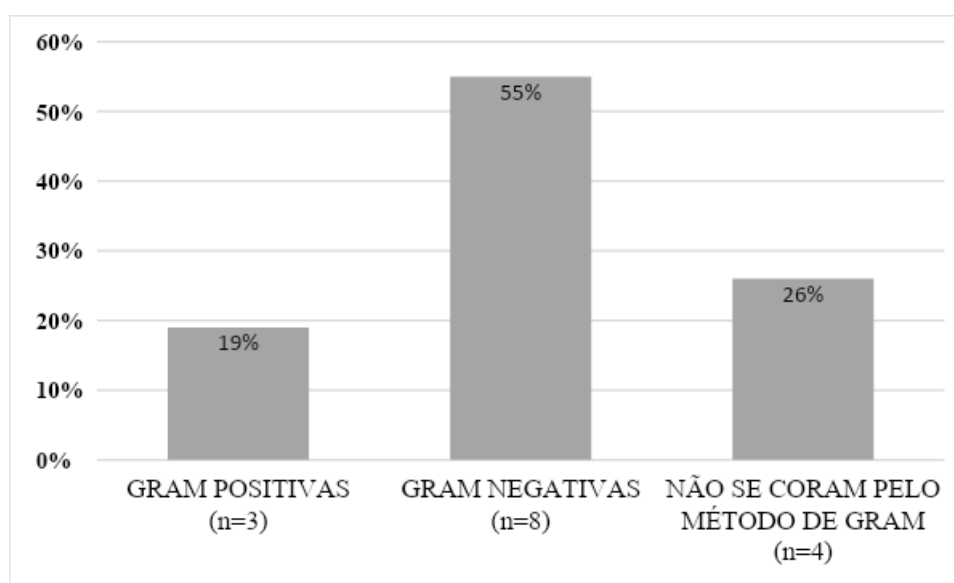


Figura 5: Classificações entre as bactérias de acordo com a sua parede celular, identificadas por Gram positivas, Gram negativas e a classe das que não se coram pelo método de Gram.

3.2.1. Gram Positivas

Dentre as bactérias listadas, 19% são Gram positivas, sendo elas *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus spp* (Figura 5). Zhang et al (2020) observaram um índice maior de bactérias Gram-positivas após procedimentos invasivos, devido a colonização da pele³².

Segundo Guo et al (2019) preconizam que as infecções bacterianas, são consideradas a principal causa de mortalidade em pneumonia grave por vírus³⁷. Infecções em ambientes de UTI por bactérias Gram positivas podem chegar a 14% dos casos, sendo ainda mais frequentes em casos graves e críticos de COVID-19, que foram submetidos a técnicas invasivas^{32,36}.

As infecções por *S. aureus* mostraram uma resistência à meticilina, causando um aumento na mortalidade em pacientes de UTI^{20,28}, Tortora (2012) afirma ser uma causa hospitalar, relacionado a 20% das infecções³⁸. O patógeno causador da pneumonia pneumocócica, *Streptococcus pneumoniae*, possui características de identificação radiográfica, similar a pneumonia por SARS-CoV-2, onde necessita de testes mais precisos para identificação dessa coinfeção. Pacientes positivos para infecção por *S. pneumoniae* que fazem uso de substâncias tóxicas (drogas lícitas e ilícitas) e possuem alguma enfermidade tiveram um pior prognóstico^{21,39}.

O mecanismo do COVID-19, pode se aderir a mucosas intestinais, pela mesma forma do respiratório, onde o vírus se liga ao receptor ECA2, causando desequilíbrio da microbiota, deste modo facilitando a infecção bacteriana por *Enterococcus spp*³⁶.

3.2.2. Gram Negativas

Dentre as bactérias identificadas no estudo, 55% são Gram negativas (Figura 5), sendo *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli* e *Serratia spp*. Dentre elas, ainda há uma subdivisão em bactérias fermentadoras de glicose com 40% (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli* e *Serratia spp*) e não fermentadoras de glicose, com 60% (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*) (Figura 6).

As espécies descritas acima, correspondem ao maior grupo de bactérias citadas nos estudos realizados, mostrando ser mais comum coinfeções por bactérias Gram negativas, mas não sugere predileção completa por elas. Também indica que os principais mecanismos de resistência que afetam os agentes beta-lactâmicos são as enzimas Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL) que é presente em *P. aeruginosa* e a enzima carbepenamase que está presente em algumas cepas de *K. pneumoniae*^{17,40}. Possuem características únicas em suas estruturas, como sua parede celular que é composta por uma camada de peptidoglicano e outras camadas como lipoproteína, membrana externa e lipopolissacarídeo. Ligada a essa parede celular, existe uma endotoxina, conhecida na sua forma pura lipopolissacarídeos (LPS), que causam várias

reações no organismo quando infectadas, que provocam a elevação na temperatura do paciente, mudança nas células sanguíneas, hipotensão e choque, que podem levar a morte do mesmo⁴¹.

A pretexto dessas estruturas, as bactérias Gram negativas se tornam complexas de serem tratadas, pois são oportunistas, onde se aproveitam do estado do paciente, como Zhang et al (2020) mostrou que pacientes que foram submetidos a intubação traqueal, apresentaram após alguns dias infecções secundárias deste grupo³². Algumas delas são altamente resistentes aos tratamentos conciliados a antibióticos, tanto as bactérias fermentadoras de glicose como as não fermentadoras. Atualmente devido a quantidade do uso inadequado dos fármacos carbapenêmicos em diversos hospitais terem aumentado significativamente após o COVID-19, propiciou um efeito negativo dos mesmos, elevando ainda mais a resistência microbiana⁴².

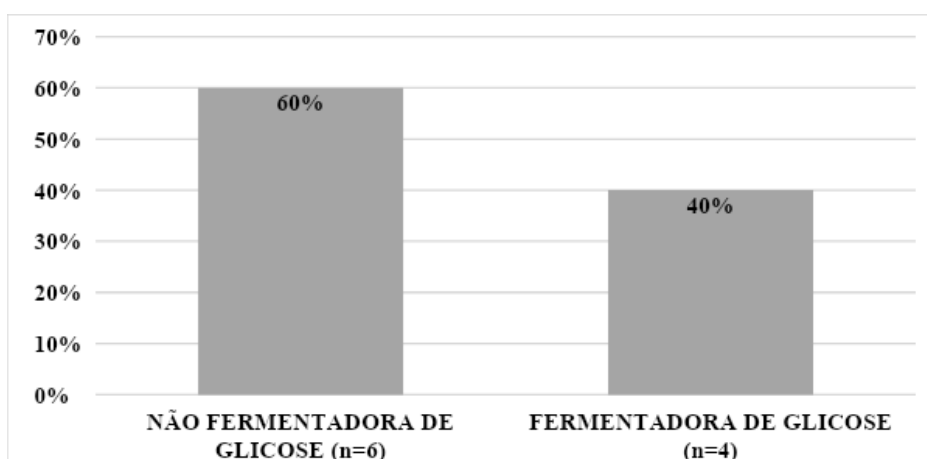


Figura 6: Bactérias do grupo Gram negativas diferenciadas em fermentadoras e não fermentadoras de glicose.

As bactérias do grupo fermentadoras de glicose tendem a serem mais patogênicas em relação as bactérias não fermentadoras, pelo fato de possuírem maior sensibilidade aos carbapenêmicos e maior facilidade de proliferação entre elas devido a sua forma de replicação⁴².

3.2.3. Bactérias não coradas pelo método de Gram

As bactérias incluídas no presente estudo que não se coram pelo método de Gram correspondem a 26%, assim sendo *Mycoplasma spp*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila* e *Chlamydia pneumoniae* (Figura 5).

Essa classe de bactéria foi menos relatada nesse trabalho devido a sua baixa frequência. As mais presentes foram a *Mycoplasma spp* e a *Chlamydia pneumoniae*. Essas 4 espécies citadas podem ser consideradas bactérias atípicas, ou seja, não são comuns de serem encontradas. Esses organismos são responsáveis por causarem infecções na comunidade, mas que por falta de higiene, saneamento e descuido, são encontradas em ambientes de UTI, porém

são pouco citadas^{17,43,44}. As legionelas, por exemplo, são bactérias de meio aquático, mas podem estar presentes em ambiente hospitalar como ar condicionado ou em águas de torneiras, devido às condições favoráveis e por isso podem colonizar o trato respiratório^{45,46}. Além disso, a transmissão de *Mycobacterium tuberculosis* é por via aérea e ocorre de pessoa com a doença ativa para outra em contato. Esta, porém, se estiver imunossuprimida, como no caso de pacientes com COVID-19 em UTI, pode adquirir a coinfeção⁴⁷.

3.3. Características e mecanismos de ação específicos das bactérias encontradas em situação de coinfeção com SARS-CoV-2

Cada bactéria possui características próprias e específicas, podendo estar relacionadas a sua forma de resistência, sua morfologia, e a maneira com que ela infecta o organismo. Abaixo segue os mecanismos de ação específicos de cada gênero ou espécie bacteriana:

Staphylococcus aureus: Possui proteína A em sua parede celular, que predispõe um fator de virulência relevante, possuindo em sua composição o plasmídeo, molécula de DNA extra cromossômica na qual realiza replicação independente, que codifica a enzima Beta-lactamases, possuindo resistência antimicrobiana. Característica coagulase-positiva, fator que interfere no processo de coagulação, formando coágulos. Possui função de inutilizar os neutrófilos, assim induzindo ao choque séptico, por se instalarem em células da mucosa. As cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, são restringidas para infecções adquiridas em rede hospitalar^{48,49}.

Streptococcus pneumoniae: Sua parede celular é constituída pela cápsula polissacarídicas, sendo o fator de virulência, interferindo na fagocitose, apresenta a substância C, tal carboidrato que interage com a proteína C-reativa. Classificada como alfa-hemólise, por constituir pneumolisina e hemolisina, não é produtora de Beta-lactamases, mas produz imunoglobulinas A protease, ampliando sua colonização na mucosa do trato respiratório superior⁴⁸. A infecção pneumocócica está relacionada ao estado do paciente, principalmente a uma infecção respiratória viral passada, prejudicando o combate bacteriano⁴⁹.

Enterococcus spp: Classificado como um estreptococo do grupo D, faz parte da microbiota do cólon, microrganismo recorrente, o qual exige um conjunto de antibióticos para combatê-los. Sendo responsáveis pelas infecções do trato gastrointestinal e urinário, por meio de instrumentos na internação, é considerada a infecção adquirida mais frequente no ambiente hospitalar^{48,49}.

Acinetobacter baumannii: É reconhecida como um cocobacilo Gram negativo, não fermentador de glicose, na qual são comumente encontrados na água e no solo, raramente encontrado na microbiota da pele, mas pode ser identificado em infecções no trato urinário,

sepsis, pneumonia, áreas que estejam com a pele ferida ou com lesão, que se não forem tratadas podem levar a septicemia e morte⁴⁶. Essa bactéria possui uma capacidade de persistir agarrada a superfícies sólidas e possui a capacidade de extrair nutrientes essenciais das células e de liberar toxinas capazes de danificar o tecido infectado. Geralmente são patógenos oportunistas que estão associados a ambientes hospitalares, se aproveitando das infecções provenientes de equipamentos de terapia respiratória e cateteres, na qual normalmente está relacionado a pacientes que estão com o sistema imunológico suprimido e comprometido⁴⁸.

Klebsiella pneumoniae: Bactéria de bacilos Gram negativos fermentadores de glicose facultativos, que possuem uma grande cápsula polissacarídica que acaba impedindo a fagocitose, conferindo a suas colônias um aspecto mucóide marcante. Possui uma predileção nos tratos respiratórios superiores e intestinal de humanos, causando normalmente febre e choque que são relacionados à sepsis, pneumonia devido a doença pulmonar crônica e a cateterização que predispõe a UTI. Está ligada diretamente a infecções hospitalares, associado ao tempo de internação dos pacientes e ao uso indiscriminado de antibióticos nos hospitais⁴⁶.

Haemophilus influenzae: Sua característica é de bacilos Gram negativos pequenos com o formato mais específico de cocobacilares, bactéria não fermentadora de glicose, na qual necessita dos fatores X (heme) e V (NAD) para o seu crescimento. Possui uma cápsula polissacarídica que determina principalmente o fator de virulência, normalmente prevalecendo o polissacarídeo capsular do tipo b nas doenças que são invasivas ao ser humano, normalmente se instalando em células do trato respiratório superior⁴⁸. Esse patógeno se torna um dos principais causadores de meningites, além de que são responsáveis por causarem problemas como pneumonia, otite média e sinusite, mas após a inserção da vacina conjugada Hib, ocorreu significativamente os casos de meningites bacterianas⁴⁶.

Pseudomonas aeruginosa: Está na família *Enterobacteriaceae*, mas pode ser diferenciada dos demais através do teste de oxidase, na qual é positiva. Ela possui a característica de bacilos aeróbios Gram negativos, não realiza a fermentação de glicose e lactose e possui uma característica diferencial, que é a produção do pigmento piocianina. É encontrada em fontes de água, mas também pode ser desenvolvida na pele, no cólon e no trato respiratório⁴⁸. As infecções causadas por essa bactéria podem ocorrer em diversos órgãos, devido ao seu fator de virulência serem em grandes quantidades e bem diversificados, além de que se torna uma bactéria multirresistente aos antibióticos devido a ter vários mecanismos de resistências⁴⁶. Possui a capacidade de produzir uma toxina, que vai estar relacionada à sepsis do

paciente, além de inibir a fagocitose através de sua cápsula e fímbria que são fatores de virulência que fazem a adesão nas células⁴⁸.

Enterobacter spp: Se trata de uma bactéria de bacilo Gram negativo entérico, fermentador de glicose, possuem os sítios de infecções mais comuns em vias urinárias e tratos respiratórios, podendo serem infecções vindas de contaminações de equipamentos médicos e medicamentos⁴⁶. Costumam ser bactérias oportunistas em pacientes imunocomprometidos e em pacientes internados em hospitais, causando normalmente pneumonia hospitalar, ITU e sepse. É um patógeno muito resistente a antibióticos⁴⁸.

Moraxella catarrhalis: Sendo ela a principal causadora de infecção da sua espécie, ela tem sua morfologia de cocobacilos Gram negativos, não fermentadores de glicose. É uma bactéria encontrada somente nos seres humanos e na maioria dos casos ela é produtora de β -lactamase. Provoca normalmente doenças pulmonares crônicas, otite e sinusite⁴⁸. É uma bactéria oportunista que afeta adultos que estejam com o seu sistema imunológico debilitado, além de que pode ser um alto risco de infecção para pacientes idosos que estejam doentes devido as células T CD8 e citotóxicas não conseguirem uma boa resposta²⁴.

Escherichia coli: Sua morfologia é de bacilos Gram negativos, anaeróbios facultativos, na qual é uma bactéria que fermenta lactose. Possui três antígenos que podem ser utilizados para identificar o organismo em procuras epidemiológicas: o antígeno O, ou de parede celular; o antígeno H, ou flagelar; e o antígeno K, ou capsular. Ela costuma se instalar no cólon humano, através de suas fímbrias que se aderem às superfícies mucosas, e possui uma cápsula que vai impedir a fagocitose⁴⁸. Realiza a produção de duas enterotoxinas, que causam o choque séptico, além de que as duas provocam diarreias com muco, mas sem sangue, causando também febre baixa e vômito. Tem resistência antibiótica através de enzimas codificadas por plasmídeos⁴⁶.

Serratia spp: Bactéria Gram-negativa da família *Enterobacteriaceae*, que possui como característica a fermentação de lactose e glicose lenta; fatores importantes de sua patogenicidade são que ela produz certas enzimas chamadas de lipase, gelatina e DNase⁴⁸. Pacientes hospitalares ou pacientes que estão imunocomprometidos possuem grandes chances de serem infectados por se tratar de ser um patógeno oportunista, que pode causar infecções urinárias, respiratórias e bacteremias, sendo um patógeno nasocomial⁴⁶.

Mycoplasma spp: Esses organismos são considerados os menores seres vivos de vida livre e são desprovidos de parede celular, por isso se coram fracamente pela coloração de Gram. É o único procaríoto que contém colesterol (esterol encontrado em células eucarióticas) em sua membrana celular, sendo esta composta por 3 camadas flexíveis o que garante variação nas

formas bacterianas. Essas bactérias se apresentam em formas de bacilos afinados que contêm proteínas do bleb, as quais irão se aderir ao epitélio de mucosas do trato respiratório do hospedeiro, danificando o tecido pulmonar. Além disso, elas produzem peróxido de hidrogênio, produto do metabolismo que irá causar necrose das células onde se aderirem. Também podem ser produzidos autoanticorpos ou anticorpos contra hemácias, células do cérebro, pulmão e fígado^{46,48}.

Chlamydia pneumoniae: As clamídias não se coram pelo Gram, sendo necessário o uso de corantes especiais como o Giemsa. São organismos intracelulares obrigatórios e apresentam ciclo de desenvolvimento bifásico único. Durante a infecção, essas bactérias apresentam como mecanismo de ação, um corpo elementar extracelular (infeccioso) que invade a célula e se transforma em um corpo reticular intracelular (não infeccioso) o qual começa a se replicar em um vacúolo chamado de inclusão. Após essa divisão, são formados outros corpos elementares extracelulares, que serão liberados pela célula hospedeira por lise. As primeiras células encontradas após esse ciclo são as do epitélio das vias aéreas e macrófagos alveolares, locais de preferência desses microrganismos^{48,50}.

Mycobacterium tuberculosis: Essas bactérias possuem forma de bacilos e são ácido resistente, sendo fracamente coradas pelo método de Gram. A parede celular desses organismos possui alta quantidade de lipídeos complexos o que os tornam resistentes aos corantes. Além disso, são intracelulares e aeróbios obrigatórios, possuem preferência por órgãos como pulmão e rins, onde se tem abundância de oxigênio. As micobactérias atuam infectando macrófagos e células reticuloendoteliais, se multiplicando em vacúolos chamados fagossomos, presentes no interior delas, sendo a velocidade de crescimento lenta. Para sobreviver às enzimas de digestão do lisossomo, possuem uma parede celular simples de baixa permeabilidade, contendo proteínas que impedem esse processo. As lesões ocasionadas por esse microrganismo podem se comportar em dois tipos, a exsudativa, que é a resposta inflamatória no local da infecção e as lesões granulomatosas (necrose), onde irão conter fagócitos e alguns bacilos tuberculosos mortos^{46,48}.

Legionella pneumophila: As legionelas são bacilos que possuem sua parede celular do tipo Gram negativa, porém se coram fracamente com os corantes de Gram. A exposição a um tempo maior com o corante safranina pode tornar a visibilidade melhor, mas são utilizados outros métodos especiais como a coloração de Dieterle de impregnação pela prata. Essas bactérias são capazes de produzir uma endotoxina (um tipo de lipopolissacarídeo), a qual é um importante fator de virulência⁴⁸. Além disso, são encontradas em ambientes aquáticos, onde

infectam protozoários como as amebas. Essa relação se torna importante, uma vez que as bactérias ficam protegidas do ambiente, proporcionando um aumento na resistência a antibióticos. Sendo assim, a infecção em humanos ocorre pela inalação de gotículas de água ou ar contendo amebas contaminadas ou a própria bactéria. Ao entrarem em contato com o trato respiratório, chegam aos pulmões, onde encontram os macrófagos que irão realizar a fagocitose. Porém, essas bactérias podem sobreviver a esse mecanismo e ainda, produzirem uma citotoxicidade, a qual irá gerar uma resposta inflamatória⁴⁶.

3.4. Outros microrganismos

Embora este trabalho seja voltado para coinfeções bacterianas em pacientes com COVID-19, alguns autores relataram a presença de outros microrganismos como fungos e vírus. Alguns citaram a infecção secundária de fungos como *Aspergillus fumigatus*, *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* e outras espécies de vírus^{17,22,30,51}. A maior incidência foi de *Candida albicans*, por ser um patógeno oportunista, e se aproveitar do estado do paciente com organismo comprometido em sepse viral^{32,52}. Salehi et al (2020) também relataram que pacientes hospitalizados confirmados com o vírus e com candidíase orofaríngea apresentaram patógenos como *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida parapsolosis sensu stricto*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei*.⁵²

Pacientes com COVID-19 que estão em estado grave e tendem a possuir uma condição imunocomprometida correm um risco significativo para adquirirem essas coinfeções fúngicas, então assim como as bactérias, esses microrganismos citados também necessitam de estratégias e profilaxias que sejam eficientes para e manter um cuidado apropriado que traga segurança e benefícios para esses pacientes⁵².

4. CONCLUSÃO

Neste estudo concluí-se que as bactérias mais citadas foram da classe das Gram negativas, seguido de Gram positivas e das que não se coram pelo método de Gram. As bactérias mais comuns entre os trabalhos, foi *Staphylococcus aureus* e a menos encontrada a *Mycobacterium tuberculosis*. Além disso, são microrganismos normalmente encontrados em ambientes hospitalares, onde vários materiais ou equipamentos podem estar infectados e servirem como meio de transmissão para os enfermos, agravando o caso.

Essas coinfeções foram encontradas em diversos países, e existe uma variação na bactéria mais frequente em cada país. O país que teve um maior relato de infecções secundárias

foi a China. No Brasil há poucos estudos que tratam deste tema, mesmo sendo um dos países com maior número de casos de morte do mundo, fato que ressalta ainda mais a importância deste tipo de pesquisa no país.

De fato, sabe-se que maneiras de profilaxia eficazes contra os microrganismos devem ser implementadas nos locais hospitalares, para evitar a propagação dos mesmos. Em vista disso, por ser um novo vírus e muitas bactérias existentes, estudos ainda necessitam ser realizados, para se ter uma associação adequada entre COVID-19 e infecção secundária bacteriana.

5. REFERÊNCIAS

1. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N e Esmaeilzadeh A. COVID- 19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021; 23: 3303. DOI: 10.1002 / jgm.3303.
2. Organização Mundial da Saúde. Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19) [acesso em 30 outubro 2021]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
3. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil [acesso em 30 outubro 2021]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
4. Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso. Painel Informativo COVID-19 [acesso em 30 outubro 2021]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/informe/584>.
5. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Sushil RJ, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of Coronavírus disease 2019 (COVID-19). Postgraduate Medical Journal 2020; 96: 753-758. DOI: 10.1136 /postgradmedj-2020-138234.
6. Brito SBP, Braga IO, Morais MM, Cunha CC, Leão SC, Takenami I. Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. J Bras Patol Med Lab. 2020; 56: 1-10. DOI: 10.5935/1676-2444.20200056.
7. Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. Role of inflammatory markers in corona vírus disease (COVID-19) patients: A review. Experimental Biology and Medicine. 2020; 245: 1368–1375. DOI: 10.1177/1535370220939477.
8. Cordeiro LP, Isabel RGQC, Falção MLB, Leite YS, Magalhães IE, Silva VL. Considerações imunológicas sobre a patogenia da infecção pelo sars-cov-2. Revista Científica da FMC. 2020; Vol. 15, nº 2. DOI: 10.29184/ 1980-7813.
9. Correia VM, Padrão EMH, Oliveira LLH, Oliveira VZ, Mesquita OS, Cunha VP, et al. Manual de conduta na COVID-19. 2020, edição 1; 101 [acesso em 7 abril 2021]. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555760767/>.
10. McIntosh K. Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19). Revisão de literatura: março de 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/Microsoft/Downloads/4%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Microsoft/Downloads/4%20(1).pdf).

- 11.** Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji Z, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immunol.* 2020, 11:1708. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01708.
- 12.** Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavírus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020; 323(18): 1824-1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
- 13.** Luyt CE, He´kimian G, Kouleuti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2018, 24:332–338. DOI:10.1097/MCC.0000000000000526.
- 14.** Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Lopez AA, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2021) 40: 495–502. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>.
- 15.** Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Resistência antimicrobiana em UTIs: uma atualização à luz da pandemia de COVID-19, Opinião Atual em Cuidados Críticos: outubro de 2020 – Vol. 26 - Edição 5 - p 433-441. DOI: 10.1097 / MCC. 0000000000000755.
- 16.** Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350.
- 17.** Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavírus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*; 71(9):2459–68, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa530.
- 18.** Baskaran V, Lawrence H, Lansbury L, Webb K, Safavi S, Zainuddin I, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: An observational cohort study from England. 2020 October. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.27.20219097>.
- 19.** Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Flandre PL, Dubert M, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, Plantefève G. Coinfecções bacterianas e virais em pacientes com pneumonia grave por SARS-CoV-2 internados em uma UTI francesa. *Ann. Intensive Care*, 10:119, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>.
- 20.** Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Ardakani RF, Koohpaei A, Doosti Z, Golzari SEJ. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19

patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases*, 20:646, 2020. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z.

21. Pal C, Przydzial P, Chika-Nwosuh O, Shah S, Patel P, Madan N. *Streptococcus pneumoniae* Coinfection in COVID-19: A Series of Three Cases. *Hindawi*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8849068>.

22. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Elsevier*, 1395-1399, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>.

23. Verroken A, Scohy A, Gérard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Critical Care*, 24:410, 2020. DOI: : <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03135-7>.

24. Song W, Jia X, Zhang X, Ling Y, Yi Z. Co-infection in COVID-19, a cohort study. *Journal of infection*, vol. 82, ed.3, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.006>.

25. Fu Y, Yang Q, Xu M, Kong H, Chen H, Fu Y, Yao Y, Zhou H, Zhou J. Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020. DOI: 10.1093 / ofid / ofaa220.

26. Lansburya L, Limb B, Baskarana V, Limc WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Elsevier*, 266-275, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.

27. Calcagno A, Ghisetti V, Burdino E, Trunfio M, Alice T, Boglione L, Bonora S, Perri GD. Co-infection with other respiratory pathogens in COVID-19 patients. *Elsevier*, 297-298, 2021. DOI: 10.1016 / j.cmi.2020.08.012.

28. Barrasa H, Martín A, Maynar J, Quinonero AA, Blasco AC. High rate of infections during ICU admission of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia: A matter of time. *Journal of infection*, vol. 82, ed.5, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.001>.


29. Souza VRR, Moreira SV, Oliveira LLF, Costa LMS, Nascimento RC, Gonçalves NF, Santos DS, Oliveira PLM. Coinfecção por SARS-CoV-2 e *S. aureus* em pacientes internados em UTI pediátrica de hospital federal no Rio de Janeiro: relato de dois casos clínicos. *Residência Pediátrica*; 2020. DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-364.

- 30.** Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, Hu T, Li J, Zhou X, Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol.104, 7777–7785, 2020. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6.
- 31.** Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, vol.71, 769-777 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>.
- 32.** Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, Chen H, Guo M, Chen S, Sun F, Mao R, Qiu C, Zhu Z, Ai J, Zhang W. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*; 9 (1): 1958-1964, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437>.
- 33.** Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8: 475–81, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- 34.** Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JPR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 26, 1622-1629, 2020. DOI: 10.1016 / j.cmi.2020.07.016.
- 35.** Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;00:1–12. DOI: 10.1111/all.14238.
- 36.** Mohapatra RK, Dhama K, Mishra S, Sarangi AK, Kandi V, Tiwari R, Pintilie L. The microbiota-related coinfections in COVID-19 patients: a real challenge. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10:47, 2021. DOI: 10.1186/s43088-021-00134-7.
- 37.** Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, Qu J. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Frente. Microbiol.* 10:2752, 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02752.
- 38.** Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiologia*. 10. ed.- Porto Alegre: Artmed, 2012.
- 39.** Cucchiari D, Pericàs JM, Riera J, Gumucioe R, Md EC, Nicolás D. Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Elsevier Espana*; 0025-7753, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.022>.

- 40.** Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Resistência antimicrobiana em UTIs: uma atualização à luz da pandemia de COVID-19, *Opinião Atual em Cuidados Críticos*: outubro de 2020 – Vol. 26 - Edição 5 - p 433-441 doi: 10.1097 / MCC. 0000000000000755.
- 41.** Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance. 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16373-0_5.
- 42.** Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. 2019. DOI: 10.1093/cid/ciz824.
- 43.** Albrecht M, Sharma CM, Dittrich MT, Müller T, Reinhardt R, Vogel J, Rudel T. The transcriptional landscape of *Chlamydia pneumoniae*, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-10-r98>.
- 44.** Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: An update, 2016. DOI: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.174112>.
- 45.** Etto HY, Razzolini MTP. Detecção de bactérias do gênero *Legionella* em amostras de água de sistemas de ar condicionado, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400015>.
- 46.** Trabulsi LR, Alterthum F. *Microbiologia*. 6. Ed – São Paulo: Atheneu, 2015.
- 47.** Cezar MC. Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente, *Pulmão RJ* 2012;21(1):41-45. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/10.pdf.
- 48.** Levinson W. *Microbiologia médica e imunologia*. 10. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2011.
- 49.** Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*. 7. Ed.- Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- 50.** Lausen, M, Pedersen MS, Rahman, N, Holm-Nielsen LT, Farah F, Christiansen, G, Birkelund S. Opsonophagocytosis of *Chlamydia pneumoniae* by Human Monocytes and Neutrophils, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00087-20>.

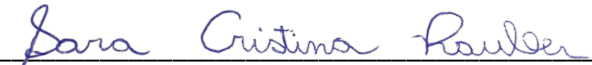
51. Verweij PE, Gangneux JP, Bassetti M, Brüggemann RJM, Cornely OA, Koehler P, Lass-Flörl C, van de Veerdonk FL, Chakrabarti A, Hoenigl M; European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human and Animal Mycology; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe*, 2020. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30027-6.

52. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Jamalimoghadam, Siahkali S, Izadi A, Kord M, Dehghan Manshadi SA, Seifi A, Ghiasvand F, Khajavirad N, Ebrahimi S, Koohfar A, Boekhout T, Khodavaissy S. Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 Patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13137>.



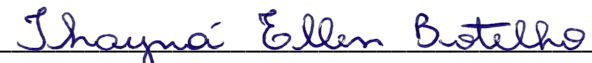
MILENA ALBRECHT SAUERESSIG

1120200818



SARA CRISTINA RAUBER

1120200418



THAYNÁ ELLEN BOTELHO

1120200518