





COINFEÇÃO COM *Staphylococcus aureus* COMO AGRAVANTE DA COVID-19


Staphylococcus aureus Co-infection as a Worsened Factor in Covid-19


Luane Oliveira Araújo¹
Paulo José Ferreira de Freitas²
Joel Antônio Cordeiro de Abreu³
Natália Lopes de Freitas⁴
Fabiana Brandão⁵


Resumo: Objetivo: investigar índices de ocorrência de coinfeção *Staphylococcus aureus* e SARS-CoV-2 e discutir o uso de antimicrobianos durante a pandemia COVID-19. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com busca de artigos na base de dados médicos internacional *PubMed*, com a produção de um fluxograma que inclui identificação, seleção e inclusão dos dados. **Resultados:** Os dados de coinfeção com *S. aureus* em pacientes COVID-19 são ainda escassos, todavia atentam para uma taxa de coinfeção baixa. Embora os índices estatísticos sejam baixos, quando esse tipo de coinfeção se faz presente, resulta em agravamento da COVID-19 elevando a chance de letalidade. Suspeitas de coinfeções levam ao uso de antibióticos, muitas vezes de forma empírica, o que pode favorecer o aumento da seleção de bactérias resistentes, sendo este último ponto um problema grave

¹ Graduanda do curso de Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. ✉ araujoluanee198@gmail.com.  <https://orcid.org/0000-0002-4826-7236>.

² Graduando do curso de Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. ✉ paulojff.98@gmail.com.  <https://orcid.org/0000-0001-6977-5312>.

³ Mestre em Ciências Genômicas e Biotecnologia e Graduando do curso de Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. ✉ joelabreu1993@gmail.com.  <https://orcid.org/0000-0002-5969-0806>.

⁴ Graduanda do curso de Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. ✉ natalialopes.nlf@gmail.com.  <https://orcid.org/0000-0002-4814-7736>.

⁵ Pós-doutorado e Professora Adjunto do Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília (UnB). Laboratório de Análises Clínicas, Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. ✉ fabianabrandao@unb.br.  <https://orcid.org/0000-0001-8358-8062>.

Recebido em	Aceito em	Publicado em
31/05/2021	15/06/2021	18/06/2021

de saúde pública mundial. **Considerações finais:** A partir da situação atual, é imperativo aconselhar o uso racional de antimicrobianos, mediante critérios clínico-epidemiológicos, rastreamento laboratorial e teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Tais parâmetros asseguram o correto tratamento, controlam a seleção de cepas multirresistentes e auxiliam na segurança do paciente.

Palavras-chave: Coinfecção. *Staphylococcus aureus*. COVID-19. Antibióticos.

Abstract: Objective: Investigate rates of occurrence of *Staphylococcus aureus* and SARS-CoV-2 coinfection and discuss the use of antimicrobials during this pandemic. **Methods:** This is an integrative literature review with the search for articles in the international medical database PubMed with the production of a flowchart that includes identification, selection, and inclusion of studies. **Results:** The publications found from the search in the PubMed database revealed that data on coinfection with *S. aureus* in COVID-19 patients are still scarce; however, they pay attention to a low coinfection rate. Although the statistical indexes are low, when there is this coinfection, it worsens COVID-19, increasing the lethality chance. Furthermore, suspected coinfections lead to antibiotics prescription, often empirical, which may favor the increase of resistant bacteria selection, the latter being a severe public health problem worldwide. **Conclusion:** In this sense, it is imperative to advise the antimicrobial's rational use, applying clinical-epidemiological guidelines, laboratory screening, and sensitivity testing to antimicrobials. These parameters ensure the correct treatment, control the selection of multiresistant strains, and assist patient safety.

Keywords: Coinfection. *Staphylococcus aureus*. COVID-19. Antibiotics.

INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) é causada pelo vírus da família *Coronaviridae*, SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Coronavírus 2). Hipoteticamente, teve como marco inicial as infecções do surto em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e, conseqüentemente, disseminou globalmente, elevando o status à pandemia, divulgado em janeiro de 2020 pela OMS (Organização Mundial de Saúde).^{1,2}

O SARS-CoV-2 tem em sua estrutura superficial uma glicoproteína, a Spike, que interage com o receptor de membrana da célula hospedeira, a proteína transmembrana ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2), o que resulta na adsorção e penetração viral, etapas necessárias para garantir o processo infeccioso³. O tropismo do vírus por células do sistema

respiratório leva à infecção no trato respiratório superior e infecções mais graves, atingindo o trato respiratório inferior⁴. Esta infecção pode gerar respostas inflamatórias exacerbadas, que influenciam no dano tecidual resultante às vias aéreas. A resposta imune disfuncional é conhecida como tempestade de citocinas e em determinados indivíduos esse fenômeno é fator agravante do desfecho e pode levar a óbito. Além disso, a lesão tecidual nos pulmões resulta em dificuldade respiratória e baixa saturação de oxigênio no sangue, somado a propensão de coinfeções bacterianas secundárias.⁵

Uma das razões para o aparecimento dessas coinfeções nosocomiais, adquiridas nos hospitais, é que as bactérias associadas a hospitais são oportunistas e se aproveitam dos indivíduos com sistema imunológico enfraquecido⁶. Entre os microrganismos, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas* spp., são os agentes causadores de infecções nosocomiais mais prevalentes⁷. As coinfeções podem gerar maiores taxas de mortalidade, pois aumentam a gravidade das doenças respiratórias.⁸

O *S. aureus* é uma bactéria gram-positivo, com morfologia em cocos agrupados em formato de “cacho de uva”. É relatado como um micro-organismo colonizador persistente da região nasofaringe de aproximadamente 20% da população, mantendo uma relação comensal, mas que pode evoluir para uma relação parasitária caso haja um desequilíbrio no corpo do indivíduo^{9,10}. Essa espécie apresenta um grande impacto na saúde pública e já esteve relacionada ao aumento de morbidade e mortalidade quando associada com vírus, como nos casos de coinfeção *S. aureus* e vírus da Influenza A (H1N1)¹¹⁻¹³ e *S. aureus* e rinovírus¹⁴. Portanto, esta revisão tem como propósito investigar sobre casos de coinfeção com *Staphylococcus aureus* e SARS-CoV-2 bem como esclarecer se há um agravamento da COVID-19.

MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão de literatura baseado no modelo PRISMA. Os artigos utilizados na elaboração deste trabalho foram selecionados a partir do banco de dados médicos internacional, *PubMed*; a busca foi realizada empregando os descritores MeSH: "*Staphylococcus aureus*" e "COVID-19". Não foi necessário empregar filtro temporal, uma

vez que a pandemia COVID-19 é emergente há pouco mais de um ano. O critério para exclusão dos artigos foi à inadequação ao tema, isto é, artigos que apresentassem como tema principal coinfeção fúngica, avaliação de tecnologias farmacológicas para tratamento de pacientes com COVID-19, relato de efeitos secundários não relacionados com coinfeções e descrição de mecanismos não relacionados à coinfeção SARS-CoV-2 e *S. aureus*.

RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 32 artigos, dos quais, após análise, foram selecionados 18 (**Figura 1**) (**Tabela 1**) que abrangeram a proposta do estudo sobre coinfeção. Após análise completa dos artigos dispostos na Tabela 1, outros 24 artigos de interesse foram e serão discutidos ao longo do texto.

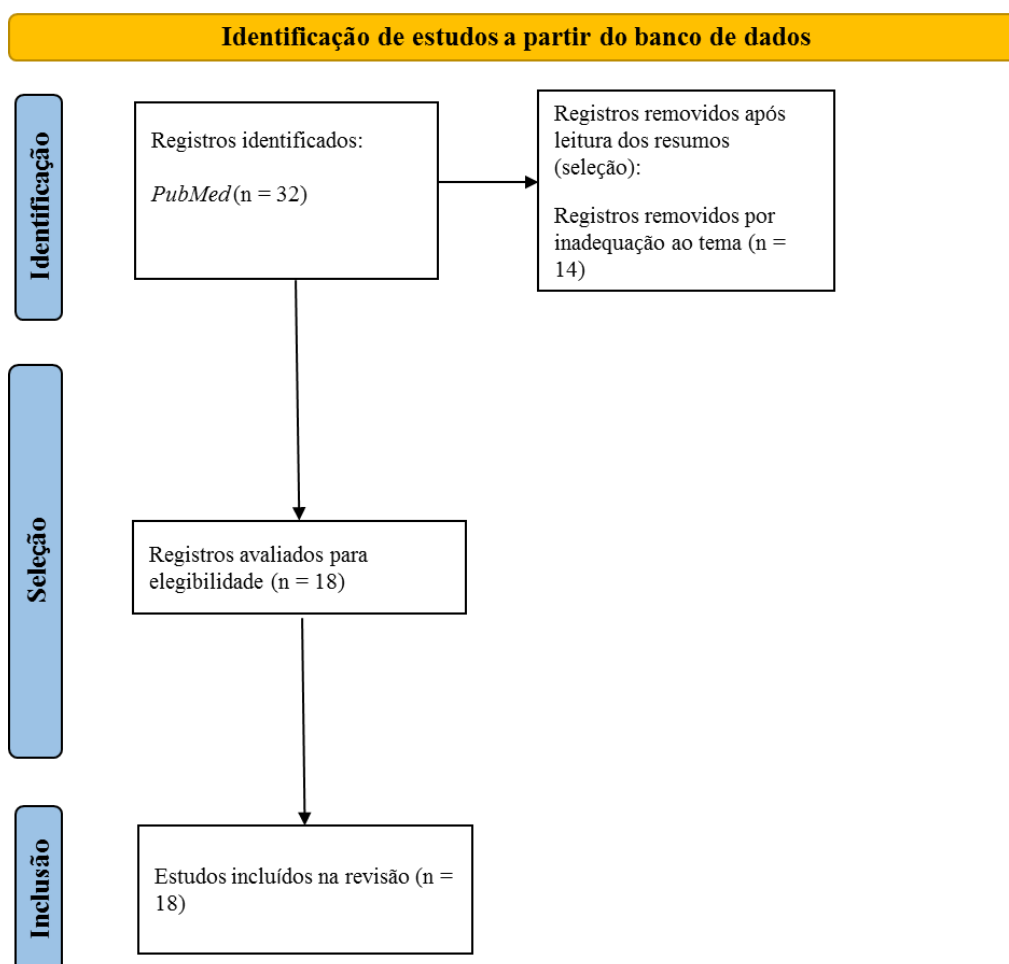


Figura 1: Fluxograma da pesquisa baseado no método PRISMA.

Tabela 1: Artigos selecionados após análise na base de dados *PubMed*.

Título	Tipo de Estudo	Assunto	Data	Referência
Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?	Revisão	Coinfecções entre pacientes com COVID-19 no mundo e uso de agentes não anti-SARS-CoV-2, incluindo antimicrobianos	Mai-2020	Lai <i>et al.</i> , 2020
Bacterial Superinfections Among Persons With Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Data From Postmortem Studies	Revisão	Análise de superinfecções pulmonares bacterianas em estudos <i>post-mortem</i> de pacientes com COVID-19	Fev-2021	Clancy <i>et al.</i> , 2021
<i>Staphylococcus aureus</i> Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series	Série de Casos Observacional Retrospectivo	Descrição das características clínicas, taxas de mortalidade e fatores de risco da coinfeção <i>S. aureus</i> e SARS-CoV-2 entre os pacientes adultos de 2 hospitais de Nova Iorque	Out-2020	Cusumano <i>et al.</i> , 2020
Panton-Valentine Leukocidin–Secreting <i>Staphylococcus aureus</i> Pneumonia Complicating COVID-19	Relato de caso	Relato do caso de um paciente jovem e imunocompetente que testou positivo para SARS-CoV-2 e para <i>S. aureus</i> produtor da citotoxina Panton-Valentine leucocidina	Ago-2020	Duployez <i>et al.</i> , 2020

(PVL).				
Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia	Coorte	Descrição da taxa de coinfeção bacteriana em pacientes adultos com COVID-19 grave em um hospital da França	Nov-2020	Elabbadi <i>et al.</i> , 2020
Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary	Revisão	Coinfecções bacterianas entre pacientes com COVID-19 no mundo e tratamentos realizados nas coinfecções	Jul-2020	Fattorini <i>et al.</i> , 2020
Incidence of coinfections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study	Coorte Observacional	Descrição dos resultados laboratoriais e dados de registros eletrônicos sobre coinfeção e superinfecção entre pacientes com COVID-19 em um hospital de Barcelona.	Jul-2020	Garcia-Vidal <i>et al.</i> , 2020
Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting	Série de Casos Observacional Retrospectivo	Análise demográfica, microbiológica e clínica de pacientes admitidos com SARS-CoV-2 em 2 hospitais de Londres, buscando por coinfecções. Realizaram uma comparação com um grupo controle de pacientes positivos para influenza admitidos durante a temporada de gripe 2019-2020.	Jun-2020	Hughes <i>et al.</i> , 2020

Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact	Carta ao Editor	Reportar sobre fatores que favorecem a transmissão de micro-organismos multirresistentes e alertar sobre o uso de antimicrobianos durante a pandemia	Mai-2020	Donà <i>et al.</i> , 2020
Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis	Coorte Retrospectiva	Análise demográfica, clínica, microbiológica das infecções bacterianas secundárias em pacientes com COVID-19, enfatizando a resistência aos antimicrobianos	Set-2020	Li <i>et al.</i> , 2020
Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19	Estudo Transversal	Identificação da presença de coinfeções bacterianas em pacientes com COVID-19 em hospitais do Irã	Dez-2020	Mahmoudi <i>et al.</i> , 2020
Bacterial co-infections with SARS-CoV-2	Revisão	Coinfeções entre pacientes com COVID-19 no mundo e o uso de antimicrobianos	Jul-2020	Mirzaei <i>et al.</i> , 2020
Nosocomial methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia in incarcerated patients with severe COVID-19 infection	Carta ao Editor	Descrição de 3 casos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) durante a pandemia em um hospital da Califórnia	Set-2020	Randall <i>et al.</i> , 2020
Prevalence of methicillin-resistant	Coorte Retrospectivo	Análise das culturas respiratórias de	Ago-2020	Punjabi <i>et al.</i> , 2020

<p><i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in respiratory cultures and diagnostic performance of the MRSA nasal polymerase chain reaction (PCR) in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia</p>	<p>pacientes com COVID-19 em um hospital de Nova Iorque para determinar a prevalência de MRSA</p>		
<p>Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt</p>	<p>Coorte Prospectiva</p>	<p>Descrição das características clínicas, laboratoriais e radiológicas de pacientes com COVID-19, para identificar preditores de gravidade e descrever o perfil de resistência antimicrobiana no norte do Egito.</p>	<p>Out-2020 Ramadan <i>et al.</i>, 2020</p>
<p>Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing</p>	<p>Revisão</p>	<p>Dados sobre coinfeções bacterianas/fúngicas entre pacientes com COVID-19, tratamentos e desfechos em nível mundial. Além disso, discute sobre o uso de antibióticos durante a pandemia.</p>	<p>Dez-2020 Rawson <i>et al.</i>, 2020</p>
<p>Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in</p>	<p>Coorte</p>	<p>Identificação de coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19 na UTI de 2</p>	<p>Set-2020 Sharifipour <i>et al.</i>, 2020</p>

COVID-19 patients admitted to ICU	hospitais no Irã			
A <i>Staphylococcus aureus</i> Coinfection on a COVID-19 Pneumonia in a Breast Cancer Patient	Relato de Caso	Relata o caso de uma mulher com câncer de mama que sofreu coinfeção por SARS-CoV-2 e <i>S. aureus</i>	Set-2020	Spoto <i>et al.</i> , 2020

Fonte: Elaborada pelos autores.

Coinfecções & COVID-19

Vírus e bactérias podem interagir de forma direta, quando o vírus se liga às células bacterianas ou usa de algum metabólito bacteriano; ou de forma indireta, quando o vírus predispõe coinfecções bacterianas. Essa predisposição pode se dar por diferentes mecanismos, como o aumento da adesão bacteriana devido ao aumento de receptores de membrana, destruição de células por enzimas virais, redução da depuração mucociliar, supressão do sistema imune do hospedeiro e indução de disbiose.^{15,16}

Essas coinfecções são comuns e já descritas, por exemplo, em indivíduos infectados com vírus de Influenza e bactérias como: *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*^{11,17}. Sendo relatadas também coinfecções bacterianas em pacientes infectados por outros coronavírus, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).¹⁶

Casos mais graves de COVID-19 requerem hospitalização e uso de ventiladores mecânicos, estes são associados a 90% dos casos de pneumonias associadas a hospitais, portanto é esperado que estes pacientes hospitalizados possam contrair algum tipo de coinfeção¹⁸. De fato, em um estudo de coorte retrospectivo feito em Wuhan, na China, apontou que metade dos pacientes que faleceram tiveram alguma infecção secundária e 10 pacientes de 32 receberam ventilação mecânica invasiva e tiveram pneumonia associada ao uso de ventiladores.¹⁹

Em um estudo realizado no Irã, foram identificados 19 pacientes de COVID-19 internados em UTI com coinfeção bacteriana, dos quais 17 apresentaram infecção por *Acinetobacter baumannii* e 2 por *S. aureus*. No estudo também foi investigada a suscetibilidade a antimicrobianos, as cepas de *A. baumannii* apresentaram alta resistência a todos os antibióticos testados e das cepas de *S. aureus* uma se mostrou resistente à meticilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) e outra sensível (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* - MSSA). Somente o paciente com a coinfeção com MSSA sobreviveu.⁶

Em outro estudo, no Alto Egito, de 260 pacientes de COVID-19, 28 apresentaram coinfeção bacteriana ou fúngica. Foram obtidos 42 isolados, dos quais 37 foram bacterianos e 5 fúngicos, a disposição dos isolados bacterianos foi: 12 *Klebsiella pneumoniae*, 7 *A. baumannii*, 5 *S. aureus*, 4 *Pseudomonas aeruginosa*, 4 *Escherichia coli*, 2 *Streptococcus pneumoniae*, 2 *Enterobacter cloacae* e 1 *Enterococcus faecalis*, dos isolados fúngicos: 3 *Candida albicans* e 2 *Candida glabrata*. Também foram realizados testes de suscetibilidade a antimicrobianos e a maioria das cepas apresentou múltiplas resistências. Os autores apontam para a possibilidade de as coinfeções afetarem a progressão e a mortalidade da COVID-19, assim como levantam a suspeita de uma maior presença de isolados gram-negativos devido ao uso de azitromicina no tratamento para COVID-19, visto que o fármaco age primariamente contra bactérias gram-positivas.²⁰

Rawson *et al.* (2020) relatam em uma revisão que 8% dos pacientes de COVID-19 tiveram alguma coinfeção bacteriana ou fúngica durante o período de hospitalização. Em comparação a outros coronavírus, a taxa de coinfeção encontrada foi menor na COVID-19. Após análise secundária, relatam que 72% dos pacientes nos estudos receberam terapia antimicrobiana, apesar de taxas baixas de coinfeção por COVID-19.

Resultados semelhantes foram encontrados por Langford *et al.* (2020), em uma revisão eles apontam que 3,5% dos pacientes apresentavam coinfeção no momento da hospitalização e 14,3% dos pacientes apresentavam uma infecção secundária. No geral, 6,9% dos pacientes de COVID-19 tiveram uma infecção bacteriana, com uma taxa mais alta, de 8,1%, em pacientes em estado crítico. 71,9% dos pacientes receberam terapia antimicrobiana.

Em outra revisão, os resultados também seguem linha semelhante, sendo encontradas coinfeções bacterianas em 7% dos pacientes hospitalizados por COVID-19, sendo que a taxa aumenta nos pacientes mais graves, atingindo 14%, sendo o principal patógeno encontrado o *Mycoplasma pneumoniae*. Também encontraram estudos que apontavam coinfeção fúngica e até mesmo coinfeções virais, principalmente por Vírus sincicial respiratório e Influenza A.²³

***S. aureus* & SARS-CoV-2**

Um estudo retrospectivo observacional realizado por Cusumano *et al.* (2020) em 2 hospitais da cidade de Nova York (EUA) encontrou 42 casos de bacteremia por *S. aureus* entre os 2.679 pacientes com COVID-19, revelando uma taxa de 1,57% de coinfeção. Embora trata-se de uma taxa razoavelmente baixa, os autores alertaram que essa associação demonstrou uma elevada taxa de mortalidade, em 14 dias a taxa foi de 54,8% e em 30 dias aumentou para 66,7% neste grupo. Algo semelhante foi encontrado no estudo de Crotty *et al.* (2020) também realizado nos Estados Unidos, mas na cidade de Dallas, onde 5 dos 289 pacientes com COVID-19 apresentaram coinfeção com *S. aureus*, nesse caso os autores concluíram que a ocorrência de coinfeção respiratória com *S. aureus* ou com outro micro-organismo bacteriano, além de exibir taxas mais elevadas de mortalidade hospitalar, também aumentou a admissão na UTI e a necessidade de ventilação mecânica, porém esse estudo possui uma limitação por se tratar de um *pre-print*.

Na França, um estudo relatou que dos 101 pacientes com COVID-19 encaminhados para a UTI, entre 22 de fevereiro a 7 de maio de 2020, 11 apresentaram coinfeção com *S. aureus*, representando assim o principal patógeno identificado nesses pacientes²⁶. O estudo retrospectivo de Contou *et al.* (2020) realizou a mesma análise, em uma cidade da França, entre 13 de março a 16 de abril de 2020, e encontrou 28% de coinfeção por bactéria patogênica na admissão à UTI, dentre as espécies identificadas por cultura *S. aureus* sensível à meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Enterobacteriaceae* foram respectivamente os microrganismos mais isolados. Ainda na França, um relato de caso raro de coinfeção entre SARS-CoV-2 e *Staphylococcus aureus* secretor de leucocidina Pantón-Valentine (citotoxina produzida por algumas cepas de

S. aureus) em um paciente jovem e imunocompetente foi descrito, em conclusão essa é uma associação fatal e que demanda manejo de tratamento com antimicrobianos antitoxinas.²⁸

Mahmoudi (2020) realizou um estudo transversal em hospitais do Irã, durante o período de 17 de fevereiro a 20 de outubro de 2020, onde foi detectada a presença de 9 MSSA e 6 MRSA dentre os 340 pacientes com COVID-19, representando 20,93% e 13,95%, respectivamente, das bactérias mais isoladas. O autor conclui que foi encontrada uma baixa incidência de coinfeção, mas que não deve ser ignorada, pois pode ser um fator importante na prescrição correta de antibióticos²⁹. A coorte observacional de Garcia-Vidal *et al.* (2021), em Barcelona (Espanha), também encontrou o *S. aureus* entre os micro-organismos mais isolados e uma baixa taxa de coinfeção e superinfecção bacteriana, mas concluíram que a ocorrência das coinfeções e superinfecções em pacientes com COVID-19 podem gerar piores prognósticos e afirmaram que o papel do tratamento empírico com antibióticos deve ser revisado.

Por fim, a meta-análise acurada de Adeiza *et al.* (2020) selecionou 18 estudos que relataram dados sobre coinfeções por *S. aureus* e MRSA em pacientes com infecção por COVID-19, em monocentros ou multicentros pelo mundo, revelando uma taxa de coinfeção *S. aureus*-COVID-19 de 25,6% (monocêntrico) e 26,8% (multicêntrico) a partir dos 8.249 pacientes que tiveram amostras respiratórias e sanguíneas coletadas para isolamento e identificação. Já a taxa de coinfeção MRSA-COVID-19 foi de 53,9% entre os 66 pacientes encontrados em apenas 5 estudos, os autores concluem que em cerca de um quarto das coinfeções registradas o *S. aureus* foi o co-patógeno prevalente e que isso ressalta a importância do estabelecimento de protocolos para a identificação da coinfeção para auxiliar na escolha do tratamento.³¹

Antibióticos durante a pandemia e a urgência do uso Racional.

Os sintomas respiratórios da COVID-19 e das infecções bacterianas secundárias são semelhantes, dificultando o diagnóstico por parte dos profissionais de saúde⁸. A utilização do biomarcador procalcitonina, peptídeo elevado em casos de infecções bacterianas, é uma tentativa em diferenciar as infecções bacterianas das virais^{19,32}, mas em alguns casos a procalcitonina se mostrou inalterada²⁶. Esses fatos levam a prescrição empírica dos

antimicrobianos, chegando à taxa de 72% de uso de terapia antimicrobiana em pacientes antes da confirmação de coinfeção²¹, revelando a preocupação de diferentes autores com o aumento e/ou desenvolvimento de resistência a antimicrobianos e o surgimento de novas superbactérias^{18,29,33} como aconteceu no caso de MRSA durante o primeiro surto de SARS-CoV, em 2003, na cidade de Hong Kong (China)³⁴.

O surgimento de micro-organismos multirresistentes a antimicrobianos devido ao uso inadequado desses é uma das principais preocupações da OMS (no inglês, *WHO – World Health Organization*) para o século XXI. No *Plano de Ação Global em Resistência Antimicrobiana*, a OMS levanta como um dos objetivos estratégicos a “Otimização do uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal”³⁵. De fato, há a preocupação com o aumento do surgimento de cepas multirresistentes devido ao uso inapropriado de antimicrobianos, principalmente os de amplo espectro, durante a pandemia de COVID-19³⁶ e há estudos que trazem recomendações acerca do uso desses medicamentos.

Garcia-Vidal *et al.* (2020) sugerem que a terapia antimicrobiana empírica seja administrada apenas a pacientes que apresentem radiografia de tórax sugestiva para infecção bacteriana, necessidade de admissão direta na UTI ou condição imunocomprometida grave. Em linha semelhante, Hughes *et al.* (2020) recomendam que se sigam as diretrizes locais para terapia antimicrobiana, mas em caso de ausência de resposta clínica dentre 48 e 72h seja revisada a antibioticoterapia, assim como considerar interromper o uso de antimicrobiano caso evidências de coinfeção bacteriana não sejam encontradas. Fattorini *et al.* (2020) ainda destacam que a escolha para prescrição empírica precisa levar em consideração o possível surgimento de efeitos adversos e a epidemiologia local de resistência aos medicamentos.

Sumariamente, com a continuação da pandemia e a incerteza sobre as coinfeções, há um aumento de pessoas circulando em UTIs, conseqüentemente há um aumento de transmissão de cepas multirresistentes (**Figura 2**) e uso de antimicrobianos⁸. Assim, critérios clínico-epidemiológicos, rastreamento laboratorial e teste de sensibilidade aos antimicrobianos devem ser realizados, buscando assegurar o tratamento correto e controlar a seleção de micro-organismos multirresistentes^{37,38}. Esses métodos contribuem para uma terapia segura e eficaz.

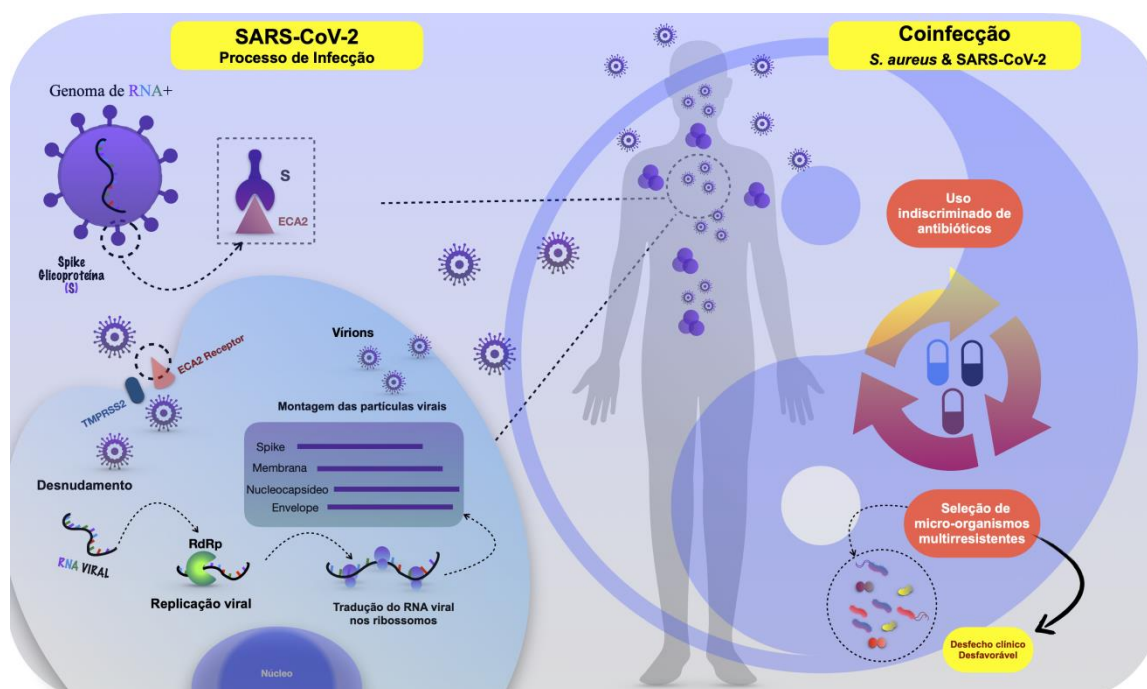


Figura 2: Processo de Infecção do SARS-CoV-2 e Modelo de Coinfecção com *S. aureus*. A coinfecção com *S. aureus* na COVID-19 embora seja um processo que aumenta a chance de desfecho clínico desfavorável, é um evento com baixa taxa de incidência. Por outro lado, o uso empírico ou indiscriminado de antibióticos, sem evidências epidemiológicas e confirmação laboratorial do agente infeccioso, intensifica a piora do quadro clínico, favorecendo a seleção de micro-organismos multirresistentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coinfecção entre *S. aureus* e SARS-CoV-2 foi documentada na série de estudos discutidos neste trabalho. Trata-se de um tema recente, com limitado número de estudos publicados, o que poderia estar relacionado à baixa taxa de coinfeções do gênero relatadas. Contudo, os dados apresentados alertam que embora os índices estatísticos sejam baixos, quando esse tipo de coinfecção se faz presente, resulta em agravamento da COVID-19 e maior chance de letalidade.

Destarte, este trabalho tem um caráter inovador, uma vez que traz à discussão novos fatores agravantes da COVID-19 que poderão nortear a tomada de decisão e auxiliar na escolha de abordagens terapêuticas. Ressalta-se ainda, a necessidade de estratégias e métodos diagnósticos que possibilitem o rastreamento de coinfeções, correta identificação dos micro-

organismos e perfil de resistência, além de enfatizar a necessidade de terapia antimicrobiana apenas em pacientes com indicação, evitando a prescrição empírica (**Figura 2**). A relevância em evitar o aumento da resistência aos antimicrobianos é indubitavelmente válida, para que no futuro próximo não tenhamos que enfrentar problemas de saúde pública ainda maiores.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade de Brasília e ao Departamento de Farmácia pelo apoio.

REFERÊNCIAS

1. ZU, Z. Y. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*, Oak Brook, v. 296, n. 2, ago. 2020. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200490>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
2. TRINDADE, G. G. *et al.* COVID-19: therapeutic approaches description and discussion. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Rio de Janeiro, v. 92, n. 2, maio. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652020000300902&tlng=en>. Acesso em: 12 Maio 2021.
3. JIN, Y. *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, Basel, v. 12, n. 4, p. 2–17, mar, 2020.
4. CHEN, G. *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, mar, 2020.
5. TAY M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 20, n. 6, abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
6. SHARIFIPOUR E. *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases*, London, v. 20, n. 1, p. 2–7, set, 2020.

7. DANDAGI G. L. Nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Lung India*, Mumbai, v. 27, n. 3, p. 149–153, Jul-Set, 2010.
8. FATTORINI L. *et al.* Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, Roma, v. 56, n. 3, jul. 2020.
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32959802>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
9. VAN BELKUM A. *et al.* Reclassification of staphylococcus aureus nasal carriage types. *Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 199, n. 12, p. 1820-1826, maio, 2009.
10. WERTHEIM H. F. L. *et al.* The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *Lancet Infectious Diseases*, London, v. 5, n. 12, p. 751–762, dez, 2005.
11. MULCAHY M. E. *et al.* Staphylococcus aureus and influenza a virus: Partners in coinfection. *mBio*, Washington, v. 7, n. 6, p. 4–7, dez, 2016.
12. OPATOWSKI L. *et al.* Influenza interaction with cocirculating pathogens and its impact on surveillance, pathogenesis, and epidemic profile: A key role for mathematical modelling. *PLOS Pathogens*, San Francisco, v. 14, n. 2, fev. 2018.
Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1006770>>. Acesso em: 08 Abr. 2021.
13. TASHER D. *et al.* Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006-2010. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 53, n. 12, p. 1199–1207, out, 2011.
14. WANG J. H. *et al.* Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. *Laryngoscope*. Hoboken, v. 119, n. 7, p. 1406–1411, mar, 2009.
15. ALMAND E. A. *et al.* Virus-bacteria interactions: An emerging topic in human infection. *Viruses*, Basel, v. 9, n. 3, p. 1–10, mar, 2017.
16. MIRZAEI R. *et al.* Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*, Oxford, v. 72, n. 10, p. 2097–2111, jul, 2020.

17. CHERTOW D. S. *et al.* Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 309, n. 3, p. 275–282, jan, 2013.
18. BENGOCHEA JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. *EMBO Molecular Medicine*, New Jersey, v. 12, n. 7, p. 10–13, jun, 2020.
19. ZHOU F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10229, mar. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620305663>>. Acesso em: 08 Abr. 2021.
20. RAMADAN H. K-A. *et al.* Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infection and drug resistance*, Auckland, v. 13, out. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33116660>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
21. RAWSON T. M. *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Antimicrobial Prescribing. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, Chicago, v. 71, n. 9, out. 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa530/5828058>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
22. LANGFORD B. J. *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, Oxford, v. 26, n. 12, dez. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20304237>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
23. LANSBURY L. *et al.* Co-infections in people with COVID-19 : a systematic review and. *Journal of Infection*, London, v. 81, n. 2, maio 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.

24. CUSUMANO J. A. *et al.* Staphylococcus aureus Bacteremia in Patients Infected with COVID-19: A Case Series. *Open Forum Infectious Diseases*, Cary, v. 7, n. 11, p. 5–11, 2020.
25. CROTTY M. P. *et al.* Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv*, v. 2, p. 1–19, jun. 2020.
26. ELABBADI A. *et al.* Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*, Munich, v. 49, n. 3, nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>>. Acesso em: 08 Abr. 2021.
27. CONTOU D. *et al.* Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Annals of Intensive Care*, Paris, v. 10, n. 1, set. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>>. Acesso em: 08 Abr. 2021.
28. DUPLOYEZ C. *et al.* Panton-Valentine Leukocidin–Secreting Staphylococcus aureus Pneumonia Complicating COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 26, n. 8, ago. 2020. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-1413_article.htm>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
29. MAHMOUDI H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS hygiene and infection control*, Berlin, v. 15, dez. 2020. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7747008>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
30. GARCIA-VIDAL C. *et al.* Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, Oxford, v. 27, n. 1, Jul. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X2030450X>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
31. ADEIZA S. S. *et al.* Random Effects Meta-Analysis of COVID-19/S. Aureus Partnership in Co-Infection. *SSRN Electronic Journal*, New York, v. 15, p. 1–10, nov.

2020.

32. HUANG C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10223, fev. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620301835>>. Acesso em: 08 Abr. 2021.
33. LI J. *et al.* Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, London, v. 9, n. 1, p. 1–7, set. 2020.
34. YAP F. H. Y. *et al.* Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 39, n. 4, p. 511–516, ago. 2004.
35. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. World Health Organization, editor. World Health Organization. World Health Organization; 2015. p. 1–28. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>>. Acesso em: 10 Maio 2021.
36. DONÀ D. *et al.* Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact. *Journal of Hospital Infection*, Burlington, v. 106, n. 1, Maio 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670120302516>>. Acesso em: 08 Abr. 2021.
37. HUGHES S. *et al.* Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, Oxford, v. 26, n. 10, out. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20303694>>. Acesso em: 08 Abr. 2021.
38. LAI C-C. *et al.* Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Immunology and Infection*,

- Hong Kong, v. 53, n. 4, ago. 2020. Disponível em:<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118220301274>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
39. HUTTNER B. D. *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*, Oxford, v. 26, n. 7, abr. 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>>. Acesso em: 10 Maio 2021.
40. CLANCY C. J. *et al.* Bacterial Superinfections Among Persons With Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Data From Postmortem Studies. *Open Forum Infectious Diseases*, Cary, v. 8, n. 3, fev. 2021.
41. RANDALL M. *et al.* Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in incarcerated patients with severe COVID-19 infection. *American Journal of Infection Control*, Saint Louis, v. 48, n. 12, dez. 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.005>>. Acesso em: 06 Abr. 2021.
42. PUNJABI C. *et al.* Prevalence of MRSA in Respiratory cultures and Diagnostic Performance of the MRSA Nasal PCR in Patients hospitalized with COVID-19 Pneumonia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Chicago, v. 2019, p. 1–2, ago. 2020.
43. SPOTO S. *et al.* A *staphylococcus aureus* coinfection on a COVID-19 pneumonia in a breast cancer patient. *International Journal of General Medicine*, Auckland, v. 13, p. 729–733, set. 2020.