



## COINFEÇÃO BACTERIANA RELACIONADA AO COVID-19

### BACTERIAL COINFECTION RELATED TO COVID-19

Marya Eduarda R. Medeiros<sup>1</sup>, Jannaina F. M. Vasco<sup>2</sup>

#### Resumo

Inúmeras epidemias virais ocorreram nos últimos vinte anos e recentemente em dezembro de 2019 ocorreu em Wuhan na China uma epidemia de casos de infecção respiratória aguda, ao decorrer dos estudos concluiu-se que a causa da infecção é um novo vírus da família dos coronavírus (CoV) chamado síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV2) a doença foi nomeada coronavírus 2019 (COVID-19), a qual é uma doença respiratória e associada ao sistema gastrointestinal, está sempre relacionada a um patógeno oportunista. Esse trabalho teve por objetivo descrever sobre os principais microrganismos associados a coinfeção bacteriana, o qual é uma revisão de literatura em que foram selecionados dados sobre a coinfeção bacteriana associada a COVID-19. Os Coronavírus são vírus envelopados e possuem genoma RNA de fita simples, são subdivididos em quatro gêneros de acordo com sua evolução, Alfa, Beta, Gama e Deltacoronavírus, diversas aves, mamíferos e os seres humanos podem ser infectados pelo coronavírus. A gravidade da doença varia de acordo com cada indivíduo, ele pode ser assintomático, desenvolver sintomas leves ou complicações. A COVID-19 está associada a coinfeção com outros microrganismos sendo que principalmente com bactérias, fato que é de grande relevância pois a coinfeção tem relação com a ocorrência e no desenvolvimento da infecção pelo SARS-CoV2, podendo ocasionar complicações no quadro do paciente. As principais bactérias são: *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Rothia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.* é importante estudar sobre a coinfeção bacteriana associada a COVID-19 para que com os dados clínicos o tratamento seja mais eficaz.

**Palavras-chave:** COVID-19. SarsCov. Coinfection. Bacteria.

#### Abstract

Numerous viral epidemics have occurred in the past twenty years and recently in December 2019 in Wuhan, China an epidemic of cases of acute respiratory infection. During the studies it was concluded that the cause of the disease is a new virus of the coronavirus family (CoV) called severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV2) the disease was named coronavirus 2019 (COVID-19), which is a respiratory disease and associated with the gastrointestinal system, is always related to an opportunistic pathogen. This study aimed to describe the main microorganisms associated with bacterial coinfection, which is a literature review in which data on bacterial coinfection associated with COVID-19 were selected. Coronaviruses are enveloped viruses and have a single-stranded RNA genome, subdivided into four genera according to their evolution, Alpha, Beta, Gamma and Deltacoronavirus. Several birds, mammals and humans can be infected with the coronavirus. The severity of the disease varies with each individual, he may be asymptomatic, develop mild symptoms or complications. COVID-19 is associated with co-infection with other microorganisms, mainly with bacteria, a fact that is of great relevance since co-infection is related to the occurrence and development of SARS-CoV2 infection, which can cause complications in the patient's condition. The main bacteria are: *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Rothia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.* it is important to study about the bacterial coinfection associated with COVID-19 so that with the clinical data the treatment is more effective.

**Keywords:** COVID-19. SarsCov. Coinfection. Bacteria.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: maryarodrigues25@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: jannaina.vasco@utp.br



## 1 Introdução

Inúmeras epidemias virais ocorreram nos últimos vinte anos, dentre elas foi a síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV) de 2002 a 2003, H1N1 em 2009, o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e em dezembro 2019 ocorreu em Wuhan na China uma epidemia de casos de infecções respiratórias aguda. Inicialmente os médicos não sabiam qual o agente causador dessa infecção respiratória e nomearam de “pneumonia de etiologia desconhecida”, pois os sintomas apresentados pelos pacientes eram semelhantes aos de pneumonia viral. Ao decorrer dos estudos foi concluído que a causa da doença é um novo vírus que pertence à família dos coronavírus (CoV), conhecido como síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV2) e a doença foi nomeada doença coronavírus 2019 (COVID-19) (CASCELLA *et al.*, 2020).

A COVID-19 é uma doença respiratória e também está associada ao sistema gastrointestinal, a infecção ocorre por gotículas respiratórias e depois que os pacientes adquirem esse vírus apresentam sintomas variáveis, que vão de leves á graves (NETEA *et al.*, 2020; SU *et al.*, 2016).

A doença COVID-19 está sempre associada à um patógeno oportunista, além da patogênese da SARS-CoV-2, a coinfeção microbiana desempenha um papel importante na ocorrência e no desenvolvimento da infecção pela SARS-CoV-2, aumentando as dificuldades de diagnóstico, tratamento, prognóstico de COVID-19 e até mesmo aumentando o sintoma da doença e mortalidade (CHEN *et al.*, 2020).

Esse trabalho tem por objetivo descrever sobre os principais microrganismos envolvidos em coinfeção bacteriana associada à COVID-19, conhecendo quais são esses principais microrganismos pode-se entrar com tratamentos empíricos e dessa forma obter resultados ainda mais eficazes para cada indivíduo.

## 2 Metodologia

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura, em que serão selecionados dados e informações a partir de fontes atuais sobre a coinfeção bacteriana associada ao COVID-19, tema que será abordado neste estudo.

Os artigos utilizados foram obtidos e selecionados por meio de busca das seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os descritores aplicados para busca dos mesmos foram estabelecidos com o auxílio da plataforma de classificação da linguagem de artigos científicos Descritores em Ciências da Saúde-DeCS, foram definidos os seguintes termos: “Covid-19”, “coinfeção” e “SarsCov”.

A pesquisa foi realizada durante o período de agosto a dezembro de 2020, para a inclusão dos artigos foram estabelecidos alguns critérios, tais como: artigos que datam dos últimos dez anos, publicados em português e inglês, utilizados artigos sobre o vírus Sars-CoV, sobre a origem do



vírus, artigos sobre coinfeção da doença COVID-19 com outros microrganismos e artigos sobre os microrganismos que estão associados a coinfeção.

### 3 Discussão

#### 3.1 Os Coronavírus:

Os coronavírus (CoVs), receberam esse nome em 1968 pois sua característica estrutural observada em microscopia se parece com uma coroa, eles pertencem a família Coronaviridae; na ordem Nidovirales, a qual inclui três famílias: Arterividae, Roniviridae e o mais recentemente descrito Mesoniviridae. São vírus envelopados e possuem genoma RNA de fita simples, eles são subdivididos em quatro gêneros de acordo com sua evolução, Alfa, Beta, Gama e Deltacoronavírus (KIN *et al.*, 2015).

Uma grande variedade de aves, mamíferos e os seres humanos podem ser infectados pelo coronavírus, essa infecção pode ser gastrointestinal ou respiratória. Seis diferentes coronavírus humanos (HCoVs) foram identificados: HCoV-229E, HCoV-NL63 do gênero *Alphacoronavirus*; HCoV-OC43, HCoV-HKU1 gênero *Betacoronavirus*; Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), pertencentes ao gênero *Betacoronavirus*. Os quatro primeiros causam infecções leves do trato respiratório superior, mas pode ter quadro agravado em caso de bebês, imunocomprometidos e idosos infectados por eles, já os dois últimos levam a sintomas mais graves (KIN *et al.*, 2015).

Nos anos de 2002 e 2003 ocorreu uma epidemia do coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) teve seu início na China e em seguida se espalhou por diversos países levando a 8.000 casos e 800 mortes, e em 2012 na Arábia Saudita ocorreu uma epidemia de casos de Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) que tem aproximadamente 2.500 casos e 800 mortes. Esses dois vírus provavelmente originaram-se do morcego e posteriormente fizeram mamíferos de hospedeiros, o SARS-CoV teve como hospedeiro a civeta palmeira do Himalaia e o camelo dromedário para MERS-CoV chegando nos humanos (CASCELLA *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2019 ocorreu um surto de infecção respiratória aguda, em Wuhan na China, e apresentava sintomas parecidos com os de pneumonia viral. Inicialmente não se sabia a etiologia da doença mas após ser analisado amostras de lavado bronco alveolar dos pacientes infectados foi concluído que o patógeno causador dessa infecção é um novo coronavírus do gênero beta denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (Sars-CoV2) e a doença foi denominada doença coronavírus 2019 (COVID-19). O patógeno é altamente contagioso e se espalha rapidamente. Segundo BRASIL, 2020 o surto foi declarado pela OMS como Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional (PHEIC) pois se espalhou para 18 países e dentre eles 4 ocorreu transmissão para humanos (CASCELLA *et al.*, 2020; NETEA *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).



## 3.2 Infecção pelo Coronavírus

O primeiro coronavírus que infecta humanos (HCoV) foi identificado em 1965 a partir de amostras de um paciente com resfriado comum e foi nomeado B814. A gravidade causada por esses vírus varia de acordo com cada indivíduo, pois o paciente pode ser assintomático, desenvolver sintomas leves de um resfriado comum (febre, dor de garganta, tosse e fadiga), ou pode haver complicações, como: pneumonia grave com dificuldades respiratórias e bronquite envolvendo o sistema renal (NETEA *et al.*, 2020; SU *et al.*, 2016).

COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV2 pertencente à família Coronaviridae, a qual afeta principalmente o sistema respiratório e o gastrointestinal. Os pacientes apresentam inicialmente febre, mialgia, dor de cabeça, mal estar e calafrios, em seguida tosse, dispneia e dificuldade respiratória, além desses sintomas ocorre em alguns casos infecção gastrointestinal e por volta de 30 a 40% dos pacientes apresentam diarreia. Além desses sintomas, os pacientes com COVID-19 podem apresentar insuficiência respiratória, devido a hiperinflação local e também a síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA), essas são as duas principais complicações clínicas que podem ocorrer (NETEA *et al.*, 2020; SU *et al.*, 2016).

A infecção pelo vírus SARS-CoV2 da doença coronavírus 2019, ocorre principalmente por gotículas respiratórias que são facilmente espalhadas pelo ar, temos grupos de pessoas que tendem a sofrer os sintomas mais graves da COVID-19, são eles, os idosos e indivíduos que já possuem mais de uma doença pré existente, tais como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, respiratórias, renais e pulmonares (NETEA *et al.*, 2020)

Quando uma pessoa se infecta pelo vírus SARS-CoV, ocorre a invasão de células epiteliais e pneumócitos tipo II através da ligação da proteína spike (S) SARS com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e formam um complexo, o qual é processado proteoliticamente pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) a qual leva a clivagem da ACE2 e a ativação da proteína spike, esse processo facilita a entrada do vírus na célula alvo. Estudos demonstram que as células em que ACE2 e TMPRSS2 são expressos estão mais suscetíveis a entrada do vírus da família Coronaviridae, dentre eles estão o vírus SARS-CoV e SARS-CoV2 (NETEA *et al.*, 2020).

A COVID-19, está associada a coinfeção com outros microrganismos, como bactérias, fungos e vírus, sendo assim é importante estudar e analisar as causas dessa ocorrência pois a mesma pode levar a diversas complicações no quadro clínico do paciente (CHEN *et al.*, 2020).

## 3.3 Coinfecção Bacteriana

A imunidade dos pacientes com alguma enfermidade tende a ser mais baixa, no caso de pessoas infectadas pelo SARS-CoV2 não é diferente e diversos microrganismos se aproveitam desse fenômeno e causam uma nova infecção associada a pré existente.

A coinfeção do vírus SARS-CoV2 com outros microrganismos, tais como bactérias, vírus e fungos, é um fator de grande relevância na COVID-19. Pacientes com infecções graves pelo vírus



tendem a apresentar maior taxa de coinfeção comparado com aqueles que apresentam sintomas mais leves. É importante estudar e analisar a coinfeção associada à doença, pois a mesma possui relação com a ocorrência e também no desenvolvimento da infecção pelo SARS-CoV2, podendo ocasionar diversas complicações no quadro do paciente, como por exemplo dificuldades diagnósticas e inclusive no tratamento, prognóstico e pode agravar a sintomatologia da doença (CHEN *et al.*, 2020).

As bactérias são os microrganismos que mais se associam com o SARS-CoV2, e influenciam diretamente a progressão e o prognóstico da doença em pacientes graves principalmente pode ocasionar a necessidade de terapia intensiva, tratamento com antimicrobianos e elevar o número de mortes. As principais bactérias que causam a coinfeção são: *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Rothia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp* (CHEN *et al.*, 2020; LIM *et al.*, 2019).

*Acinetobacter baumannii* é um patógeno oportunista que causa infecção comumente em pacientes em estado crítico, possui propensão em adquirir fenótipos de resistência a muitos antimicrobianos. A *baumannii* causa diversas infecções hospitalares que podem estar localizadas em diversas regiões do corpo do paciente, mas comumente as infecções são: pneumonia associada ao ventilador ou infecções da corrente sanguínea associada ao cateter central (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2017).

*Actinomyces spp.* são comensais que podem invadir estruturas de tecidos profundos causando lesões graves (STEININGER; WILLINGER, 2015).

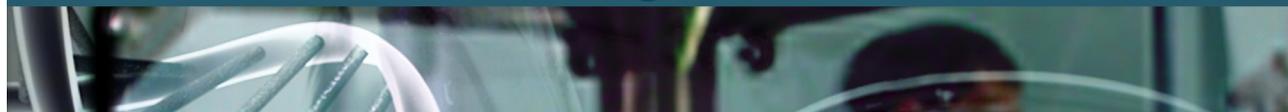
*Klebsiella pneumoniae* é um patógeno Gram-negativo, algumas de suas cepas atuam como patógenos oportunistas e infectam pacientes doentes e imunocomprometidos, as mesmas são uma causa comum de pneumonia, infecções do trato urinário e também da corrente sanguínea. Outras cepas de *K. pneumoniae* são hipervirulentas e infectam pessoas saudáveis de forma grave, além desses dois um outro grupo de *K. pneumoniae* possui alta resistência aos antimicrobianos por isso são difíceis de tratar e agem como oportunistas (MARTIN; BACHMAN, 2018).

*Legionella pneumophila* é uma bactéria Gram-negativa, causa uma pneumonia grave chamada doença do legionário se não é diagnosticada e tratada rapidamente o paciente pode ir à óbito (VALERO; BUCHRIESES, 2019)

*Rothia spp.* são cocco-bacilos Gram-positivos causam diversas infecções graves e afetam principalmente pacientes imunocomprometidos (RAMANAN; BARRETO; OSMON; TOSH, 2014).

*Streptococcus spp.* esse gênero é composto por microrganismos Gram-positivos em formato de cocos e organizados em cadeias. Podem causar diversas infecções nos seres humanos dentre as mais frequentes estão as infecções do trato respiratório, pele e tecidos moles, endocardites, sepsis e meningite. *Streptococcus pneumoniae* é um dos agentes que mais causam doenças infecciosas graves, como a meningite e bacteremia (HAENNI; LUPO; MADEC, 2017).

*Veillonella spp.* são cocos Gram-negativos anaeróbios, fazem parte da flora normal da boca, trato vaginal e do trato gastrointestinal, são bactérias fastidiosas. São isoladas de infecções cutâneas



dentais e do trato respiratório e dificilmente são isoladas de infecções graves como meningite, osteomielite e endocardite (ROVERY, *et al.*, 2005; SALADI; ZEANA; SINGH, 2017).

Dentre os pacientes com COVID-19, a maioria apresenta sintomas gastrointestinais as células intestinais infectadas pelo SARS-CoV2 podem levar a alteração da microbiota intestinal. Estudos mostram que pacientes com COVID-19 em comparação com pacientes saudáveis tem a diversidade de bactérias intestinais reduzida sendo que os patógenos oportunistas, como *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* e *Actinomyces* apresentam em quantidades significativamente maiores, comparados à abundância dos benéficos (CHEN *et al.*, 2020; GU, *et al.*, 2020).

Estudos mostram que mais de 20% dos pacientes infectados por SARS CoV apresentam coinfeção por bactérias. São diversos os patógenos coinfectados, mas na maioria encontra-se os bacilos Gram-negativos. E no caso de infecção pelo SARS CoV2 a coinfeção bacteriana também ocorre, de acordo com um estudo realizado abrangendo 221 pacientes com COVID-19, dentre eles 166 não graves e 55 graves os pacientes mais graves sofreram uma taxa elevada de coinfeção por bactérias, de 7,7%. (ZHANG, *et al.*, 2020).

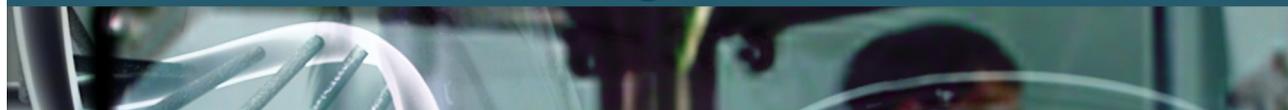
### 3.4 Tratamento

Até o momento não há um tratamento eficaz e definitivo para a COVID-19 portanto, a identificação de agentes eficazes para combater a doença é urgente, além disso a coinfeção bacteriana pode atrasar o tratamento adequado da doença, dessa forma levando ao aumento da mortalidade dos pacientes. O tratamento que vem sendo utilizado inclui antibióticos, diversos estudos mostram que a prescrição dos mesmos ocorreu em cerca de 90% dos pacientes e também antivirais como oseltamivir, ganciclovir e comprimidos de lopinavir / ritonavir. Várias drogas, incluindo lopinavir / ritonavir, análogos de nucleosídeos, inibidores da neuraminidase, remdesivir, umifenovir, inibidores da síntese de DNA (como tenofovir disoproxil e lamivudina), cloroquina e medicamentos tradicionais chineses (como ShuFengie ou cápsulas Lianhua Qingwen), foram propostas (LAI, *et al.*, 2020).

### Conclusão

Pela análise dos artigos e tendo em vista os aspectos observados conclui-se que a coinfeção bacteriana associada a COVID-19 é de grande importância para que com os dados clínicos e mais estudos sobre esse tema o tratamento dos pacientes seja mais eficaz, os dados clínicos da coinfeção do SARS-CoV2 são importantes para guiar esse tratamento.

As bactérias são os principais microrganismos associados a coinfeção com o vírus SARS-CoV2, são elas: *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Rothia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.* a coinfeção bacteriana influencia na progressão e no prognóstico da doença e principalmente em pacientes graves pode levar a



necessidade de terapia intensiva e elevam o número de mortes.

O tratamento dos pacientes com a COVID-19 inclui antibióticos, o que é de grande relevância já que as bactérias estão associadas a coinfeção, é importante que o uso de antibióticos seja adequado e não generalizado sendo que o agente antibacteriano mais apropriado para cada paciente seja escolhido.

## Referências

- BCHETNIA, Catherine Girard; DUCHAINE Caroline; LAPRISE Catherine. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J. Infect Public Health*, 1-10, 2020.
- CASCELLA, *et al.*, Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StartPearls*, 1-31, 2020.
- CHAN, *et al.*, Factors affecting stability and infectivity of SARS-CoV-2. *J Hosp Infect*, 226-231, 2020.
- CHEN, *et al.*, The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 7777-7785, 2020.
- GU, *et al.*, Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Oxford University Press para a Infectious Diseases Society of America*, 1-26, 2020.
- GUO, *et al.*, The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak an update on the status. *Mil Med Res*, 1-11, 2020.
- HAENNI, Marisa; LUPO Agnese; MADEC Jean-Yves. Antimicrobial Resistance in *Streptococcus* spp. *American Society for Microbiology*, capítulo 8, 2018.
- HARDING, M Christian; HENNON W Seth; FELDMAN F Mario. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *HHS Public Access*, 1-31, 2019.
- HEN, *et al.*, The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*, 1-19, 2020.
- KIN, *et al.*, Genomic Analysis of 15 Human Coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) Circulating in France from 2001 to 2013 Reveals a High Intra-Specific Diversity with New Recombinant Genotypes. *Viruses*, 1-46, 2015.
- LAI, *et al.*, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1-10, 2020.
- LIM, *et al.*, Impact of bacterial and viral coinfection in community-acquired pneumonia in adults. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 50-54, 2019.
- MARTIN, M Rebekah; BACHMAN A Michael. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 1-15, 2018.
- NETEA, *et al.*, Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell Press*, 969-977, 2020.
- RAMANAN, Poornima; BARRETO N Jason; OSMON R Douglas; TOSH K Pritish. *Rothia* bacteremia: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *American Society for Microbiology*, 1-6, 2014.
- ROVERY, Clarisse; ETIENNE Anne; Foucault Cédric; BERGER Pierre; BROUQUI Philippe. *Veillonella montpellierensis* endocarditis. *Centers for Disease Control and Prevention*, 1112-1114, 2005.
- STEININGER, C WILLINGER BIRGIT. Resistance patterns in clinical isolates of pathogenic *Actinomyces* species. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 422-427, 2015.



SU, *et al.*, Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*, 490-502. 2016.

VALERO, Gomez Laura; Buchrieser Carmen. Intracellular parasitism, the driving force of evolution of *Legionella pneumophila* and the genus *Legionella*. *Genes e Immunity*, 394-402, 2019.

ZHANG, *et al.*, Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*, pág 1-7. 2020.

## Apêndices e/ou Anexos

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus por me permitir iniciar e chegar até a conclusão da minha faculdade, sem Ele não seria possível estar aqui com uma excelente orientadora, acredito que Deus é quem coloca as pessoas no nosso caminho e sou grata por ter colocado a professora Jannaina no meu. Obrigada professora por todo auxílio e direção para que eu realizasse meu trabalho de conclusão de curso, também agradeço a professora Luciana pois com suas aulas, auxílio, apoio e suporte que me proporcionou o processo de escrita ficou muito mais fácil. Sou imensamente grata aos meu pais, minha avó, meu namorado, meus familiares e amigos por todo o incentivo e apoio durante esse período.