

Infecções por *Staphylococcus* spp. concorrentes à COVID-19: uma revisão de literatura

Staphylococcus spp. infections concurrent to COVID-19: a literature review

Infecciones por *Staphylococcus* spp. concurrentes a la COVID-19: una revisión de literatura

Recebido: 03/07/2022 | Revisado: 11/07/2022 | Aceito: 12/07/2022 | Publicado: 19/07/2022

Antonio Neres Norberg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-4586>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: antonionorberg@gmail.com

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4492-4614>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: paulonorberg@gmail.com

Fernanda Castro Manhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3225-5134>
Universidade Estadual do Norte Fluminense, Brasil
E-mail: castromanhaes@gmail.com

Bianca Magnelli Mangiavacchi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-4869>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: bmagnelli@gmail.com

Lígia Cordeiro Matos Faial

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2586-2443>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: licordeiromatos@yahoo.com.br

Renato Mataveli Ferreira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3520-3882>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: renatomatavelifilho@gmail.com

Paulo Cesar Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-0103>
Universidade Iguçu, Brasil
E-mail: ribeiroribeiro@uol.com.br

Alcemar Antônio Lopes de Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3012-9636>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: alcimamatos@hotmail.com

Lívia Mattos Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7748-8265>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: liviammartins@gmail.com

Nadir Francisca de Sant'Anna

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2758-7596>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: nadirfranciscasantanna@gmail.com

Resumo

Espécies do gênero *Staphylococcus* estão entre os principais agentes causadores de infecções de origem nosocomial, e é especialmente preocupante o aumento de cepas multidrogaresistentes que circulam no ambiente hospitalar, colonizando e infectando pacientes e profissionais de saúde. Infecções secundárias são um agravo importante na COVID-19. O objetivo desse trabalho é analisar através da literatura científica atual o impacto da infecção concomitante por espécies do gênero *Staphylococcus* em pacientes com COVID-19. A análise da literatura científica atual permite inferir que há uma grande heterogeneidade quanto à incidência dessa coinfeção/superinfecção/colonização. Também foi verificada heterogeneidade em relação aos níveis de resistência a antibióticos das cepas isoladas e tendências divergentes quanto à incidência temporal desse patógeno bacteriano nas infecções secundárias à COVID-19. Essas diferenças provavelmente refletem padrões locais, como os perfis de resistência e infecções secundárias anteriores à pandemia, assim como os níveis de controle de infecções hospitalares de cada unidade de saúde. Fatores como o tempo de internação, o uso de ventilação mecânica e a aquisição de cepas

de *Staphylococcus* spp. de origem hospitalar influenciam diretamente nas taxas de infecção secundária e o prognóstico em pacientes com a COVID-19. Mesmo considerando a heterogeneidade dos resultados, as taxas de mortalidade podem ser consideradas altas em pacientes que apresentam infecção concorrente por *Staphylococcus* spp. na forma grave da virose causada pelo SARS-CoV-2, com taxas que podem ser superiores a 90%.

Palavras-chave: COVID-19; *Staphylococcus* spp.; SARS-CoV-2; Coinfecção; Superinfecção; Infecção secundária.

Abstract

Species of the genus *Staphylococcus* are among the main causative agents of nosocomial infections, and is particularly worrisome the increasing multidrug-resistant strains circulating in hospital settings, colonizing and infecting patients and healthcare staff. Secondary infections are an important aggravating factor in COVID-19. The aim of this review manuscript is to analyze through current scientific literature the impact of concomitant infection by species of the genus *Staphylococcus* among patients with COVID-19. The analysis of the current scientific literature allows us to infer that there is a large heterogeneity regarding the incidence of this co-infection/superinfection/colonization. Heterogeneity was also found regarding antibiotic resistance levels of the isolated *Staphylococcus* strains and divergent trends regarding the temporal incidence of this bacterial pathogen in infections secondary to COVID-19. These differences probably reflect local patterns, such as resistance profiles and secondary infections prior to the pandemic, as well as the levels of hospital infection control at each healthcare facility. Factors such as length of stay, use of mechanical ventilation, superinfection with hospital-circulating strains of *Staphylococcus* spp. directly impact secondary infection rates and prognosis in patients with COVID-19. Even considering the heterogeneity of the results, death rates can be considered high in patients presenting concurrent *Staphylococcus* spp. infection in the severe form of the SARS-CoV-2 disease, with rates that can surpass 90%.

Keywords: COVID-19; *Staphylococcus* spp.; SARS-CoV-2; Coinfection; Superinfection; Secondary infection.

Resumen

Las especies del género *Staphylococcus* se encuentran entre los principales agentes causantes de infecciones nosocomiales, y el aumento de las cepas multirresistentes que circulan en el ambiente hospitalario, colonizando e infectando a pacientes y profesionales sanitarios, es especialmente preocupante. Las infecciones secundarias son un agravante importante en el COVID-19. El objetivo de este artículo es analizar a través de la literatura científica actual el impacto de la infección concomitante por especies del género *Staphylococcus* en pacientes con COVID-19. El análisis de la literatura científica actual permite inferir que existe una gran heterogeneidad en cuanto a la incidencia de esta coinfección/superinfección/colonización. También se encontró heterogeneidad en cuanto a los niveles de resistencia a los antibióticos de las cepas aisladas y tendencias divergentes cuanto a la incidencia temporal de este patógeno bacteriano en las infecciones secundarias a COVID-19. Estas diferencias probablemente reflejan estándares locales, como los perfiles de resistencia y las infecciones secundarias anteriores a la pandemia, así como los niveles de control de la infección hospitalaria en cada unidad de salud. Factores como la duración de la internación hospitalaria, el uso de ventilación mecánica y la adquisición de cepas de *Staphylococcus* spp. de origen hospitalario influyen directamente en las tasas de infección secundaria y en el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Aún teniendo en cuenta la heterogeneidad de los resultados, las tasas de mortalidad pueden considerarse elevadas en los pacientes que presentan infecciones concurrentes por *Staphylococcus* spp. en la forma grave de la infección vírica por SARS-CoV-2, con tasas que pueden superar al 90%.

Palabras clave: COVID-19; *Staphylococcus* spp.; SARS-CoV-2; Coinfección; Superinfección; Infección secundaria.

1. Introdução

Bactérias do gênero *Staphylococcus* são microrganismos praticamente ubíquos, genomicamente versáteis e que se adaptam facilmente a diversos tipos de hospedeiros e ambientes. A maioria das espécies do gênero é benigna ou tem simbiose do tipo comensalismo com o hospedeiro (Odorizzi et al., 2018; Proctor, 2021; González-García et al., 2021; Kellerman et al., 2022), porém, como bactérias oportunistas, podem tornar-se agentes causadores de uma vasta gama de infecções em humanos e animais com um impacto significativo na saúde pública. As infecções estafilocócicas, geralmente superficiais e leves na maioria dos pacientes, podem tornar-se graves em recém-nascidos, pacientes cirúrgicos, carcinomatosos, diabéticos e especialmente imunocomprometidos. As cepas resistentes à meticilina (MRSA) são mais frequentes em ambientes hospitalares (Kellerman et al., 2022; Rezaei, 2022; Bennett et al., 2021). Algumas espécies causam supurações, abscessos e diversas infecções piogênicas em vários sítios do organismo, e até sepse fatal. Espécies do gênero *Staphylococcus* são capazes de provocar hemólise, coagulação intravascular e produzir enzimas e toxinas extracelulares.

Staphylococcus spp. são cocos Gram positivos imóveis, não formadores de esporos, que dão origem a células

arredondadas com aproximadamente um micron de diâmetro. Quando observados em microscopia óptica, aparecem geralmente como células únicas, pares ou agrupadas com semelhança a cachos de uvas. A maioria das espécies são aeróbicas ou anaeróbicas facultativas, com multiplicação rápida na maioria dos meios de cultura a 37°C, porém indicam melhor formação de pigmento, que lhes é característico, em temperatura entre 20°C e 25°C. As colônias em meio sólido têm formas arredondadas e aparências rugosas elevadas e brilhantes, com coloração amarelo-ouro (Kellerman et al., 2022; Bennett et al., 2021; Rezaei, 2022).

Espécies do gênero *Staphylococcus* são classificadas em duas categorias: coagulase-positiva e coagulase-negativa. Entre as cepas coagulase-positivas, *S. aureus* é a espécie relacionada com infecções humanas, tanto como comunitárias quanto hospitalares. Embora susceptível à ação de vários antibióticos, também é reconhecida sua resistência a muitos deles, motivo pelo qual a antibioticoterapia adequada deve ser baseada no teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Atualmente poucas cepas isoladas em humanos são sensíveis à penicilina (Kellerman et al., 2022; Bennett et al., 2021; Rezaei, 2022).

Staphylococcus é um dos gêneros bacterianos dominantes na microbiota nasal de adultos saudáveis (Unger & Bogaert, 2017; Kloepfer et al., 2022; Bôtelho et al., 2022). Em indivíduos saudáveis, podem ser observados três modelos de interação com *S. aureus*: portador persistente, portador intermitente e não-portador (Veronesi & Focaccia, 2015; Coura, 2013). Estima-se que a prevalência de colonização nasal por *Staphylococcus aureus*, considerando portadores persistentes e intermitentes, seja por volta de um terço dos indivíduos na população geral (Sakr et al., 2018; Horn & Kielian, 2021), porém diferentes populações e grupos de indivíduos, como profissionais de saúde, apresentam taxas de colonização e padrões de resistência a antibióticos bastante distintos (Odorizzi et al., 2018; Norberg et al., 2018; Dutra et al., 2018).

Na última década, *Staphylococcus aureus* foi considerado o principal agente causador de infecções de origem nosocomial, e é especialmente preocupante o aumento de cepas multidrogarresistentes que circulam nesses ambientes, colonizando e infectando pacientes e profissionais de saúde (Dutra et al., 2018; Punjabi et al., 2021; Karimzadeh & Ghassab, 2022). Esse patógeno é de difícil controle, pois além de persistir em hospedeiros saudáveis, coloniza tanto superfícies do mobiliário hospitalar como macas (Viana et al., 2019; Viancelli et al., 2022) quanto objetos de uso compartilhado, como teclados de computador (Andrade et al., 2018) podendo persistir por vários meses em superfícies inanimadas (Adams & Dancer, 2020; Centeleghe et al., 2022), sendo especialmente preocupante quando tais cepas são multidrogarresistentes. Em momentos de pandemias como a atual causada pelo SARS-CoV-2, o aumento da circulação de pacientes e do número de internações intensifica a contaminação de indivíduos por cepas circulantes no ambiente hospitalar. Sobreinfecções são um agravo importante entre pacientes com COVID-19, pois o período de hospitalização médio ultrapassa sete dias (Docherty et al., 2020), e o risco de desenvolver pneumonia por patógenos adquiridos no ambiente hospitalar aumenta proporcionalmente ao tempo de internação. O desenvolvimento de pneumonias bacterianas associadas à ventilação mecânica – recurso necessário no tratamento de Síndrome Respiratória Aguda – é responsável por um grande número de mortes em pacientes graves pela COVID-19 (Giacobbe et al., 2021; Norberg et al., 2021).

O objetivo desse trabalho é analisar através da literatura científica atual o impacto da infecção concomitante por espécies do gênero *Staphylococcus* em pacientes com COVID-19.

2. Metodologia

Em razão da dificuldade na determinação do tipo de interação entre *Staphylococcus* spp. e humanos durante uma infecção aguda como a COVID-19 — se comensal ou de infecção — a comparação direta entre os dados da literatura científica sobre o tema não permite o confronto direto dos resultados. Por esse motivo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre impacto da infecção concomitante por espécies do gênero *Staphylococcus* em pacientes com COVID-19. A revisão avaliou artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, além de livros de microbiologia

médica para definições na introdução. Os descritores utilizados, em diversas combinações, foram: “*Staphylococcus*”; “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “secondary infections”, “coinfection” e “superinfection”. Em razão do tema abordado, o recorte temporal da revisão de literatura foi estabelecido entre os anos de 2019 e 2022. O critério de inclusão de artigos foi a verificação de resultados condizentes com o objetivo da pesquisa. Dessa forma, estudos com confirmação laboratorial que se enquadrassem no tema do presente artigo foram incluídos. Foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios para avaliação, como metodologia deficiente ou inadequada, dados inconsistentes, e falta de confirmação laboratorial. Após a leitura do título e abstract, foi selecionado o material que apresentou consistência com o tema pesquisado e os artigos lidos na íntegra. Em seguida, foi realizada a análise e redação da revisão.

3. Discussão

Silva et al. (2021) realizaram uma pesquisa em um hospital em Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil. Foram examinados 212 pacientes internados com COVID-19, dos quais 64 apresentaram culturas positivas para *Staphylococcus* spp. (45,3%). Espécies do gênero *Staphylococcus* foram responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade entre os coinfectados: 95,5% para os que apresentavam infecção concorrente por *Staphylococcus* coagulase-negativa e 90,5% para os coinfectados por *Staphylococcus aureus*.

Polly et al. (2022) avaliaram impacto da pandemia da COVID-19 em conjunção com a incidência de infecções por bactérias multidroga resistentes no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Foram identificadas 8869 infecções associadas à internação hospitalar, 5143 (57,9%) causadas por diversas espécies bacterianas. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina apresentou uma taxa de incidência 94,7% superior à do período pré-pandêmico considerando o total de enfermarias e de 46% em Unidades de Terapia Intensiva.

Dias et al. (2021) avaliaram casos de bacteremia e resistência a antibióticos em pacientes críticos de um hospital do Rio de Janeiro, Brasil, no período pré-pandêmico e no período da pandemia da COVID-19. Esses pesquisadores relataram que no período pandêmico houve uma redução significativa na prevalência da bacteremia por *Staphylococcus* coagulase-negativa e *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. Foi verificada também uma mudança no perfil de bactérias causadoras de infecções secundárias em pacientes críticos pela COVID-19, além do aumento dos níveis de resistência aos antibióticos de modo geral. Essas alterações foram atribuídas ao uso intensivo de antibacterianos de amplo espectro.

Os resultados das pesquisas de Silva et al. (2021) e Polly et al. (2022) sugerem que no Brasil as infecções por *Staphylococcus* spp. concomitantes à COVID-19 resultam em agravos importantes durante os períodos de internação, especialmente quando causadas por cepas bacterianas de origem hospitalar, com maior perfil de resistência a antibióticos. O declínio na prevalência de *Staphylococcus* spp. verificado por Dias et al. (2021) consequente à administração ampla de antibióticos de amplo espectro pode ser considerada como um sucesso de pouca sustentabilidade. A antibioticoterapia mal planejada eleva consideravelmente o risco na aceleração da seleção de cepas multidroga-resistentes, com reflexos posteriores na saúde dos pacientes e na circulação de microrganismos com resistência a antimicrobianos no ambiente hospitalar a médio e longo prazo.

Catano-Correa et al. (2021) realizaram um estudo entre 399 pacientes hospitalizados com COVID-19 na Colômbia. Os pesquisadores relataram que houve 18 casos de infecção respiratória por *Staphylococcus aureus*, correspondendo a 5% do total de pacientes. *Staphylococcus aureus* foi o segundo patógeno mais frequente em coinfeção com o SARS-CoV-2, superado em número de casos apenas por *Klebsiella pneumoniae* (32%).

López-Jácome et al. (2022) realizaram um estudo em 46 unidades hospitalares no México sobre o grau de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* isolados em hemoculturas em pacientes com COVID-19. As taxas de resistência a antibióticos por *Staphylococcus aureus* aumentaram de 15,2% para 36,9% para oxacilina; 25,7% para 42,8% para

eritromicina; e 24,8% para 43,3% para clindamicina. Os pesquisadores ressaltam que a antibioticoterapia mal planejada pode ser apontada como a causa do incremento das taxas de resistência. Pacientes infectados com cepas multidrogarresistentes tiveram pior prognóstico clínico.

Punjabi et al. (2021) investigaram a prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina em pacientes com COVID-19 internados em um hospital em Nova York, Estados Unidos da América. Foram examinados 4221 pacientes adultos, dos quais 472 (11,1%) apresentaram positividade para bactérias na cultura de material obtido das vias respiratórias. Pacientes intubados apresentaram taxas mais altas de coinfeções bacterianas (78%) em relação aos não submetidos a esse recurso (12%). Entre os 4221 pacientes, 158 apresentaram positividade para MRSA no terceiro dia de hospitalização, enquanto após 28 dias de hospitalização, 472 pacientes foram positivos para MRSA. A taxa de prevalência de MRSA em culturas das amostras das vias respiratórias aumentou consistentemente com o tempo de internação, de 0,6% no terceiro dia de internação para 5,7% no vigésimo-oitavo dia.

A relevância das sobreinfecções em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Fairview, em Cleveland, Estados Unidos da América, foi demonstrada por Kewan et al. (2020). Entre os 82 pacientes diagnosticados com COVID-19, 22 (26,8%) desenvolveram sobreinfecção após a internação. Pneumonia bacteriana superposta à causada pelo COVID-19 foi verificada em 13 pacientes, correspondendo a 12,2% do total de pacientes internados. Os principais agentes microbianos da pneumonia simultânea à COVID-19 foram: 2 cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina e 2 cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis à metilina.

Cusumano et al. (2020) examinaram 2679 pacientes internados com COVID-19 em dois hospitais da cidade de Nova York, Estados Unidos da América, entre março e maio de 2020. Foram identificados 42 casos de bacteremia por *Staphylococcus aureus*, correspondendo a 1,57% do total de pacientes internados com COVID-19. A infecção causada por *S. aureus* foi associada a altas taxas de mortalidade na associação com a COVID-19, alcançando 54,8% em pacientes com 14 dias de hospitalização e 66,7% em pacientes com 30 dias de hospitalização.

Investigação realizada por Bhargava et al. (2021) em Michigan, Estados Unidos da América, identificou uma alta taxa de bacteremia por organismos multidrogarresistentes entre pacientes internados devido à COVID-19. Entre os 266 pacientes examinados, 23 (8,6%) apresentaram hemoculturas positivas. Bacteremia por *Staphylococcus aureus* foi a coinfeção predominante, com 8 casos (34,78%). *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina corresponderam a 87,5% dos casos de bacteremia por esse microrganismo.

Bolker et al. (2022) investigaram coinfeções bacterianas em 735 pacientes com COVID-19 internados em um hospital universitário de Ohio, Estados Unidos da América, no período de fevereiro a setembro de 2020. Entre 57 pacientes que apresentavam infecção respiratória de origem bacteriana, 28 (49%) foram positivos para *Staphylococcus aureus*. A comparação com o grupo de controle evidenciou que as taxas de coinfeção por bactérias multidrogarresistentes foram superiores entre os internados pela COVID-19, o que correspondeu a 3,81% do total de pacientes examinados.

Risa et al. (2021) avaliaram as infecções bacterianas secundárias incidentes em 126 pacientes graves pela COVID-19 submetidos à ventilação mecânica no Centro Médico da Universidade de Washington, Estados Unidos da América. Foram diagnosticadas infecções bacterianas em 61% dos pacientes, sendo *Staphylococcus aureus* a espécie de bactéria mais frequente na infecção secundária, isolado de 40 pacientes (34 MSSA e 6 MRSA), correspondendo a 31,75% do total de pacientes examinados.

As taxas de infecção concorrente entre *Staphylococcus aureus* e o SARS-CoV-2 em pacientes graves pela COVID-19 apresentam heterogeneidades nas taxas verificadas nas diversas pesquisas do continente americano analisadas, variando de 0,3% (Punjabi et al., 2021) a 45,3% (Silva et al., 2021). Um aspecto comum a quase todos os estudos foi a alta proporção da incidência de cepas multidrogarresistentes de *Staphylococcus* spp. entre os pacientes internados pela COVID-19.

A pesquisa de agentes bacterianos em coinfeção ao SARS-CoV-2 em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva no Hospital Universitário Tenon, na França, revelou uma alta taxa de infecções por *Staphylococcus aureus*. O estudo de Elabbadi et al. (2021) constatou que entre 101 pacientes intubados e em ventilação mecânica, 20 (19,8%) apresentaram coinfeção bacteriana nas primeiras 48 horas e *Staphylococcus aureus* foi identificado como o agente de infecção em 11 (55%) desses pacientes. Em relação à resistência a antibióticos das cepas isoladas, 9 eram sensíveis à metilina e 2 eram resistentes.

Contou et al. (2020) investigaram infecções secundárias em pacientes com pneumonia severa causada pelo SARS-CoV-2 internados em uma Unidade de Terapia Intensiva na França. Entre os 92 pacientes examinados, 30 (28%) apresentaram coinfeções microbianas, sendo *Staphylococcus aureus* o principal agente bacteriano, infectando 16,7% do total de indivíduos.

d'Humières et al. (2021) examinaram 197 pacientes com COVID-19 internados em Unidades de Terapia Intensiva na França. Entre os pacientes examinados, 44,7% apresentaram pelo menos uma infecção bacteriana, em que a pneumonia foi a forma clínica mais frequente (39,1%). Em relação à hemocultura, houve positividade de 15,7%, das quais *Staphylococcus* spp. representavam quase um terço (32,2%) das bactérias isoladas. Considerando os pacientes que desenvolveram pneumonia concorrente por agentes microbianos, a bactéria mais frequente foi *Staphylococcus aureus* (26,2%).

Os resultados obtidos por Elabbadi et al. (2021), Contou et al. (2020) e d'Humières et al. (2021) na França demonstram que *Staphylococcus* spp. representam um grande risco na coinfeção com o SARS-CoV-2 nesse país, com taxas de incidência superiores a 10% do total de internados.

Um estudo realizado na Itália sobre pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva portadores de SARS-CoV-2 submetidos a ventilação mecânica foi realizado por Giacobbe et al. (2021). Entre 586 pacientes nessa condição, 171 (29%) desenvolveram pneumonia associada à ventilação mecânica. Dos 171 pacientes, 77 (45%) apresentaram culturas positivas para bactérias e, dentre estas, *Staphylococcus aureus* foi isolado em 23% das amostras. A avaliação da resistência das cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas demonstrou que 44,4% apresentaram resistência à metilina. A taxa de prevalência de infecção por *Staphylococcus aureus* no total de pacientes internados com COVID-19 foi de 3,07%.

Grasselli et al. (2021) realizaram uma análise retrospectiva de dados de pacientes com COVID-19 internados em hospitais da Itália no período de fevereiro a maio de 2020. Dos 774 pacientes, 359 (46%) apresentaram infecções hospitalares, das quais *Staphylococcus aureus* foi o agente corresponsável por pneumonia em 28% dos casos nos pacientes submetidos à ventilação mecânica. Entre os isolados de *S. aureus*, 55% eram resistentes à metilina.

Uma análise comparativa da infecção por *Staphylococcus aureus* entre pacientes com COVID-19 e pacientes sem infecção pelo SARS-CoV-2 submetidos à ventilação mecânica em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital universitário em Roma, Itália, foi realizada por De Pascale et al. (2021). Foram avaliados dois grupos de pacientes, 40 com COVID-19 e 80 sem infecção pelo SARS-CoV-2. Os pacientes com COVID-19 apresentaram maior taxa de infecção secundária (87,5% versus 63,8%), maior incidência de cepas resistentes à metilina (65% versus 27,5%) e maiores taxas de bacteremia (47,5% versus 6,3%). Os autores apontaram que a terapia antimicrobiana inadequada estava associada a uma maior taxa de mortalidade na coinfeção entre o *Staphylococcus aureus* e o SARS-CoV-2 nos pacientes críticos internados.

As pesquisas em território italiano demonstraram heterogeneidade quanto às taxas de incidência da infecção concorrente por *Staphylococcus* spp. e o SARS-CoV-2 em pacientes internados pela COVID-19, porém, assim como na França, apresentando altas taxas de resistência à metilina, entre 44% (Giacobbe et al., 2021) e 65% (De Pascale et al., 2021).

Uma pesquisa nacional no Reino Unido conduzida por Gerver et al. (2021) examinou registros hospitalares de 223413 pacientes internados por COVID-19 e foram identificadas infecções bacterianas em 2279 (1%). Entre os pacientes com infecção bacteriana concorrente, 209 foram identificados como colonizados ou infectados por *Staphylococcus aureus* no momento da hospitalização e 301 pacientes como superinfecção, ou seja, a infecção por *Staphylococcus aureus* ocorreu no

ambiente hospitalar. Foram diagnosticados 510 pacientes com infecção simultânea pelo SARS-CoV-2 e *Staphylococcus aureus*, e 262 (51%) apresentavam infecções das vias respiratórias. Em relação aos demais microrganismos em coinfeção, *Staphylococcus aureus* foi o patógeno predominante. Russel et al. (2021) também realizaram um amplo estudo multicêntrico no mesmo país, que envolveu 48902 pacientes hospitalizados com COVID-19, e isolaram *Staphylococcus aureus* em amostras de escarro de 21 pacientes dentre os 118 identificados com coinfeção bacteriana (18%). Os índices de infecção por *Staphylococcus* spp. entre os pacientes examinados no Reino Unido são inferiores aos observados na França e Itália, divergindo dos padrões desses países da Europa continental, e ainda dos padrões de coinfeção verificados nas Américas.

Um estudo multicêntrico na Rússia realizado por Sharov (2020) em pacientes com COVID-19 atendidos em ambulatórios e centros hospitalares verificou que entre 1204 doentes diagnosticados com infecção pelo SARS-CoV-2, 433 apresentavam infecções secundárias por bactérias, dos quais 24 (6%) foram identificados como colonizado por cepas comunitárias de *Staphylococcus aureus* e 63 (15%) por cepas de *Staphylococcus aureus* de origem hospitalar.

Karatas et al. (2021) estudaram infecções secundárias em 197 pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário Ege, na cidade de Szmir, Turquia. 85 pacientes (43,1%) apresentaram infecções por um ou mais patógenos: sendo identificado *Staphylococcus aureus* em 8,94% das amostras dos indivíduos examinados. O perfil de distribuição de patógenos causadores de infecções secundárias entre os pacientes com COVID-19 seguiu os mesmos padrões de infecção hospitalar verificados nos grupos de controle de pacientes internados antes e durante a pandemia. Em relação aos perfis de resistência, a incidência de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina foi de 1,75% no período pré-pandêmico, elevando-se a 2,35% no período pandêmico nos pacientes em geral. Essa cepa foi identificada em apenas 1,63% dos pacientes que desenvolveram a COVID-19. Essa taxa demonstra que a pandemia não alterou significativamente os patamares de infecção por MRSA.

Altintaş et al. (2022) examinaram 2707 pacientes em um hospital na Turquia, dos quais 1602 em 2019 e 1105 em 2020. De acordo com esses autores, as taxas de detecção de *Staphylococcus aureus* foram de 5,1% para o ano de 2019 e 0,8% para o ano de 2020. Embora o estudo tenha apontado um rápido decréscimo de portadores de *S. aureus*, a taxa de portadores dessa bactéria resistente à metilina aumentou em 200%. Os autores sugerem que o aumento da taxa de *S. aureus* resistente à metilina pode ser consequência da tendência de aumento na incidência dessa cepa nos últimos anos ou ainda em decorrência de medidas adotadas durante a pandemia. Tais conclusões estão em consonância com os resultados obtidos por Karatas et al. (2021) no mesmo país.

Os pesquisadores Ramadan et al. (2020) examinaram diversos fatores agravantes em pacientes com COVID-19 na região do alto Egito, incluindo infecções concomitantes por outros patógenos. Entre 260 pacientes examinados, 28 (10,7%) apresentaram infecções bacterianas e fúngicas. Bactérias Gram-negativas foram predominantes (71,3%). *Staphylococcus aureus* foi isolado em 11,9% dos pacientes. Todas as amostras de *Staphylococcus* apresentaram resistência à metilina.

Em um amplo estudo retrospectivo realizado nos Emirados Árabes Unidos, Senok et al. (2021) observaram 392 infecções concorrentes à COVID-19 entre 29802 pacientes hospitalizados em decorrência da COVID-19. *Staphylococcus aureus* foi isolado em 8 amostras, correspondendo a 2% do total de pacientes com coinfeção bacteriana e 0,02% do total de pacientes com COVID-19.

Sharifipour et al. (2020) avaliaram 19 pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva na cidade de Qom, Irã, quanto a infecções concomitantes por bactérias e o vírus da COVID-19. O grupo foi constituído por 11 homens e 8 mulheres com idade média de 67 anos. Todos os pacientes foram positivos para infecções bacterianas (100%), sendo 17 deles positivos para *Acinetobacter baumannii* e dois para *Staphylococcus aureus*. Uma cepa de *Staphylococcus aureus* apresentou resistência à metilina, enquanto a outra cepa encontrada foi susceptível aos antibióticos testados. O único paciente sobrevivente foi aquele cuja cepa de *Staphylococcus aureus* foi sensível aos antibióticos.

Tang et al. (2021) examinaram 142 pacientes hospitalizados com COVID-19 em um hospital na China, e apontou que 32 pacientes tiveram culturas positivas de bactérias no escarro, dos quais 6 (19%) foram positivos para *Staphylococcus aureus*.

Cheng et al. (2020) examinaram 147 pacientes internados com COVID-19 em Hong Kong, China. Foi encontrada uma taxa de infecção bacteriana simultânea à COVID-19 de 8,2%. A espécie predominante foi *Staphylococcus aureus*, sensível à metilina, em 67% dos pacientes com infecções secundárias.

Yang et al. (2021) examinaram bactérias e fungos em coinfeção em pacientes com COVID-19 em um hospital de Pequim, China. Na cultura do material orgânico de 20 pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva no início de 2020, 7 pacientes (35%) apresentaram coinfeção por *Staphylococcus aureus*. Os autores afirmam que *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii* foram os agentes bacterianos associados à infecção tardia nas Unidades de Terapia Intensiva, com piores prognósticos para esses pacientes.

Uma análise realizada por Jeon et al. (2022) avaliou alterações nos padrões de consumo de antimicrobianos e de multidrogarresistência em infecções bacterianas antes da pandemia e no período pandêmico do vírus SARS-CoV-2 na Coreia do Sul. A prevalência de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina sofreu um incremento de 7,4% nas enfermarias e um decréscimo de 31,4% nas Unidades de Terapia Intensiva. Os autores ressaltam que já havia uma tendência de decréscimo da incidência dessas cepas no período anterior à pandemia, e medidas de controle mais estritas podem ter acentuado esse declínio.

Uma pesquisa sobre coinfeções bacterianas em crianças com COVID-19 leve ou moderada na Índia foi realizada por Raychaudhuri et al. (2021). Esses autores demonstraram que entre 286 crianças examinadas, 43 apresentavam coinfeção e a hemocultura foi positiva em 32,5% desse grupo de pacientes. O patógeno predominante foi *Staphylococcus aureus*, dos quais MRSA constituía 21,4% e MSSA 14,2%, seguido por *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa, que correspondeu a 14,2% dos isolados bacterianos.

Há uma considerável heterogeneidade nas taxas de infecção por *Staphylococcus* spp. em pacientes com COVID-19 na Ásia, com índices que variam de 0,02% nos Emirados Árabes a 35% na China (Yang et al., 2021), ainda que em contextos diferentes na condição de saúde dos pacientes.

Os pesquisadores Bassetti et al. (2022) realizaram uma ampla revisão de literatura sobre infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina em pacientes com COVID-19. A epidemiologia da infecção pulmonar por *Staphylococcus aureus* em pacientes com COVID-19 apresentou grande heterogeneidade nos diversos estudos realizados pelo mundo, variando de 2% a 29% do total de bactérias em infecção simultânea à COVID-19, e MRSA representou 11% a 75% das cepas de *Staphylococcus aureus*. Embora os dados sobre infecções concomitantes entre *Staphylococcus aureus* e o SARS-CoV-2 não estejam ainda consolidados na literatura científica, a conjugação dos resultados até agora obtidos sugerem uma incidência dessa infecção concomitante superior à registrada em razão da falta de diagnóstico. MRSA figura como um dos principais agentes causadores de infecções secundárias em pacientes com COVID-19 e a sua identificação laboratorial é essencial para a adoção de terapias eficazes no tratamento clínico do paciente crítico pela virose causada pelo SARS-CoV-2 e para a adoção de medidas de controle de infecções hospitalares adequadas. As conclusões de Bassetti et al. (2022) são condizentes com as afirmações de Pemán et al. (2020), que indicam que são realizados poucos exames de broncoscopia e necropsias após o óbito atribuído à COVID-19 pois a produção de aerossóis resultante da ação física nesses procedimentos pode disseminar o vírus no ambiente, mas inviabiliza o diagnóstico *post-mortem* de coinfeção por outros patógenos além do SARS-CoV-2 que possam ter contribuído para o óbito.

Existe um desafio analítico na investigação de *Staphylococcus* spp. em pacientes com a COVID-19. O gênero *Staphylococcus* faz parte do microbioma normal do ser humano, colonizando uma série de sítios no organismo. Entretanto, esses microrganismos possuem atributos de patogenicidade intrínsecos, e fatores que desregulem a fisiologia normal podem desencadear processos infecciosos oportunistas pelas cepas que anteriormente colonizavam sem agressão ao organismo

(Fitzgerald, 2013). Miller et al. (2009) afirmam que resultados de diversos estudos ainda são controversos quanto ao papel da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* como possível fator de risco de infecção subsequente e que poucas pesquisas são realizadas nesse sentido. O isolamento de *Staphylococcus* spp. em material colhido das vias aéreas de pacientes com a COVID-19 pode ser resultado tanto da colonização prévia, infecção oportunista consequente à colonização ou ainda infecção por cepas adquiridas do ambiente hospitalar em decorrência da dinâmica da COVID-19. Diversos aspectos envolvidos no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2 como a necessidade de hospitalização dos pacientes, o uso de cateteres e ventilação mecânica, o esgotamento do sistema imune, processos inflamatórios decorrentes da virose, disbiose pelo uso de antibióticos, imunomoduladores, antiinflamatórios e outros medicamentos e a possível sucessão de *Staphylococcus* spp. da microbiota original por cepas com características de virulência e multidroga resistência diferentes influenciam diretamente nas características da infecção concorrente entre o SARS-CoV-2 e *Staphylococcus* spp. e o prognóstico do paciente.

Staphylococcus epidermidis, componente do microbioma nasal normal de humanos, tem fator protetivo contra cepas patogênicas de *Staphylococcus aureus* (inclusive MRSA), pela ocupação do mesmo nicho e pela produção de substâncias que inibem o crescimento de *S. aureus* (Sullivan et al., 2016; Jang et al., 2020; Ortega-Peña et al., 2022), e terapias antibióticas podem abrir caminho para a contaminação por cepas circulantes no ambiente hospitalar. Não obstante, processos de esgotamento imune pela viremia aguda, imunomodulação medicamentosa ou disbiose podem facilitar também a ação oportunista de cepas comensais de *Staphylococcus epidermidis*, pois algumas variedades possuem atributos intrínsecos de patogenicidade (Brown & Horswill, 2020). *Staphylococcus epidermidis* faz parte do grupo *Staphylococcus* coagulase-negativa, que na pesquisa de Silva et al. (2021) foram responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade entre os coinfectados em um hospital no Brasil, com índice de 95,5%. *Staphylococcus epidermidis* foi a bactéria mais comumente encontrada formando biofilmes em tubos endotraqueais de pacientes com COVID-19 na Coreia do Sul (Charante et al., 2022), e a dinâmica de interação com o SARS-CoV-2, assim como o papel de possível oportunista com impactos na morbidade e mortalidade desses pacientes pode estar sendo subestimado e necessita de pesquisas mais aprofundadas. Entre pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, as taxas de infecção por *Staphylococcus* spp. foram consideravelmente maiores quando comparadas aos demais pacientes que não foram submetidos a esse recurso terapêutico (Punjabi et al., 2021; Risa et al., 2021; Giacobbe et al., 2021; Grasselli et al., 2021).

Ainda que consideradas as limitações analíticas da literatura sobre a infecção/colonização por *Staphylococcus* spp. em pacientes que desenvolvem a COVID-19, algumas conclusões podem ser extraídas dos resultados obtidos. Existe uma heterogeneidade nos padrões de incidência da infecção simultânea entre *Staphylococcus* spp e o SARS-CoV-2. Diferentes métodos de detecção e mesmo da definição de infecção ou colonização não permitem uma comparação segura das taxas de coinfeção nas diferentes regiões do mundo. A tendência temporal da incidência de infecção por *Staphylococcus* spp. resistentes a antibióticos antes e durante a pandemia da COVID-19 também apresenta heterogeneidade, sendo crescentes em alguns estudos (Polly et al., 2022; López-Jácome et al., 2022) e declinante em outros (Dias et al., 2021; Karatas et al., 2021; Altintas et al., 2022, Jeon et al., 2022). Essas disparidades podem ser reflexo da continuidade de padrões anteriores ou ainda modificadas pelas condições próprias da pandemia, com maior ou menor cuidado no controle de infecções hospitalares e protocolos de antibioticoterapia. Erros protocolares na administração de antibióticos são apontados como responsáveis pela seleção de microrganismos multidroga-resistentes e a sua perpetuação em pacientes com COVID-19 e no ambiente hospitalar (López-Jácome et al., 2022, De Pascale et al., 2021), enquanto a adoção de protocolos bem planejados de antibioticoterapia pode ter sido responsável pela eficiência no controle e diminuição de cepas multidroga-resistentes entre pacientes com COVID-19 (Altintas et al., 2022; Jeon et al., 2022).

A superinfecção por cepas multidroga-resistentes de *Staphylococcus aureus* circulantes no ambiente hospitalar oferece maiores dificuldades para tratamento e controle por antibióticos, ocasionando piores prognósticos para os pacientes

com COVID-19 (Polly et al., 2022; López-Jácome et al., 2022; Punjabi et al., 2021; Kewan et al., 2020; Bhargava et al., 2021; Risa et al., 2021; Giacobbe et al., 2021; Grasselli et al., 2021; De Pascale et al., 2021; Ramadan et al., 2020; Sharifipour et al., 2020; Raychaudhuri et al., 2021). O período de hospitalização está diretamente relacionado à aquisição de cepas de *Staphylococcus* spp. multidrogarresistentes entre pacientes com COVID-19 (Punjabi et al., 2021; Cusumano et al., 2020; De Pascale et al., 2021; Yang et al., 2021). Ainda que as taxas de infecção sejam extremamente variáveis, as pesquisas que avaliaram os prognósticos dos pacientes graves que apresentavam coinfeção por SARS-CoV-2 e *Staphylococcus* spp. apontaram para a extrema gravidade da infecção simultânea (Silva et al., 2021; Punjabi et al., 2021; Cusumano et al., 2020; Grasselli et al., 2021; De Pascale et al., 2021; Sharifipour et al., 2020; Yang et al., 2021), com taxas de mortalidade que podem ultrapassar 90% (Silva et al., 2021).

4. Conclusão

Embora haja limitações e desafios de ordem técnica quanto a determinação da colonização, infecção concomitante ou superinfecção por *Staphylococcus* spp. em pacientes que desenvolvem a COVID-19, a análise da literatura científica atual permite inferir que há uma grande heterogeneidade quanto à incidência dessa coinfeção/superinfecção/colonização. Também foi verificada heterogeneidade em relação aos níveis de resistência a antibióticos das cepas isoladas e tendências divergentes quanto à incidência temporal desse patógeno bacteriano nas infecções secundárias à COVID-19. Essas diferenças provavelmente refletem padrões locais, como os perfis de resistência e infecções secundárias anteriores à pandemia, assim como os níveis de controle de infecções hospitalares de cada unidade de saúde. Fatores como o tempo de internação, o uso de ventilação mecânica e a aquisição de cepas de *Staphylococcus* spp. de origem hospitalar influenciam diretamente nas taxas de infecção secundária e o prognóstico em pacientes com a COVID-19. Mesmo considerando a heterogeneidade dos resultados, as taxas de mortalidade podem ser consideradas altas em pacientes que apresentam infecção concorrente por *Staphylococcus* spp. na forma grave da virose causada pelo SARS-CoV-2, com taxas que podem ser superiores a 90%.

Situações de urgência como uma pandemia não permitem avaliações aprofundadas sobre infecções secundárias pois o foco está no tratamento da doença aguda e no atendimento à população enferma. A diminuição do ritmo de pessoas acometidas pela virose pandêmica pode permitir a realização de pesquisas mais detalhadas sobre a infecção concomitante pelo SARS-CoV-2 e *Staphylococcus* spp. e as formas de interação desses patógenos no curso da COVID-19. São necessárias principalmente investigações sobre as possibilidades de infecção disseminada por cepas que previamente colonizavam o paciente, assim como a probabilidade de sucessão de cepas comensais por cepas patogênicas nas dinâmicas de tratamento hospitalar da COVID-19.

Referências

- Adams, C. E., & Dancer, S. J. (2020). Dynamic Transmission of *Staphylococcus aureus* in the Intensive Care Unit. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), 2109. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062109>
- Altintas, M., Kar, M., Aydin Tigli, G., & Cekin, Y. (2022). Methicillin Resistance and *Staphylococcus aureus* in Nasal Cultures Before and During the Covid-19 Pandemic: A Comparison of the Results. *European Journal of Rhinology and Allergy*, 5(1), 20–23. <https://doi.org/10.5152/ejra.2022.22056>
- Andrade, G. P. B., Fiorot, P. A. S. P., Amendola T. S., & Norberg, A. N. Shared computer keyboards as pathogenic microorganisms contamination sources. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology* 3(9), 318–322. <https://doi.org/10.21276/sjpm.2018.3.9.11>
- Bassetti, M., Magnasco, L., Vena, A., Portunato, F., & Giacobbe, D. R. (2022). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lung infection in coronavirus disease 2019: How common? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 35(2), 149–162. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000813>
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2021). *Enfermedades infecciosas: Principios y práctica*. <https://auth.elsevier.com/ShibAuth/institutionLogin?entityID=https%3A%2F%2Fwww.rediris.es%2Fsir%2Fubidp&appReturnURL=https%3A%2F%2Fwww.clinicalkey.com%2Fstudent%2Fcontent%2Ftoc%2F3-s2.0-C2019004558X>

- Bhargava, A., Riederer, K., Sharma, M., Fukushima, E. A., Johnson, L., & Saravolatz, L. (2021). High rate of Multidrug-Resistant Organisms (MDROs) among COVID-19 patients presenting with bacteremia upon hospital admission. *American Journal of Infection Control*, 49(11), 1441–1442. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.08.010>
- Bolker, A., Coe, K., Smith, J., Stevenson, K., Wang, S.-H., & Reed, E. (2022). Predictors of respiratory bacterial co-infection in hospitalized COVID-19 patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 102(1), 115558. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115558>
- Bôtelho, E. X., Melo, R. de O. A., Gusmão, N. B. de, Ximenes, R. M., & Sena, K. X. da F. R. de. (2022). Prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* em hospitais do Brasil: Uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, 11(6), e2711628744. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28744>
- Brown, M. M., & Horswill, A. R. (2020). *Staphylococcus epidermidis*—Skin friend or foe? *PLOS Pathogens*, 16(11), e1009026. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009026>
- Cataño-Correa, J. C., Cardona-Arias, J. A., Porras Mancilla, J. P., & García, M. T. (2021). Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLOS ONE*, 16(7), e0254671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254671>
- Centeghe, I., Norville, P., Hughes, L., & Maillard, J. (2022). Dual species dry surface biofilms: *Bacillus* species impact on *Staphylococcus aureus* survival and surface disinfection. *Journal of Applied Microbiology*, jam.15619. <https://doi.org/10.1111/jam.15619>
- Charante, F. van, Wieme, A., Rigole, P., De Canck, E., Ostyn, L., Grassi, L., Deforce, D., Crabbé, A., Vandamme, P., Joossens, M., Van Nieuwerburgh, F., Depuydt, P., & Coenye, T. (2022). Microbial diversity and antimicrobial susceptibility in endotracheal tube biofilms recovered from mechanically ventilated COVID-19 patients. *Biofilm*, 4, 100079. <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2022.100079>
- Cheng, L. S., Chau, S. K., Tso, E. Y., Tsang, S. W., Li, I. Y., Wong, B. K., & Fung, K. S. (2020). Bacterial co-infections and antibiotic prescribing practice in adults with COVID-19: Experience from a single hospital cluster. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 7, 204993612097809. <https://doi.org/10.1177/204993612097809>
- Contou, D., Claudinon, A., Pajot, O., Micaêlo, M., Longuet Flandre, P., Dubert, M., Cally, R., Logre, E., Fraissé, M., Mentec, H., & Plantefève, G. (2020). Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 119. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>
- Coura, J. R. (2013). *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias* (2ª ed). Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan.
- Cusumano, J. A., Dupper, A. C., Malik, Y., Gavioli, E. M., Banga, J., Berbel Caban, A., Nadkarni, D., Obla, A., Vasa, C. V., Mazo, D., & Altman, D. R. (2020). *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(11), ofaa518. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa518>
- d’Humières, C., Patrier, J., Lortat-Jacob, B., Tran-dinh, A., Chemali, L., Maataoui, N., Rondinaud, E., Ruppé, E., Burdet, C., Ruckly, S., Montravers, P., Timsit, J.-F., & Armand-Lefevre, L. (2021). *Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France* [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2021.01.22.21250287>
- Dutra, V. G., Martins, J. S. A., Norberg, A. N., Santa-Helena, A. A., Oliveira, J. T. M., Ribeiro, M. D., & Gouveia, L. O. C. Incidence of Nasal Carriers of *Staphylococcus aureus* Among Undergraduate Nursing Students in the City of Belford Roxo, Brazil. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences* 4(6), 667-673. <http://scholarsmepub.com/wp-content/uploads/2018/07/SJMPS-46-667-673-c.pdf>
- De Pascale, G., De Maio, F., Carelli, S., De Angelis, G., Cacaci, M., Montini, L., Bello, G., Cutuli, S. L., Pintaudi, G., Tanzarella, E. S., Xhemalaj, R., Grieco, D. L., Tumbarello, M., Sanguinetti, M., Posteraro, B., & Antonelli, M. (2021). *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: Clinical features and potential inference with lung dysbiosis. *Critical Care*, 25(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03623-4>
- Dias, M. L. S., Molinaro, C. G. S., Aragão, L. C. M., de Lima, E. M., & Correal, J. C. D. (2022). Análise comparativa da resistência bacteriana de microrganismos causadores de bacteremia em pacientes críticos nos períodos pré-pandemia e COVID-19 em um hospital terciário privado de Rio de Janeiro. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102227. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102227>
- Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., ... Semple, M. G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*, m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Elabbadi, A., Turpin, M., Gerotziapas, G. T., Teulier, M., Voiriot, G., & Fartoukh, M. (2021). Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*, 49(3), 559–562. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>
- Fitzgerald, J. R. (2014). Evolution of *Staphylococcus aureus* during human colonization and infection. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 542–547. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.020>
- Gerver, S. M., Guy, R., Wilson, K., Thelwall, S., Nsonwu, O., Rooney, G., Brown, C. S., Muller-Pebody, B., Hope, R., & Hall, V. (2021). National surveillance of bacterial and fungal coinfection and secondary infection in COVID-19 patients in England: Lessons from the first wave. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(11), 1658–1665. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.040>
- Giacobbe, D. R., Battaglini, D., Enrile, E. M., Dentone, C., Vena, A., Robba, C., Ball, L., Bartoletti, M., Colaretti, I., Di Bella, S., Di Biagio, A., Brunetti, I., Mikulska, M., Carannante, N., De Maria, A., Magnasco, L., Maraolo, A. E., Mirabella, M., Montrucchio, G., ... Bassetti, M. (2021). Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 555. <https://doi.org/10.3390/jcm10040555>
- González-García, S., Hamdan-Partida, A., Bustos-Hamdan, A., & Bustos-Martínez, J. (2021). Factors of Nasopharynx that Favor the Colonization and Persistence of *Staphylococcus aureus*. Em X. Zhou & Z. Zhang (Orgs.), *Pharynx—Diagnosis and Treatment*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95843>

- Grasselli, G., Scaravilli, V., Mangioni, D., Scudeller, L., Alagna, L., Bartoletti, M., Bellani, G., Biagioni, E., Bonfanti, P., Bottino, N., Coloretti, I., Cutuli, S. L., De Pascale, G., Ferlicca, D., Fior, G., Forastieri, A., Franzetti, M., Greco, M., Guzzardella, A., ... Bandera, A. (2021). Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*, 160(2), 454–465. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
- Horn, C. M., & Kielian, T. (2021). Crosstalk Between *Staphylococcus aureus* and Innate Immunity: Focus on Immunometabolism. *Frontiers in Immunology*, 11, 621750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.621750>
- Jang, I.-T., Yang, M., Kim, H.-J., & Park, J.-K. (2020). Novel Cytoplasmic Bacteriocin Compounds Derived from *Staphylococcus epidermidis* Selectively Kill *Staphylococcus aureus*, Including Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Pathogens*, 9(2), 87. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020087>
- Jeon, K., Jeong, S., Lee, N., Park, M.-J., Song, W., Kim, H.-S., Kim, H. S., & Kim, J.-S. (2022). Impact of COVID-19 on Antimicrobial Consumption and Spread of Multidrug-Resistance in Bacterial Infections. *Antibiotics*, 11(4), 535. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040535>
- Karataş, M., Duman, M. Y., Tünger, A., Çilli, F., Aydemir, Ş., & Ozenci, V. (2021). *Secondary Bacterial Infections and Antimicrobial Resistance in COVID-19: Comparative Evaluation of Pre-Pandemic and Pandemic-Era, A Retrospective Single Center Study* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-157931/v1>
- Karimzadeh, R., & Ghassab, R. K. (2022). Identification of nuc nuclease and sea enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates from nasal mucosa of burn hospital staff: A cross-sectional study. *New Microbes and New Infections*, 47, 100992. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.100992>
- Kellerman, R. D., Rakel, D., & Conn, H. F. (2022). *Conn's current therapy 2022*. <https://www.vlebooks.com/vleweb/product/openreader?id=none&isbn=9780323833790>
- Kewan, T., Chawla, S., Saleem, T., Afzal, S., Saand, A., & Alqaisi, S. (2020). Superinfections in patients infected with COVID-19: a single-center experience. *Chest*, 158(4), A350. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.347>
- Kloepfer, K. M., Singh, A., & Ramakrishnan, V. (2022). Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Em Y. J. Huang & S. Garantziotis (Orgs.), *The Microbiome in Respiratory Disease* (p. 61–84). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-87104-8_4
- López-Jácóme, L. E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfín-Otero, M. D. R., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Ortiz-Brizuela, E., Rojas-Larios, F., Velázquez-Acosta, M. D. C., Mena-Ramírez, J. P., Rodríguez-Zulueta, P., Bolado-Martínez, E., Quintanilla-Cazares, L. J., Avilés-Benítez, L. K., Consuelo-Munoz, S., Choy-Chang, E. V., Feliciano-Guzmán, J. M., Couoh-May, C. A., ... Garza-González, E. (2022). Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 28(3), 338–345. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>
- Miller, M., Cook, H. A., Furuya, E. Y., Bhat, M., Lee, M.-H., Vavagiakis, P., Visintainer, P., Vasquez, G., Larson, E., & Lowy, F. D. (2009). *Staphylococcus aureus* in the Community: Colonization Versus Infection. *PLoS ONE*, 4(8), e6708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006708>
- Norberg, P. R. B. M., Villalba, M. L. M., Ortellado, L. D., Coronel, M., Ribeiro, P. C., & Norberg, A. N. (2018). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among indigenous people of Toba Qom ethnic, Benjamín Aceval, Paraguay. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, 5(7), 2720. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20182605>
- Norberg, A. N., Norberg, P. R. B. M., Guerra-Sanches, F., Ribeiro, P. C., Sant'Anna, N. F., Ferreira-Filho, R. M., & Faial, L. C. M. Paraepidemics: the role of microbial co-infections and superinfections on the COVID-19. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 10(8), 140-153. <https://doi.org/10.20959/wjpps20218-19635>
- Odorizi, V. A., Rocha, J. M. N., Oliveira, G. G., Araujo, R. K. S., & Norberg, A. N. (2018). Asymptomatic Nasal Carriers of *Staphylococcus aureus* Among Indigenous People of Xerente Ethnic, Tocantinia City, Province of Tocantins, Brazil. *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*, 4(2), 1536-1541. <https://ijsrst.com/IJSRST1841355>
- Ortega-Peña, S., Rodríguez-Martínez, S., Cancino-Díaz, M. E., & Cancino-Díaz, J. C. (2022). *Staphylococcus epidermidis* Controls Opportunistic Pathogens in the Nose, Could It Help to Regulate SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection? *Life*, 12(3), 341. <https://doi.org/10.3390/life12030341>
- Pemán, J., Ruiz-Gaitán, A., García-Vidal, C., Salavert, M., Ramírez, P., Puchades, F., García-Hita, M., Alastruey-Izquierdo, A., & Quindós, G. (2020). Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Revista Iberoamericana De Micología*, 37(2), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001>
- Polly, M., de Almeida, B. L., Lennon, R. P., Cortês, M. F., Costa, S. F., & Guimarães, T. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *American Journal of Infection Control*, 50(1), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>
- Proctor, R. A. (2021). Have We Outlived the Concept of Commensalism for *Staphylococcus aureus*? *Clinical Infectious Diseases*, 73(1), e267–e269. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1431>
- Punjabi, C. D., Madaline, T., Gendlina, I., Chen, V., Nori, P., & Pirofski, L. (2021). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (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. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 42(9), 1156–1158. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.440>
- Ramadan, H. K.-A., Mahmoud, M. A., Aburahma, M. Z., Elkhawaga, A. A., El-Mokhtar, M. A., Sayed, I. M., Hosni, A., Hassany, S. M., & Medhat, M. A. (2020). Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infection and Drug Resistance*, Volume 13, 3409–3422. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272605>
- Raychaudhuri, D., Sarkar, M., Roy, A., Roy, D., Datta, K., Sengupta, T., Hazra, A., & Mondal, R. (2021). COVID-19 and Co-infection in Children: The Indian Perspectives. *Journal of Tropical Pediatrics*, 67(4), fmab073. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab073>
- Rezaei, N. (2022). *Encyclopedia of infection and immunity*. <https://www.sciencedirect.com/science/referenceworks/9780323903035>

- Risa, E., Roach, D., Budak, J. Z., Hebert, C., Chan, J. D., Mani, N. S., Bryson-Cahn, C., Town, J., & Johnson, N. J. (2021). Characterization of Secondary Bacterial Infections and Antibiotic Use in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(10), 1167–1175. <https://doi.org/10.1177/08850666211021745>
- Sakr, A., Brégeon, F., Mège, J. L., Rolain, J. M., & Blin, O. (2018). *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Frontiers in Microbiology* 8(9),2419. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419>
- Senok, A., Alfaresi, M., Khansaheb, H., Nassar, R., Hachim, M., Al Suwaidi, H., Almansoori, M., Alqaydi, F., Afaneh, Z., Mohamed, A., Qureshi, S., Ali, A., Alkhajeh, A., & Alsheikh-Ali, A. (2021). Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from the United Arab Emirates. *Infection and Drug Resistance*, Volume 14, 2289–2296. <https://doi.org/10.2147/IDR.S314029>
- Sharifipour, E., Shams, S., Esmkhani, M., Khodadadi, J., Fotouhi-Ardakani, R., Koohpaei, A., Doosti, Z., & EJ Golzari, S. (2020). Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 646. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
- Sharov, K. S. (2020). SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *Journal of Global Health*, 10(2), 020504. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.-020504>
- Silva, D. L., Lima, C. M., Magalhães, V. C. R., Baltazar, L. M., Peres, N. T. A., Caligiome, R. B., Moura, A. S., Fereguetti, T., Martins, J. C., Rabelo, L. F., Abrahão, J. S., Lyon, A. C., Johann, S., & Santos, D. A. (2021). Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *Journal of Hospital Infection*, 113, 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.001>
- Sullivan, S. B., Kamath, S., McConville, T. H., Gray, B. T., Lowy, F. D., Gordon, P. G., & Uhlemann, A.-C. (2016). *Staphylococcus epidermidis* Protection Against *Staphylococcus aureus* Colonization in People Living With Human Immunodeficiency Virus in an Inner-City Outpatient Population: A Cross-Sectional Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(4), ofw234. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw234>
- Tang, H., Zhao, Z., Zhang, X., Pan, L., Wu, Q., Wang, M., Zhang, Y., & Li, F. (2021). Analysis of pathogens and risk factors of secondary pulmonary infection in patients with COVID-19. *Microbial Pathogenesis*, 156, 104903. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104903>
- Unger, S. A., & Bogaert, D. (2017). The respiratory microbiome and respiratory infections. *Journal of Infection*, 74, S84–S88. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30196-2](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30196-2)
- Veronesi, R., Focaccia, R. (2015) *Tratado de Infectologia* (5ª ed.). São Paulo: Atheneu.
- Viana, S. L. N., Norberg, A. N., Barradas, N. A., Oliveira, J. T. M., Santa-Helena, A. A., Matos, M. L. F. M., & Matos, A. L. (2019). Bacterial contamination of the stretchers's surfaces of a physiotherapy undergraduate school clinic. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 8(6), 1071-1079. <https://doi.org/10.20959/wjpps20196-13963>
- Viancelli, A., Fornari, B. F., Fonseca, T. G., Mass, A. P., Ramos, F. M., & Michelon, W. (2022). Contamination by pathogenic multidrug resistant bacteria on interior surfaces of ambulances. *Research, Society and Development*, 11(2), e48111225925. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25925>
- Yang, S., Hua, M., Liu, X., Du, C., Pu, L., Xiang, P., Wang, L., & Liu, J. (2021). Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit. *Microbes and Infection*, 23(4–5), 104806. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2021.104806>