

Implicações cardiorrespiratórias, por coinfeção bacteriana, em pacientes diagnosticados com COVID-19 – Revisão integrativa

Cardiorespiratory implications of bacterial coinfection in patients diagnosed with COVID-19 - integrative review

Implicaciones cardiorrespiratorias de la coinfección bacteriana en pacientes diagnosticados de COVID-19 - revisión integradora

Recebido: 15/01/2022 | Revisado: 20/01/2022 | Aceito: 22/01/2022 | Publicado: 24/01/2022

Antônio Rogério da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2384-4930>
Centro Universitário UniJaguaripe, Brasil
E-mail: rogerioalazans2014@gmail.com

Érisson Rubens Araújo Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3463-3909>
Centro Universitário UniJaguaripe, Brasil
E-mail: erisson.r.a.freitas@gmail.com

Maria Luiza Barbosa Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4713-1169>
Escola de Saúde Pública do Ceará, Brasil
E-mail: mlbarbosa39@gmail.com

Izabel Cristina Lobo de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4738-4219>
Faculdade Rodolfo Teófilo, Brasil
E-mail: lihacabral@yahoo.com.br

Marlon Agostinho da Silva Porfírio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3435-9313>
Faculdade Rodolfo Teófilo, Brasil
E-mail: m.silva98@hotmail.com

Roque Ribeiro da Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9517-6823>
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: roquejunior@alu.uern.br

Claudia Vaz Pupo de Mello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7091-9114>
Centro Universitário UniJaguaripe, Brasil
E-mail: zoclaudia@hotmail.com

Juliana Ramiro Luna Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-6378>
Faculdade Rodolfo Teófilo, Brasil
E-mail: juhamiro@hotmail.com

Felipe Crescencio Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8550-4109>
Centro Universitário Christus, Brasil
E-mail: felipecrescenciolima@gmail.com

José Ossian Almeida Souza Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1007-5172>
Centro Universitário UniJaguaripe, Brasil
E-mail: ossian.filho@frt.edu.br

Resumo

Desde os registros do surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV) na China, em 2019, observa-se o processo de aumento de variantes (Alfa, Gama, beta e Delta) e complicações oriundas dela como a coinfeção, situação em que um vírus e um grupo de fungos ou bactérias agem concomitantemente complicando ainda mais o estado de saúde do paciente. O objetivo do presente trabalho é apresentar as implicações cardiorrespiratórias, por coinfeção de bactérias, em pacientes diagnosticados com COVID-19. Este é um estudo caracterizado por uma revisão Integrativa da literatura. Foram localizados 127 artigos a partir da busca avançada e foram selecionados 05 artigos. Como critério de inclusão foram elegíveis periódicos publicados entre 2020 e 2021 no idioma português e inglês, nas bases de dados: PubMed, Cochrane Library e Science Direct. Como critério de inelegibilidade, excluiu-se manuscritos que não respeitaram o objetivo e a pergunta norteadora, monografias, dissertações e teses, cartas ao editor e artigos pagos. Pela

análise dos referenciais apresentados, verificou-se uma alta incidência de casos de coinfeção, sendo um dos fatores do agravamento dos pacientes acometidos pela COVID-19. No entanto, pela escassez literária, são necessários mais estudos para aprofundamento sobre o tema.

Palavras-chave: Coinfeção; Infecções por coronavírus; Prognóstico.

Abstract

Since the records of the new coronavirus spawn (SARS-CoV) in China in 2019, the process of increasing variants (Alpha, Gamma, beta and Delta) and complications as result such as coinfection, a situation in which a virus and a group of fungi or bacteria act concomitantly, further complicating the patient's health status. The aim of this paper is to present the cardiorespiratory implications, by co-infection with bacteria, in patients diagnosed with COVID-19. This is a study characterized by an Integrative literature review. An amount of 127 articles were located from the advanced search and 05 articles were selected. As inclusion criteria we selected journals published between 2020 and 2021 in Portuguese and English, on the following databases: PubMed, Cochrane Library and Science Direct. As ineligibility criteria, we excluded manuscripts that did not comply with the objective and guiding question, monographs, dissertations and theses, editorial letters, and paid articles. Through the analysis of the presented references, we verified a high incidence of co-infection cases, which is one of the factors that aggravate patients with COVID-19. However, due to the shortage of literature, further studies are necessary to deepen the subject.

Keywords: Coinfection; Coronavirus infections; Prognosis.

Resumen

Desde los registros de la aparición del nuevo coronavirus (SARS-CoV) en China en 2019, el proceso de aumento de las variantes (Alfa, Gamma, beta y Delta) y las complicaciones derivadas como la coinfección, situación en la que un virus y un grupo de hongos o bacterias actúan de forma concomitante complicando aún más el estado de salud del paciente. El objetivo de este estudio es presentar las implicaciones cardiorrespiratorias, por coinfección de bacterias, en pacientes diagnosticados de COVID-19. Se trata de un estudio caracterizado por una revisión bibliográfica integradora. Se localizaron 127 artículos a partir de la búsqueda avanzada y se seleccionaron 05 artículos. Como criterio de inclusión fueron elegibles las revistas publicadas entre 2020 y 2021 en idioma portugués e inglés, en las bases de datos: PubMed, Cochrane Library y Science Direct. Como criterios de inelegibilidad, se excluyeron los manuscritos que no cumplían con el objetivo y la pregunta guía, las monografías, las disertaciones y tesis, las cartas al director y los artículos pagados. Al analizar las referencias presentadas, se encontró una alta incidencia de casos de coinfección, siendo uno de los factores de agravamiento de los pacientes afectados por COVID-19. Sin embargo, debido a la escasez de bibliografía, es necesario realizar más estudios para profundizar en el tema.

Palabras clave: Coinfección; Infecciones por coronavirus; Pronóstico.

1. Introdução

Desde os primeiros registros do surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV) na China, em 30 de dezembro de 2019 (Wu et al., 2020; Zhou et al., 2020), o mundo tem sido assolado por uma pandemia de proporções catastróficas, comprovado por uma escala crescente de casos registrando 187.677.104 infectados e o número de mortes provocadas pela doença, que já são 4.046.949 em todo o mundo, esses dados são referentes ao dia 13 de julho de 2021 (Gisanddata, 2021).

O sequenciamento completo do genoma e a análise filogenética indicaram que o coronavírus, causador da COVID-19, é um betacoronavírus, de mesmo subgênero que o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), porém em um clado diferente. A estrutura da região do gene de ligação ao receptor de ambos os vírus é muito semelhante; foi demonstrado que esses usam o mesmo receptor, a enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), para entrada de células (Bloom & McIntosh, 2020).

Devido à essa semelhança genômica entre o novo coronavírus e o beta coronavírus, o perfil clínico mais grave comumente é mais expresso em pacientes com doenças crônicas (como hipertensão, diabetes e outras doenças cardiovasculares), o que os torna mais suscetíveis ao novo coronavírus. Além disso, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), comumente usados em pacientes com diabetes e hipertensão, resulta em um aumento na expressão da ACE2, devido aos mecanismos de compensação (Hussain et al., 2020).

As manifestações clínicas da COVID-19 são muito diversas e abrangentes, variando de infecção assintomática a manifestações graves que podem levar à síndrome do desconforto respiratório agudo grave e morte. Sugere-se que os casos graves estejam relacionados a fatores de risco como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, embora a fisiopatologia,

a evolução clínica e o padrão de resposta imune da doença não tenham sido totalmente elucidados (Guo et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Dentro deste cenário, a ocorrência de incidência de coinfeção pelo vírus SARS-CoV-2 e outras bactérias tem sido estudada. De acordo com o trabalho de Rawson e colaboradores (Rawson et al., 2020), foram encontrados registros com uma prevalência de 8% de coinfeções bacterianas ou fúngicas em pacientes diagnosticados com Covid-19.

A coinfeção entre SARS-CoV-2 e outros patógenos virais, como influenza e parainfluenza, já foi relatada em estudos na população pediátrica; no entanto, existem poucos dados na literatura que descrevam sua associação com outros agentes infecciosos (Guerra et al., 2021).

Diante das informações elencadas, o objetivo do presente trabalho é apresentar as implicações cardiorrespiratórias, por coinfeção de bactérias, em pacientes diagnosticados com COVID-19.

2. Metodologia

Este é um estudo caracterizado por uma revisão Integrativa da literatura (RIL) que pode identificar, sintetizar e realizar uma análise extensa da literatura sobre temas específicos (Silva et al., 2020). Portanto, sua explicação segue os seguintes passos: 1 - A definição dos temas de pesquisa e a construção das questões norteadoras da pesquisa; 2 - O levantamento das publicações na base de dados selecionadas; 3 - A classificação e análise das informações encontradas em cada manuscrito 4 - Análise dos estudos selecionados; 5 - Apresentação dos resultados encontrados; 6 - Inclusão, análise crítica dos resultados e síntese das revisões de literatura (Souza et al., 2010).

Contudo, para buscar os estudos científicos correspondentes aos objetivos desta RIL, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: “Coinfection”; “Coronavirus Infections”; “Prognosis”. Os descritores foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH/PubMed). Todos foram combinados entre si pelo operador booleano AND, conforme o quadro abaixo. Ressalta-se que a busca de todos os descritores foi especificada por “Title/Abstract”.

Quadro 1 - Total de artigos por combinações nas bases de dados.

Base de dados	Combinações
PubMed	Coinfection AND Coronavirus Infections AND Prognosis
Cochrane Library	Coinfection AND Coronavirus Infections AND Prognosis
ScienceDirect	Coinfection AND Coronavirus Infections AND Prognosis

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

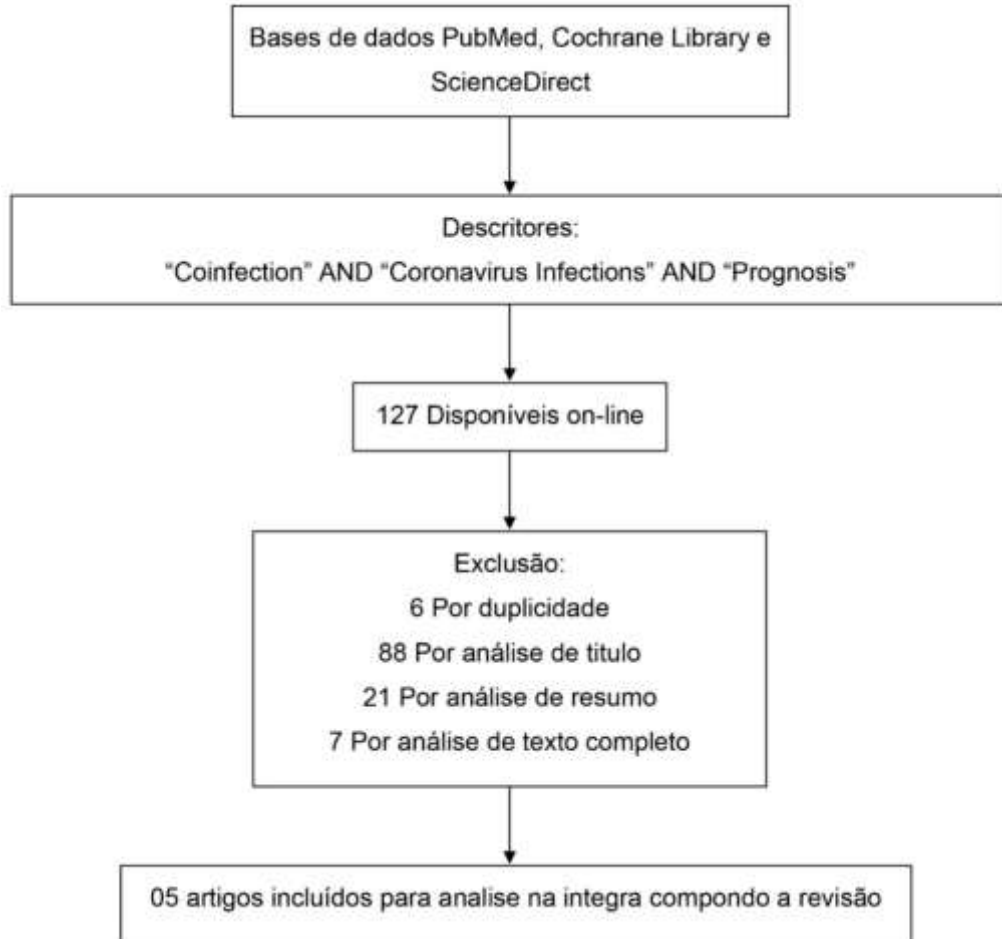
Foram considerados elegíveis os artigos autorais completos e gratuitos, disponíveis nas bases de dados Medline via PubMed, Cochrane Library e ScienceDirect; com tempo de publicação entre 2020 a 2021; nos idiomas português e inglês; que atendessem a pergunta norteadora: é possível detectar as implicações cardiorrespiratórias, por coinfeção de bactérias, em pacientes diagnosticados com COVID-19? Foram excluídos manuscritos que não respeitaram o objetivo do estudo e a pergunta norteadora, como também artigo de revisão, preprints, duplicados, não selecionado por título, abstract e texto na integra.

Utilizou-se o gestor de referências bibliográficas Mendeley (versão 1803) na organização da referencias nas normas American Psychological Association (APA). Para o processo de separação e organização das etapas de triagem citados anteriormente foi utilizada a plataforma de revisão Rayyan. As ferramentas citadas aqui foram essenciais para auxiliar na seleção dos estudos e na condução da RIL.

Na primeira etapa foi realizada a leitura e avaliação dos títulos e resumos dos artigos selecionados nas bases de dados,

em conformidade com os critérios de inclusão/exclusão pré-definidos anteriormente. Em seguida, foram selecionados os artigos para leitura na íntegra e posterior inclusão na amostra da pesquisa como ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos nas diferentes fases da revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

3. Resultados e Discussão

3.1 Características estruturais e taxonômicas do SARS-CoV-2.

A Covid-19, caracterizada inicialmente como uma infecção respiratória com potencial de gravidade, é causada pelo vírus denominado SARS-CoV-2, o qual possui elevada homologia com o vírus causador do surto de SARS em 2003, o SARS-CoV (Benvenuto et al., 2020).

Através de estudos taxionômicos, o referido vírus é classificado, quanto à família, no grupo Coronaviridae, pertencente a ordem Nidovirales, grupo IV, com RNAss orientado em um sentido positivo (Kasmi et al., 2020), integrando 2 subfamílias, 5 gêneros, 26 subgêneros e 46 espécies de vírus (ICTV, 2020). Quanto ao gênero, pertence ao grupo dos Betacoronavirus, incluído no subgênero Sarbecovirus (Chu et al., 2020), sendo denominado como um vírus que pertence à espécie coronavírus SARS-CoV-2, relacionado à síndrome respiratória aguda, abreviado como SARSr-CoV. Por sua vez, o SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus humano já descrito, que também agrupa o SARS-CoV e o MERS-CoV30 (Fung & Liu, 2019).

O SARS-CoV-2 apresenta um material genômico de RNA de fita simples, de fita positiva em sua estrutura, que é usado para a síntese de proteínas; portanto, produz novas cópias de vírus mais rapidamente nas células infectadas (Uzunian et

al., 2020).

Além disso, são envoltos por uma camada lipoprotéica e têm cerca de 100 nm de tamanho. Ainda, contam com a presença de várias proteínas em sua superfície, incluindo a spike protein ou proteína S, uma glicoproteína que se liga fortemente ao receptor da enzima ECA2, presente em nossas células, tornando-as mais suscetíveis à infecção (Hussain et al., 2020).

Depois de entrar na célula humana, o ribossomo da célula hospedeira traduz as informações contidas no material genético para produzir proteínas, como a RNA polimerase viral. Seu ciclo de replicação apresenta as etapas de adesão, entrada, tradução da replicase viral, transcrição e replicação do genoma, tradução de proteínas estruturais, montagem e liberação do vírion (Fung & Liu, 2019).

A enzima de replicase tem o papel de replicar o material genético do vírus na célula hospedeira, primeiro produzindo a fita intermediária do RNA de sentido negativo (subgenômica) e, em seguida, produz uma nova fita de sentido positivo (Uzunian et al., 2020).

Esta última formará novas partículas virais, após se ligar a proteínas virais (como receptores de superfície). A montagem final do novo vírus ocorre no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi da célula hospedeira. Após a montagem, o pellet deixa a célula e está pronto para infectar outras células (Uzunian et al., 2020).

3.2 Infecção

Ainda que o SARS-CoV-2 não seja considerado um patógeno de alta virulência, a propagação do mesmo ocorreu de forma muito rápida entre continentes, com transmissão de pessoa para pessoa. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a transmissão entre humanos está ocorrendo e uma estimativa preliminar de R0 de 1,4-2,5 (Fung & Liu, 2019).

O ciclo infectivo do SARS-CoV-2, baseado em estudos já realizados com o SARS-CoV, evidencia diversos pontos que propiciam a evasão do vírus ao sistema imune do indivíduo. Por exemplo, o transporte intercelular de novos vírions com o auxílio de proteínas virais, sem que o vírus seja reconhecido por anticorpos neutralizantes, é uma estratégia que dificulta o efeito benéfico da ativação da resposta inflamatória no organismo e consequente depuração viral, particularmente afetada em pacientes com comorbidades (Fung & Liu, 2019).

No processo de transmissão, observa-se o comportamento do vírus sobre dois pontos de vista: sintomáticos e assintomáticos, contaminados. Estes dois grupos desenvolvem características diferentes, porém com mesma carga de propagação (van Doremalen et al., 2020).

O paciente infectado sintomático elimina, por meio de fala, tosse e/ou espirro, gotículas respiratórias que contém o vírus. Este, por sua vez, pode ficar em superfícies como aço e plástico e sobreviver por até 72 horas. E o contágio direto requer uma proximidade de 1 a 1,5 m de distância entre o paciente e o hospedeiro suscetível; ambientes fechados e aglomerados facilitam a disseminação do vírus (van Doremalen et al., 2020).

Já o paciente assintomático, ainda que não seja possível documentar e precisar o momento exato de transmissão, contém a carga viral a qual pode ser repassada a outras pessoas de forma análoga à dos sintomáticos (van Doremalen et al., 2020).

Após a entrada do SARS-CoV-2 pelas vias aéreas, ocorre sua adesão à mucosa do epitélio respiratório superior, a partir do reconhecimento e da ligação da proteína viral de superfície, denominada proteína S, ao receptor tecidual, chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) (Prajapat et al., 2020).

Após o reconhecimento, o envelope do vírus se funde com a membrana citoplasmática do hospedeiro, permitindo que seu material genético entre no citoplasma da célula. Como o SARS-CoV, o SARS-CoV-2 também pode ser endocitado pelas células-alvo. Assim que entra no endossomo, entra no citoplasma e libera ácido ribonucleico (RNA) viral de fita positiva,

produzindo poliproteínas e estruturas proteicas, que iniciam o processo de replicação viral. As partículas virais são transportadas fixadas ao retículo endoplasmático (RE) e encaminhadas ao complexo de Golgi, através do compartimento intermediário ER-Golgi. Finalmente, as vesículas contendo partículas de vírus se fundem com a membrana plasmática, para promover a liberação de brotamento (Morse et al., 2020).

3.3 Transmissão para sistema respiratório e sistema cardiovascular

3.3.1 Sistema Respiratório.

Durante o processo propagação do vírus, o sistema respiratório é o primeiro a ser atingido, já que as vias aéreas são as portas de entrada para o SARS-CoV-2. Devido a isto, nos quadros clínicos mais graves os pacientes são acometidos por complicações severas, tanto no sistema respiratório, quanto no sistema circulatório (Benvenuto et al., 2020).

Tal vírus se espalha, principalmente, por meio de gotículas, que são eliminadas ao falar, espirrar ou tossir. O contato com essas pode ocorrer diretamente, de pessoa para pessoa (beijo, abraço, aperto de mão ou proximidade de uma pessoa infectada), ou indiretamente (ao tocar superfícies e objetos contaminados). Depois de entrar no corpo humano, o vírus se multiplica no nariz e em outras partes do sistema respiratório. Este estágio é denominado pré-sintomático ou período de incubação. Embora ainda não haja sintomas, a pessoa nessa fase pode infectar outras pessoas (van Doremalen et al., 2020).

No pulmão se inicia a inflamação grave, que ataca, principalmente, os alvéolos. Esses últimos são estruturas que se assemelham a pequenos sacos e possuem paredes muito delgadas, sendo responsáveis pelas trocas gasosas, levando o oxigênio ao sangue. Ainda, os alvéolos constituem a última parte da árvore brônquica, fazendo parte da chamada porção respiratória, composta pelos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos (Rawson et al., 2020).

Em sua estrutura fisiológica os alvéolos pulmonares possuem apenas uma fina camada epitelial, a qual está apoiada em um tecido conjuntivo delicado, no qual estão presentes vários capilares sanguíneos. O delicado revestimento e a ausência de cílios ou correntes de ar expressivas, que garantem a remoção de partículas, faz com que os alvéolos pulmonares sejam muito suscetíveis à contaminação (Hussain et al., 2020).

Vale ressaltar, também, que existem macrófagos nos alvéolos, que podem garantir a defesa dessas estruturas para evitar a entrada de corpos estranhos. Porém, quando as partículas são excessivas, o sistema de defesa não pode garantir a proteção adequada, o que pode levar à inflamação e até doenças pulmonares irreversíveis (Morse et al., 2020).

Com a inflamação nos alvéolos, os pequenos sacos de ar que compõe a estrutura ficam preenchidas com líquido, prejudicando a troca gasosa. Assim, o sangue passa a não receber oxigênio suficiente; conseqüentemente, o gás carbônico não é liberado, sendo tóxico em elevadas quantidades. Tais fatores levam à falta de ar, sendo necessários cuidados médicos imediatos (Brito et al., 2020).

O pulmão fragilizado, devido à inflamação, pode apresentar uma passagem livre para a entrada de bactérias, culminando na sobreposição de duas doenças: Covid-19, causada por vírus, e a pneumonia, causada por uma bactéria; tal situação agrava ainda mais o quadro clínico do infectado, deixando sequelas no pulmão ou levando a paciente a óbito (Dudoignon et al., 2021).

3.3.2 Sistema circulatório.

O SARS-CoV-2 geralmente entra no corpo humano pelo sistema respiratório, podendo atingir outros tecidos pela via sanguínea. Dessa forma, ele se replica em outros tecidos e causa sintomas principalmente no sistema respiratório (tosse, falta de ar e dificuldade para respirar) (Brito et al., 2020).

É durante o processo de replicação do vírus que a enzima conversora de angiotensina (ACE2), uma amino peptidase ligada à membrana que desempenha um papel vital no sistema cardiovascular e imunológico, é identificada como receptor

funcional para o coronavírus. A infecção por SARS-CoV-2 é sequenciada e agravada pela ligação da proteína Spike (S) do vírus à ACE2, que é altamente expressa no coração e nos pulmões (Pillay et al., 2020).

Neste contexto, são comuns complicações respiratórias. Esses sintomas são mais graves em pacientes com doenças cardiovasculares, o que pode estar relacionado ao aumento da secreção de ECA2 nesses pacientes em comparação com indivíduos saudáveis. O uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode aumentar os níveis de ACE2 (Vaduganathan et al., 2020). Uma vez que a mesma atua como receptor funcional do SARS-CoV-2, a segurança e o impacto potencial do uso de inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina em pacientes COVID-19 para terapia anti-hipertensiva devem ser cuidadosamente considerados (Zheng et al., 2020).

Em específico no sistema circulatório, os pesquisadores acreditam que três mecanismos podem estar diretamente relacionados em como a infecção por SARS-CoV-2 induz lesão miocárdica aguda. Inicialmente, o vírus infecta o coração e provoca a lesão miocárdica diretamente. Em seguida, Xu et al. mostraram que o SARS-CoV-2 se liga a receptores ACE2 altamente expressos no sistema cardiovascular para causar lesão miocárdica por meio de certas vias de sinalização (Xu et al., 2020). Por conseguinte, Huang et al. demonstraram que em pacientes com SARS-CoV-2, o desequilíbrio Th1 / Th2 desencadeia a cascata de citocinas e a liberação de uma grande quantidade de citocinas causa lesão miocárdica (Adão & Guzik, 2020).

Finalmente, a proteína C reativa plasmática de alta sensibilidade (hsCRP) é um dos marcadores inflamatórios mais clássicos, e os níveis de citocinas associados ao risco cardiovascular também estão associados a resultados adversos, que podem ser alguns biomarcadores potenciais para avaliar a progressão da doença (Madjid et al., 2020).

3.4 Biomarcadores e depleção do sistema imunológico

Na pandemia de COVID-19, estudos mostraram a existência de vários biomarcadores foram relatados como indicadores do estado atual da doença, enquanto outros biomarcadores provaram ser marcadores prognósticos úteis. Os resultados dos exames laboratoriais gerais da infecção por SARS-CoV-2 geralmente mostram leucocitose ou leucopenia, e há linfopenia significativa nos estágios iniciais da doença, e também há um aumento de neutrófilos associado a um prognóstico desfavorável (Yi et al., 2020).

As alterações dos marcadores mais frequentes em pacientes com COVID-19 são aumento de 75%-93% da proteína C reativa (PCR) com redução da albumina sérica em 50%-98% e contagem total de leucócitos em considerável variação, de acordo com a literatura, por vezes aparecendo alta ou diminuída, mas com evidente presença de linfopenia (35%-75%). Também há relatos de redução da hemoglobina de cerca de 41% a 50% e aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) em 15%-85%, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) de cerca de 8%-37% e lactato desidrogenase (LDH) em aproximadamente 12%. No geral, 71,4% dos pacientes que morreram preencheram os critérios para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (DIC) em comparação com apenas 0,6% dos que sobreviveram (Lippi & Plebani, 2020).

Por ser parte integrante da sequência inflamatória envolvida na patogênese da COVID-19, a interleucina-6 sérica (IL-6) também aumenta de acordo com a progressão da SARS (Soraya & Ulhaq, 2020).

Ainda na primeira semana, a doença pode progredir para pneumonia, doença respiratória ou até a morte. Esse progresso está relacionado ao aumento extremo de citocinas inflamatórias, incluindo interleucina 2 (IL-2), 7 (IL-7) e 10 (IL-10), fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), interferência Proteína induzível 10 KDa (IP-10), proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos-1 α (MIP-1 α) e fator de crescimento transformador α (TGF α) (Singhal, 2020).

As citocinas são vitais na regulação das respostas imunológicas e inflamatórias. Dentre eles, a IL-6 é de grande

importância devido aos seus efeitos pleiotrópicos (Chen et al., 2020; Mehta et al., 2020).

Em síntese, quase todas as células do sistema imunológico são equipadas com um complexo proteico denominado inflamassoma (NLRP3). Quando uma dessas proteínas reconhece um vírus ou partícula bacteriana, esse mecanismo de defesa é ativado. Como resultado, a célula entra no processo de morte programada, pirólise, e começa a liberar citocinas na circulação, atraindo uma grande quantidade de leucócitos para o local (Rodrigues et al., 2021).

Dessa forma, a resposta inflamatória começa e, isso ajuda a reduzir os índices de infecção e proteger o organismo. No entanto, em alguns pacientes com COVID-19 há registros da ocorrência de uma superativação do sistema de defesa (Rodrigues et al., 2021).

3.5 Coinfecção bacteriana

Sabe-se que as infecções virais podem ser acompanhadas por infecções bacterianas. Ao mesmo tempo, os sintomas de Covid-19 geralmente são semelhantes aos de infecções bacterianas ou fúngicas. Ainda que os antibióticos sejam ineficazes para o tratamento da COVID-19, eles são prescritos para pacientes com suspeita ou documentados de COVID-19 por uma variedade de razões. Isto inclui a dificuldade em excluir a coinfecção bacteriana no perfil clínico, mas também a possibilidade de infecção secundária bacteriana durante o curso da doença (Alhazzani et al., 2020).

A prevalência, incidência e características das infecções bacterianas em pacientes com síndrome respiratória aguda grave, coronavírus 2 (SARS-CoV-2), não é bem compreendida e tem sido vista como uma importante lacuna de conhecimento sobre o assunto (Cox et al., 2020).

No trabalho Zhou et al. (2020), foi demonstrado que na atual pandemia do coronavírus 2019 (COVID-19), 50% dos pacientes com COVID-19 que morreram tiveram infecções bacterianas secundárias e coinfecções bacterianas e fúngicas, como por exemplo a pneumonia (Chen et al., 2020).

A pneumonia é uma infecção que afeta os pulmões e pode ser causada por várias causas, como bactérias, fungos e vírus. Em pacientes covid-19, isso é o resultado de danos aos pulmões causados pelo novo coronavírus ou pela reação exagerada do sistema imunológico, tempestade imunológica, do corpo ao vírus. Elas causam inflamação nos brônquios, pulmões e alvéolos.

Em um estudo com 138 pacientes COVID-19 na cidade de Wuhan (China), o dano cardíaco causado pela troponina I de alta sensibilidade (hs-cTnI) e anormalidades nos resultados ecocardiográficos são comuns em 7,2% (Wang et al., 2021). Os níveis aumentados também foram associados a outros biomarcadores inflamatórios (dímero D, ferritina, interleucina-6 [IL-6], lactato desidrogenase). Isto foi o motivo da tempestade de citocinas ou da hemofagocitose secundária (Hu et al., 2021).

Na pesquisa desenvolvida por Langford et al., foram encontrados registros de 3338 pacientes com COVID-19 avaliados para infecção bacteriana aguda, a coinfecção bacteriana foi identificada em 3,5% dos pacientes (95% CI 0,4 e 6,7%) e infecção bacteriana secundária em 14,3% dos pacientes (95% CI 9,6 e 18,9%). A proporção geral de pacientes COVID-19 com infecção bacteriana foi de 6,9% (IC 95% CI 4,3 e 9,5%). A infecção bacteriana foi mais comum em pacientes críticos (8,1%, IC 95% 2,3 e 13,8%). A maioria dos pacientes com COVID-19 recebeu antibióticos (71,9%, IC 95%, IC 56,1 a 87,7%) (Langford et al., 2020).

Contudo, assevera que não há provas suficientes para apoiar o uso empírico generalizado de antibióticos na maioria dos pacientes hospitalizados, como a proporção geral de infecções bacterianas em pacientes com COVID-19. Para pacientes gravemente enfermos, a proporção é maior, embora isto tenha sido relatado em apenas cinco estudos (Clancy & Nguyen, 2020).

A maioria dos pacientes progride com um bom prognóstico. É imprescindível destacar que, em idosos ou indivíduos com comorbidades anteriores como diabetes, doenças cardiovasculares e renais, a COVID-19 pode progredir de forma mais

agressiva, com pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além de disfunção cardíaca, hepática e renal (Guo et al., 2020; Liu et al., 2020).

4. Conclusão

O diagnóstico da coinfeção é difícil. Não é uma tarefa simples, pois, muitas vezes, é avaliada em serviços de urgência e emergência. A análise detalhada da história clínica relacionada ao exame físico completo, com o auxílio de exames complementares, é um elemento chave para um diagnóstico correto.

Além disso, após o início da pandemia e o fortalecimento das medidas de prevenção de infecções, pode-se verificar que, em comparação com os pacientes com diagnóstico de COVID-19, é maior a proporção de infecções causadas por microrganismos resistentes a múltiplos medicamentos.

Pela análise dos referenciais apresentados, pode-se comprovar que é pertinente um olhar mais apurado sobre a relação de coinfeção bacteriana e o SARS-CoV-2, principalmente pela incidência atual de mutações do referido vírus. Além disso, foi comprovado que pacientes que apresentam comorbidades pré-existentes tendem a desenvolver maiores complicações cardiorrespiratórias, como a trombose, seja arterial ou venosa, devido a liberação de citocinas pró-trombóticas durante a resposta imune e inflamatória e dano ao miocárdio, resultado pelo aumento de troponinas, CKMB e mioglobina.

Apesar das comprovações apresentadas, as quais foram confirmadas pelos referenciais, recomenda-se mais pesquisas para esclarecer o verdadeiro papel da coinfeção entre o SARS-CoV-2 com os mais diversos patógenos, isto porque o vírus tem sofrido mutações variadas acarretando novos sintomas e complicações.

Referências

- Adão, R., & Guzik, T. J. (2020). Inside the heart of COVID-19. *Cardiovascular research*, 116(6), e59–e61.
- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dziera, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belle-Cote, E., Greco, M., & Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, 46(5), 854–887.
- Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S., & Ciccozzi, M. (2020). The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *Journal of medical virology*, 92(4), 455–459.
- Brito, S. B. P. et al. (2020). Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 56.
- Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J., & Li, F. (2020). Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), 1937–1942.
- Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J., & Li, F. (2020). Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), 1937–1942.
- Chu, H., Chan, J. F., Wang, Y., Yuen, T. T., Chai, Y., Hou, Y., Shuai, H., Yang, D., Hu, B., Huang, X., Zhang, X., Cai, J. P., Zhou, J., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chan, I. H., Zhang, A. J., Sit, K. Y., Au, W. K., & Yuen, K. Y. (2020). Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(6), 1400–1409.
- Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2020). Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(10), 2736–2743.
- Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., & O'Grady, J. (2020). Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet. Microbe*, 1(1), e11.
- Dudoignon, E., Caméléna, F., Deniau, B., Habay, A., Coutrot, M., Ressaire, Q., Plaud, B., Berçot, B., & Dépret, F. (2021). Bacterial Pneumonia in COVID-19 Critically Ill Patients: A Case Series. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(5), 905–906.
- Fung, T. S., & Liu, D. X. (2019). Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annual review of microbiology*, 73, 529–557.
- Gisanddata. by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). *Gisanddata*. 2021.

- Guerra, M. H., Matos, A. C. G. de, Santos, J. B. dos, Carvalho, D. E., Silva, M. A. da, Ribeiro, T. M. A., Barreto, C. A. G., Barros, C. A., Barbosa, F. de A., & Jesus, C. V. F. de. (2021). Covid-19 e tuberculose: coinfeção e riscos. *Research, Society and Development*, 10(2), e0710212257.
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, e3319. Advance online publication.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.
- Hu, H., Ma, F., Wei, X., & Fang, Y. (2021). Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European heart journal*, 42(2), 206.
- Hussain, M., Jabeen, N., Raza, F., Shabbir, S., Baig, A. A., Amanullah, A., & Aziz, B. (2020). Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of medical virology*, 92(9), 1580–1586.
- ICTV. Virus Taxonomy: 2020 Release. *ICTV*. 2020.
- Kasmi, Y., Khataby, K., Souiri, A., & Ennaji, M. M. (2020). Coronaviridae: 100,000 Years of Emergence and Reemergence. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens*, 127–149.
- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(12), 1622–1629.
- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1131–1134.
- Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., & Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China. Life sciences*, 63(3), 364–374.
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*, 5(7), 831–840.
- Mcintosh K, & Bloom A. Doença de coronavírus 2019 (COVID-19). 2020.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034.
- Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., & Liu, W. R. (2020). Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem: a European journal of chemical biology*, 21(5), 730–738.
- Pillay T. S. (2020). Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *Journal of clinical pathology*, 73(7), 366–369.
- Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Avti, P., Sinha, S., Kaur, H., Kumar, S., Bhattacharyya, A., Kumar, H., Bansal, S., & Medhi, B. (2020). Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian journal of pharmacology*, 52(1), 56–65.
- Rawson, T. M., Moore, L., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2459–2468.
- Rodrigues, T. S., de Sá, K., Ishimoto, A. Y., Becerra, A., Oliveira, S., Almeida, L., Gonçalves, A. V., Perucello, D. B., Andrade, W. A., Castro, R., Veras, F. P., Toller-Kawahisa, J. E., Nascimento, D. C., de Lima, M., Silva, C., Caetite, D. B., Martins, R. B., Castro, I. A., Pontelli, M. C., de Barros, F. C., & Zamboni, D. S. (2021). Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *The Journal of experimental medicine*, 218(3), e20201707.
- Silva, Cáren Coronel da et al. Acesso e utilização de serviços odontológicos por gestantes: revisão integrativa de literatura. *Ciência & Saúde Coletiva [online]*. 2020, 25(3), 827-835.
- Singhal T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian journal of pediatrics*, 87(4), 281–286.
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da & Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*. 8(1), 102-106.
- Ulhaq, Z. S., & Soraya, G. V. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medicine et maladies infectieuses*, 50(4), 382–383.
- Uzunian A. (2020). Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. *J Bras Patol e Med Lab*, 56:1–4.
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), 1653–1659.
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, 382(16), 1564–1567.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069.

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269.

Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., & Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China. Life sciences*, 63(3), 457–460.

Yi, Y., Lagniton, P., Ye, S., Li, E., & Xu, R. H. (2020). COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1753–1766.

Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews. Cardiology*, 17(5), 259–260.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273.