

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Infeções Secundárias em Doentes com COVID-19

Sofia Maria Azevedo Monteiro

Monografia orientada pelo Professor Doutor Carlos Jorge Sousa de São José, Categoria Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Infeções Secundárias em Doentes com COVID-19

Sofia Maria Azevedo Monteiro

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Carlos Jorge Sousa de São José,
Categoria Professor Auxiliar.

2021

Resumo

Infeções secundárias são comumente observadas em consequência de pneumonias virais levando a complicações clínicas adicionais e ao aumento da morbimortalidade. Considerando o impacto mundial da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) e da respetiva doença, COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), torna-se imperativo aumentar o conhecimento sobre as infeções secundárias nestes doentes.

Este trabalho apresenta uma revisão sobre a COVID-19 e de que forma esta torna os doentes mais suscetíveis a desenvolver infeções secundárias. Foram analisados estudos observacionais de doentes hospitalizados com COVID-19, avaliando a incidência de infeções secundárias, bem como os fatores que favorecem o seu desenvolvimento. Particularmente, foram revistos dados clínicos e a literatura sobre infeções bacterianas secundárias, analisando-se a frequência, os microrganismos responsáveis e os mecanismos de desenvolvimento deste tipo de infeções. Analisaram-se e apresentam-se algumas medidas de controlo e gestão de infeções secundárias que devem ser adotadas, incluindo a terapêutica antibiótica utilizada.

A COVID-19 é uma doença complexa, marcada, em certos casos, por dano pulmonar, inflamação exacerbada e desenvolvimento subsequente de um estado de imunossupressão. Este quadro, associado ao tipo de cuidados médicos necessários, tornam os doentes mais suscetíveis a contrair infeções secundárias. O tempo médio que os doentes demoram a desenvolver infeções secundárias após admissão hospitalar foi estimado em 11,6 dias, observando-se taxas de infeção entre 4,3 e 15%, associadas a pior prognóstico, maior letalidade e mortalidade. Entre os principais agentes causadores encontram-se as bactérias, nomeadamente *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, e, com menor frequência, infeções de origem fúngica por *Aspergillus* spp. e *Candida* spp., sendo pouco expressivas infeções secundárias por vírus. A maioria dos doentes hospitalizados receberam antibioterapia (67 – 100%), muitos em profilaxia, contrariamente ao recomendado.

Doenças pulmonares causados por coronavírus vão constituir um desafio social e clínico por muitos anos, sendo por isso importante compreender não só a infeção primária como as infeções secundárias.

Palavras-Chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Infeção secundária; Infeção bacteriana; Antibióticos

Abstract

Secondary infections are commonly consequence of viral pneumonias, leading to additional clinical complications and increased morbidity and mortality by the disease. With the worldwide impact of infection by SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) and the disease COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), it is imperative to increase knowledge about secondary infections in these patients.

The aim of this study was to make a review about COVID-19 and how it makes patients more susceptible to developing secondary infections. The incidence of secondary infections was analysed by observational studies of hospitalized patients, as well as the factors favouring their development. It was reviewed clinical data and literature about secondary bacterial infections in particular, the frequency, the main responsible microorganisms and the mechanisms of development for this infection type. Measures that should be adopted for the control and management of secondary infections, including the antibiotic therapy used, were analysed and presented.

COVID-19 is a complex disease, that in certain cases cause lung damage, exacerbated inflammation and subsequently development of immunosuppression, leading to a more complex medical care. All these factors combined make these patients more susceptible to acquire secondary infections. The average time to develop secondary infections after the hospital admission was estimated at 11.6 days, with infection rates ranging between 4.3 and 15%, and these cases are associated with worse prognosis, higher lethality and mortality. The infections were often bacterial, especially caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, less frequent are fungal infections by *Aspergillus* spp. and *Candida* spp., and secondary virus infections were not expressive. Most patients were treated with antibiotic (67 – 100%), many on prophylaxis, contrary to recommended.

Coronavirus pulmonary diseases will be a social and clinical challenge for many years, that is why it is important to understand the primary and secondary infections.

Key-words: SARS-CoV-2; COVID-19; Secondary infection; Bacterial infection and Antibiotics

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à minha família, nomeadamente, aos meus queridos pais, por me terem dado esta oportunidade na vida e por sempre compreenderem a minha indisponibilidade; ao meu mano, por ser o meu grande ídolo e fonte de inspiração; e à Morgana, por toda a ajuda e cumplicidade desde o princípio.

Agradeço também às minhas amigas do coração por toda a paciência e dedicação que demonstraram ter na nossa amizade. Mariana e Margarida, obrigado por manterem o nosso trio indestrutível; Ana Rita, Isabel e Maria, obrigado por terem entrado na minha vida num momento tão importante e me terem ajudado a chegar até aqui; Ana, Inês P., Inês O. e Mafalda obrigado por me fazerem acreditar que tudo é possível e por terem trazido mais cor aos últimos cinco longos anos da minha vida.

Por último, mas não menos importante, um agradecimento especial ao Professor Carlos São-José, por toda a ajuda, sabedoria e compreensão depositados no desenvolvimento desta monografia.

Sem vocês, não seria possível.

Abreviaturas

ALT = Alanina aminotransferase

Ang I = Angiotensina I

Ang II = Angiotensina II

ARDS = *Acute respiratory distress syndrome* (Síndrome da dificuldade respiratória aguda)

AST = Aspartato aminotransferase

AT1R = Recetor da angiotensina II tipo 1

AT2R = Recetor da angiotensina II tipo 2

CHULC = Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

CHUP = Centro Hospitalar Universitário do Porto

cpm = Ciclos por minuto

CoV = *Coronavirus* (Coronavírus)

COVID-19 = *Coronavirus disease 2019* (Doença do Coronavírus de 2019)

ECA = Enzima conversora da angiotensina

ECA2 = Enzima conversora da angiotensina tipo 2

ECMO = *Extracorporeal membrane oxygenation* (Oxigenação por membrana extracorporeal)

EPI = Equipamento de proteção individual

ESBL = *Extended spectrum beta-lactamase* (Beta-lactamase de largo espectro)

Fas = *Fas receptor* (Recetor Fas)

FR = Frequência respiratória

IFN = *Interferon* (Interferão)

IFN γ = *Interferon gamma* (Interferão gama)

IgG = *Immunoglobulin G* (Imunoglobulina G)

IL-1 = *Interleukin-1* (Interleucina-1)

IL-1 β = *Interleukin-1 β* (Interleucina-1 beta)

IL-6 = *Interleukin-6* (Interleucina-6)

IL-7 = *Interleukin-7* (Interleucina-7)

IL-18 = *Interleukin-18* (Interleucina-18)

JAK/STAT = *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription* (Transdutores de sinal de Janus-quinases e ativadores da transcrição)

LyB = *B lymphocyte* (Linfócito B)

LyT = *T lymphocyte* (Linfócito T)

LyT CD4+ = *CD4⁺ T lymphocyte* (Linfócito T CD4⁺)

LyT CD8+ = *CD8⁺ T lymphocyte* (Linfócito T CD8⁺)

MERS-CoV = *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (Coronavírus da síndrome Respiratória do Médio Oriente)

MDR = *Multidrug-resistance* (Multirresistência a fármacos)

mmHg = Milímetro de mercúrio

MRSA = *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina)

ng/mL = Nanograma por mililitro

NICE = *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS = Organização Mundial da Saúde

PaO₂/FiO₂ = Rácio entre a pressão arterial de oxigénio e a fração de oxigénio inspirada

p.e. = Por exemplo

rFAP = Recetor do fator de ativação de plaquetas

RT-PCR = *Reverse transcription polymerase chain reaction* (Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase)

S = Proteína da espícula

SARS = *Severe Acute Respiratory Syndrome* (Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV = *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV-2 = *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2)

SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment score* (Avaliação Sequencial de Insuficiência de Órgãos)

SpO₂ = Saturação periférica em oxigénio

RNA = *Ribonucleic acid* (Ácido ribonucleico)

TC = Tomografia computadorizada

TLR = *Toll-like Receptor* (Recetor Toll-like)

TMPRSS2 = *Transmembrane Serine Protease 2* (Protease de serina transmembranar 2)

TNF α = *Tumour Necrosis Factor alpha* (Fator de Necrose Tumoral alfa)

TRAIL = *Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (Ligando indutor de apoptose associado ao TNF)

UCI = Unidade de cuidados intensivos

β-CoV = *Betacoronavirus* (Beta-coronavírus)

Índice

1. Introdução	14
2. Objetivos	17
3. Materiais e Métodos	18
4. COVID-19: A doença da atualidade	19
4.1. COVID-19	19
4.1.1. Epidemiologia	19
4.1.2. Curso Natural da Doença	21
4.1.3. Patogénese	24
4.1.3.1. Possíveis Intervenções Terapêuticas	29
5. Infecções Secundárias em Doentes com COVID-19	32
5.1. Risco de Infecções Secundárias em Doentes Infetados com SARS-CoV-2	32
5.1.1. Fatores Preditivos de Infecções Secundárias	34
5.2. Infecções Bacterianas Secundárias	36
5.2.1. Mecanismos de Predisposição Viral para Infecções Bacterianas	36
5.2.2. Principais Microrganismos Responsáveis	39
5.2.3. Terapêutica Antibiótica Mais Comum	44
5.2.3.1. Pandemia de COVID-19 vs Pandemia de Bactérias Multirresistentes 47	
5.3. Outras Infecções Secundárias	49
5.3.1. Infecções Fúngicas Secundárias	49
5.3.2. Infecções Virais Secundárias	51
5.4. Medidas de Controlo e Gestão de Infecções Secundárias	51
6. Conclusão	55
7. Perspetivas Futuras	58
8. Bibliografia	59

Lista de Figuras

Figura 1 – Possível efeito da infeção por SARS-CoV- 2 no sistema renina-angiotensina, provocando indisponibilidade do recetor e enzima ECA2 e, conseqüente, agravamento da doença.....	27
Figura 2 – Patogénese da COVID-19.....	28

Lista de tabelas

Tabela 1 – Fatores de risco para doença grave.....	23
Tabela 2 – Possíveis intervenções terapêuticas imunomoduladoras	30
Tabela 3 – Resumo de fatores preditivos de infecções secundárias.....	36
Tabela 4 – Mecanismos de predisposição viral para infecções bacterianas secundárias	37
Tabela 5 – Resumo dos microrganismos bacterianos detetados em 49,95,96,112	42
Tabela 6 – Terapêutica antibiótica recomendada para casos de pneumonia secundária à COVID-19.....	45

1. Introdução

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, autoridades chinesas de saúde pública declararam a existência de um cluster de doentes com pneumonia de etiologia desconhecida. (1) Pouco tempo depois identificou-se o agente como sendo de origem viral e, após sequenciação, confirmou tratar-se de um novo coronavírus (CoV), nomeado como 2019-nCoV. Esta denominação viria a ser substituída após análises genéticas mais aprofundadas, onde se verificou que o novo coronavírus pertencia à espécie de vírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV-2. (2,3)

A 11 de fevereiro de 2020, o Comité Internacional de Taxonomia de Vírus nomeou este novo coronavírus como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) denominou, a doença por ele provocada como *coronavirus disease 2019* (COVID-19). (4) Profundamente preocupada com a rápida propagação no mundo e com os níveis alarmantes de inação, uma avaliação da OMS a 11 de março de 2020 considerou que a COVID-19 poderia ser caracterizada como uma pandemia. (5) A 17 de Março de 2021, após um ano e 6 dias do início da pandemia, mais de 121 602 080 casos haviam ter sido diagnosticados em 219 países e mais de 2 687 161 mortes haviam ter sido reportadas. (6)

SARS-CoV-2, o agente responsável pela COVID-19, é um vírus de RNA de cadeia simples de polaridade positiva ((+)ssRNA) com invólucro membranar, pertencente à família *Coronaviridae* e ao género *Betacoronavirus*. (7) É um vírus de transmissão zoonótica, podendo afetar humanos e vários animais, no entanto, a sua origem ainda não foi identificada. (1) SARS-CoV-2 tem uma elevada capacidade de se transmitir entre pessoas por meio de partículas respiratórias expelidas por pessoas infetadas. (8) O vírus apresenta elevado tropismo por células que apresentem o recetor ECA2 que, conjuntamente com uma clivagem por proteases de serina (TMPRSS2), permite que o vírus entre nas células, se replique e se liberte para o meio extracelular, infetando outras células. (9,10) A infeção por SARS-CoV-2 pode afetar não só células do sistema respiratório e gastrointestinal, como também muitas outras. (11–13)

Diferindo entre pessoas, a infeção pode apresentar-se assintomática ou com um quadro clínico de sinais e sintomas (COVID-19), diferentes em termos de gravidade, associados a uma pneumonia viral. Os sinais e sintomas mais comumente encontrados nos doentes são tosse, dor de garganta, febre, mialgia ou artralgia, fadiga e cefaleias. (14) Estes estados clínicos podem

ser ou não acompanhados de alguma dispneia. A evolução da COVID-19 pode ser benigna, mas também pode culminar em síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), inflamação sistêmica e um curso prolongado da doença que requer ventilação mecânica ou ECMO, e que muitas vezes se torna fatal em poucos dias (2 a 3 semanas), após o início dos sintomas. (15,16)

Segundo a literatura, a severidade da COVID-19 parece estar associada não só à própria infecção e virulência do vírus, como também a respostas imune e inflamatória deficientes ou desreguladas por parte do hospedeiro, não só, promovendo o crescimento e replicação do vírus, como também, aumentando o risco de complicações, como infecções secundárias. (16,17)

Infeções secundárias, são aquelas resultantes de um aumento de suscetibilidade no decorrer ou após o tratamento de uma infecção primária distinta, ocorrendo conseqüentemente ao tratamento ou devido a alterações no sistema imunitário do hospedeiro provocadas pela primeira infecção. (18) Podem coexistir simultaneamente à infecção primária, apresentando-se o hospedeiro coinfectado, ou não.

Este tipo de complicação, especialmente por fungos e bactérias, são um problema comum associado aos cuidados de saúde, principalmente, nos secundários e terciários, e são mais suscetíveis sobretudo em estados de doença mais graves e/ou quando se recorre a técnicas médicas invasivas. As infecções de origem bacteriana neste contexto têm-se tornado cada vez mais problemáticas devido ao aumento do aparecimento de resistências aos antibióticos.

De forma idêntica, na doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2, em particular nos casos mais graves, também existe risco acrescido de contrair uma infecção secundária. Etiologicamente, as bactérias, parecem ter particular expressão nestes doentes, como de resto acontece noutras doenças provocadas por vírus respiratórios (19), sendo consideradas, por Wang et al. (20), como uma complicação comum na hospitalização.

Está documentado que estes eventos infeciosos em doentes com pneumonias de origem viral podem aumentar significativamente a taxa de mortalidade e a própria gravidade da doença. (20,21)

Apesar da OMS não recomendar a profilaxia com antibióticos, e a NICE recomendar o seu início quando houver suspeita clínica de infecção bacteriana (22,23), esta profilaxia tem sido utilizada em muitos doentes, particularmente naqueles que apresentam estados de saúde mais graves, de forma a evitar agravamentos clínicos e/ou complicações (24,25). Com o estado pandémico que vivemos, e com o elevado número de casos a necessitarem de ajuda médica está

a haver um maior consumo de antibióticos (26), principalmente ao nível dos cuidados de saúde hospitalares e os cuidados de saúde continuados integrados. Não está claro se a pandemia de COVID-19 vai levar a taxas aumentadas de bactérias resistentes, mas uma das preocupações que se levanta é: “Será que após a pandemia por SARS-CoV-2 não teremos de enfrentar a pandemia das bactérias multirresistentes?!”.

Este trabalho, através da revisão da literatura, pretende mostrar que a COVID-19 é muito mais que uma infeção viral, e que a própria infeção por SARS-CoV-2 não se traduz numa “gripe comum”, focando-se na existência de complicações, nomeadamente, de infeções secundárias, e no seu impacto nos doentes COVID-19.

Assim sendo, consiste numa análise e avaliação do risco intrínseco de desenvolvimento de infeções secundárias e da sua repercussão nos próprios doentes e no evoluir da doença, incluindo, as tendências de infeção, os fatores preditivos, os principais mecanismos predisponentes, e quais as medidas para prevenção, gestão e controlo desta situação. Tudo isto, de forma a garantir o maior conhecimento e a melhor evidência, atendendo à rápida evolução pandémica e, consequentemente, da informação sobre o novo coronavírus.

2. Objetivos

Devido à urgência em aprofundar o conhecimento sobre SARS-CoV-2 e a COVID-19, esta monografia tem como objetivo, através de uma revisão à literatura disponível, apresentar uma visão geral do que é a COVID-19 e de que forma esta está associada a complicações, nomeadamente por infeções secundárias, as quais podem dar origem a estados de doença mais graves ou até mesmo à morte.

Nesta revisão será abordada a COVID-19 e toda a patogénese envolvida, tendo em vista o aumento do risco de contrair infeções oportunistas secundárias. Serão também analisadas as tendências de infeção, a existência de fatores preditivos e de mecanismos predisponentes e algumas medidas de gestão e prevenção das infeções secundárias, incluindo a correta utilização de antibióticos antibacterianos na prática clínica. Procurando perceber a forma como esta complicação da infeção por SARS-CoV-2 resultante, influencia o prognóstico e a evolução clínica dos doentes infetados.

3. Materiais e Métodos

Esta monografia trata uma revisão da literatura assente na pesquisa em recursos eletrónicos, tendo-se recorrido a base de dados como o Pubmed, o Google Scholar e o Worldometer e a três websites <https://www.who.int/>, <https://www.dgs.pt/> e <https://www.ihmt.unl.pt/>, e num livro, consultado na biblioteca dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santo António dos Capuchos do CHULC, local onde realizei o estágio curricular e me permitiu ter um ligeiro contacto com a prática clínica da COVID-19. Sendo as palavras-chave utilizadas as seguintes: SARS-CoV-2, COVID-19, infeção secundária, infeção bacteriana e antibióticos.

A pesquisa teve início a 29 de dezembro de 2020 e fim a 17 de março de 2021. No entanto, de forma pontual, houve pesquisa fora destas datas, resultante da análise da bibliografia da literatura inicial. Considerou-se documentos que abordassem o SARS-CoV-2, a sua epidemiologia, a doença por este provocada (COVID-19) e a sua componente clínica, fisiopatológica e a patogénese, bem como, o risco e análise de infeções secundárias em doentes com COVID-19.

Ao longo da monografia foi referida a infeção secundária como a que emerge no curso da doença ou decorrente do internamento hospitalar por COVID-19, sendo que alguma da literatura consultada por vezes se refere a esta como “*secondary infection*” ou “*co-infection*”.

Dada a situação atual que se vive, o conhecimento e informação gerada pela comunidade médica e científica tem progredido de uma forma avassaladora com uma rápida partilha nas plataformas, encontrando-se a maioria dos documentos sobre o tema em livre acesso, o que facilitou a pesquisa. No entanto, foram excluídos todos os artigos cujo a leitura completa não era permitida e/ou todos aqueles em que a informação neles contida não parecia ser confiável.

No seu conjunto 186 referências bibliográficas diferentes foram consultadas, das quais só 133 referências bibliográficas foram utilizadas, na sua maioria em língua inglesa, existindo algumas em língua portuguesa, não tendo, no entanto, existido restrições ao nível do idioma ou país de origem.

4. COVID-19: A doença da atualidade

4.1. COVID-19

4.1.1. Epidemiologia

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, surge o primeiro alerta para um surto de pneumonia de etiologia desconhecida aparentemente ligado a um mercado de peixe e animais selvagens, que mais tarde se veio a confirmar como uma pneumonia de origem viral. (1) O agente etiológico é um novo *Betacoronavirus* emergente (7), o SARS-CoV-2, responsável por uma nova doença, a COVID-19. (2–4) À semelhança de outros coronavírus conhecidos do mesmo género (β -CoV) e também responsáveis por outras epidemias (SARS-CoV e MERS-CoV), este é um vírus zoonótico, que inicialmente estava latente em reservatórios animais e que foi transmitido aos humanos através do contato e do consumo desses mesmos animais selvagens. (1) Os reservatórios animais suspeitos são os morcegos (1,3), cobras (1,27) ou pangolins (1,28), o que ainda não é completamente claro e se encontra sob investigação.

A 2 de março de 2020 registou-se em Portugal o primeiro caso confirmado de infeção. (29) A 11 de março de 2020, com um número de casos diários cada vez mais elevado e uma disseminação do vírus a nível mundial, a COVID-19 foi caracterizada como pandemia. (30) Mais de um ano depois, a 17 de março de 2021, a situação pandémica continua com três principais variantes diferentes conhecidas distribuídos a nível global (31), mais de 121 602 080 casos diagnosticados em 219 países e mais de 2 687 161 mortes reportadas, sendo a América e a Europa as responsáveis por mais de 80% dos novos casos e novas mortes, com aumentos de novos casos observados em todas as regiões, exceto em África, onde as taxas de incidência parecem ter diminuído. (6,31) Portugal regista um total de 815 570 confirmados, maior parte deles já recuperados, e um número cumulativo de óbitos de 16 722, já tendo atravessado por três vagas de contágios (dados até dia 16-03-2021 23:59:59). (32)

Apesar dos números “assustadores” supracitados, a COVID-19 tem sido considerada uma doença autolimitada (12) e o SARS-CoV-2 considerado um vírus menos patogénico do que os outros dois do mesmo género (β -CoV), com uma taxa de letalidade de aproximadamente 2,2% (6) em comparação com 9,5% do SARS-CoV e 34,4% do MERS-CoV. (33–35), sendo que a maioria das pessoas recupera em 1-2 semanas.

Contrariamente também ao que se verificou com os outros dois β -CoV anteriores, SARS-CoV-2 apresenta uma elevada transmissibilidade entre humanos, direta ou indiretamente, essencialmente ao nível da comunidade (33). As principais vias de transmissão consistem no contato com as mucosas oral, nasal e ocular ou através de gotículas respiratórias derivadas do próprio ato de falar, tosse e/ou espirro. (36) Contudo, embora a via principal de transmissão do SARS-CoV-2 pareça ser através do trato respiratório (8), outras vias devem ser consideradas quanto à entrada do vírus no corpo, como o contacto com superfícies contaminadas ou a via oral-fecal. (8,36,37) E ainda, apesar de não haver transmissão documentada por outros fluidos biológicos, há que ter em consideração a deteção positiva de ácido nucleico de SARS-CoV-2 em amostras de sangue. (36,38) Em suma, o normal contacto humano é o suficiente para a disseminação em larga escala deste vírus, não havendo ainda certezas quanto ao consumo de alimentos contaminados ou transmissão vertical entre mãe e feto. (12,33)

Segundo o conhecimento atual, pessoas infetadas de forma assintomática (39) ou em incubação e doentes com COVID-19 são pessoas com potencial para transmitir o vírus a outros, sendo os doentes graves considerados mais contagiosos do que os outros com sintomas e sinais mais leves. (12) Por isso, há que ter em consideração a gravidade da doença e a própria capacidade de identificar os infetados como fatores indiretos importantes na propagação do vírus.

Em termos de suscetibilidade de contrair a infeção, todos os seres humanos podem ser infetados com este novo coronavírus desde que em contacto próximo com alguém infetado, no entanto, espectros de infeção iguais em grupos de pessoas com características semelhantes têm sido observados. (24,40) Com isto, tem sido possível definir fatores preditivos de pior prognóstico e de maior risco de contrair a doença, nomeadamente, idade, morbidade (p.e. antecedentes clínicos respiratórios, cardiovasculares, metabólicos ou oncológicos) (12,41,42), genética, localização geográfica e a própria sintomatologia. (43)

De notar que o distanciamento físico, a utilização de equipamento de proteção individual adequado e a desinfeção constante das mãos, espaços e objetos é uma importante barreira na transmissão viral, correspondendo o uso de máscara facial em público ao meio mais eficaz de prevenir a transmissão inter-humana (44,45).

Atualmente, já existem várias vacinas contra a COVID-19 a ser comercializadas e administradas, no entanto, em Portugal apenas três se encontram a ser administradas –

Comirnaty, vacina da Pfizer e BioNTech (*BNT162b2*); vacina da Moderna (*mRNA-1273*); vacina da AstraZeneca e Universidade de Oxford (*AZD1222*) – e uma outra, a vacina da Janssen (Johnson & Johnson) (*Ad26.COV2.S*), com perspectivas de vir a ser também utilizada para a vacinação.

4.1.2. Curso Natural da Doença

Ao longo do evoluir da pandemia COVID-19, a partilha de dados a nível mundial tem contribuído para o conhecimento dos padrões de infeção, bem como, prever o curso natural da doença.

De um ponto de vista geral, a infeção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em cinco tipos diferentes quanto à forma de se manifestar (46,47):

- **Pessoas infetadas assintomáticas** – Pessoa infetada com SARS-CoV-2, com confirmação laboratorial por RT-PCR, mas que não desenvolve sintomas de COVID-19;
- **Casos ligeiros** – Doente com “sintomas das vias aéreas superiores e sintomas constitucionais, sem evidência de pneumonia ou com pneumonia pouco extensa”. Estes “podem manter o isolamento social no domicílio, devendo ser monitorizados pela equipa médica à distância”;
- **Casos moderados a graves** – Doente com “sintomas das vias respiratórias inferiores, associados a sintomas constitucionais, com evidência de pneumonia e/ou sinais de dificuldade respiratória (dispneia, $FR \geq 30$ cpm, $SpO_2 \leq 92\%$ em ar ambiente, rácio $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg)”;
- **Casos críticos** – Doente com “pneumonia extensa e sinais de falência ventilatória, disfunção multiorgânica ou presença de choque, com necessidade de admissão em UCI”;
- **Casos falecidos** – “Morte resultante de uma doença clinicamente compatível, num caso provável ou confirmado de COVID-19, salvo se existir uma causa alternativa clara de morte que não pode estar associada à doença COVID-19”.

A maior parte dos infetados apresenta-se assintomático ou com sintomatologia leve a moderada, maioritariamente associada ao trato respiratório superior, evoluindo favoravelmente. (47) Outros doentes, começam com uma sintomatologia ligeira que rapidamente evolui desfavoravelmente com deterioração clínica acentuada. Estes desenvolvem uma pneumonia

intersticial que pode rapidamente necessitar de admissão em UCI com evolução para insuficiência respiratória, síndrome de dificuldade respiratória aguda, necessitando de ventilação mecânica, e, por vezes, choque, sépsis, falência multiorgânica e/ou morte. (16,47)

Segundo Chen et al. (40), existem diferenças clínicas notórias entre os doentes falecidos de COVID-19 e os que recuperaram da mesma. Casos de doença grave ou crítica e doentes falecidos estão mais associados a algumas comorbilidades, bem como, a evoluções clínicas mais desfavoráveis, com disfunções imunológicas, falências multiorgânicas, inflamações sistêmicas, indicadores cardíacos anormais, quando comparados a outros doentes de COVID-19 com doença ligeira a moderada ou que recuperam da mesma, respetivamente. (24,40) Já o CHUP publicou um *Manual Clínico – COVID-19*, onde vêm mencionados fatores de mau prognóstico da doença, bem como suspeitas de alguns outros, derivados à análise de estudos (Tabela 1).

O vírus SARS-CoV-2, na maioria das infeções, é possível de ser identificado 4 a 5 dias após a exposição ao mesmo. Este período de incubação pode variar entre 1 a 14 dias, havendo casos em que pode ser superior a 14 dias. (47)

Segundo alguns estudos, nos doentes COVID-19 que vêm a necessitar de admissão hospitalar, esta ocorre numa mediana de 6 (24) a 7 (48) dias, sendo que o tempo desde o início da doença até ao aparecimento de dispneia é de 5 dias (48) e 8 dias (48) para ARDS. Já o internamento é variável consoante o desfecho final para o doente. Foram relatados casos de doentes que recuperam no hospital numa mediana de 10 (48) e outros em 16 (40) dias, enquanto que a mediana de tempo desde a admissão na UCI até à morte dos doentes por COVID-19 se encontra entre 5 (40) e 7 dias (49).

Em suma, a COVID-19 pode ser dividida em 4 estadios diferentes (50), consoante a evolução da doença:

- Estadio 1 – Infeção respiratória superior
- Estadio 2 – Pneumonia
- Estadio 3 – Complicações
- Estadio 4 – Morte ou Cura

É considerada uma doença autolimitada de recuperação rápida, cerca de 1 a 2 semanas (12), podendo, em certos casos, ter uma recuperação mais lenta, 3 a 6 semanas (47), ou até

mesmo um desfecho fatal em 16 dias (40) a 28 dias (49) (2-4 semanas) após o início dos sintomas.

Tabela 1 – Fatores de risco para doença grave
Adaptado de (47)

Fatores de Mau Prognóstico
Idade > 60 anos
Doença cardiovascular
Diabetes
Hipertensão arterial
Doença pulmonar crónica
Imunossupressão
Neoplasia ativa
Doença renal crónica
Obesidade
SOFA elevado
D-dímeros >1000 ng/mL na admissão
Aumento da razão neutrófilos/LyT CD8+ (16)
Outros Fatores Suspeitos de Mau Prognóstico
Pneumonia intersticial em TC
Linfopenia por lesão citopática direta
Transaminases elevadas
Troponina elevada
Lesão renal aguda

SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* TC = Tomografia Computorizada

4.1.3. Patogénese

A fisiopatologia e a imunopatologia estão diretamente relacionadas quando se fala na patogénese da COVID-19. Girija et al. (51) descreve que “a resposta imune exagerada induzida no trato respiratório inferior (...) parece contribuir para o dano pulmonar devastador causado pela doença em comparação com o efeito da invasão viral direta e replicação no hospedeiro”.

Tudo começa pela inalação de partículas virais através das gotículas respiratórias (8,44,45), que vão estabelecer um primeiro contacto com as células ciliadas do epitélio (10) na mucosa do trato respiratório superior, local com elevada expressão do recetor ECA2 (13,43).

A entrada de SARS-CoV-2 nas células depende da ligação da proteína da espícula (S) viral ao recetor celular ECA2 e da sua clivagem pela protease de serina TMPRSS2, um passo essencial para a disseminação viral e patogénese. (9)

Apesar de ser um novo vírus, nunca antes identificado, sabe-se que apresenta uma extensa glicosilação na proteína S da superfície viral (16,52), o que influencia vários aspetos da sua biologia, incluindo o reconhecimento por mecanismos de imunidade ou, pelo contrário, a camuflagem de antígenos reconhecidos por anticorpos neutralizantes. É fator primordial para a disseminação da infeção por SARS-CoV-2, a sua capacidade para evadir ou subverter as respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro e, assim, se espalhar célula a célula, dentro e entre diferentes tecidos e órgãos. (10)

Uma vez que, o SARS-CoV-2 é um microrganismo novo na espécie humana, não existem anticorpos neutralizantes dirigidos aos seus antígenos específicos (p.e. contra a proteína S ou a nucleocápside) previamente formados no hospedeiro na fase inicial da infeção, e nem anticorpos de outros coronavírus reconhecem estes antígenos. (16,53) Só a partir do primeiro contacto com o vírus é que se vai desencadear uma resposta imunológica adaptativa com taxas de seroconversão e níveis de anticorpos a aumentarem rapidamente a partir da segunda ou terceira semana do contacto inicial (16,53) ou durante as primeiras duas semanas após o início dos sintomas (16,54,55).

Seria de esperar uma resposta aumentada em magnitude ao nível dos anticorpos e LyT com sucessivas exposições, aumentando as capacidades defensivas de neutralização do agente patogénico. Pelo contrário, aparentemente, os níveis séricos de anticorpos IgG são proporcionais à intensidade da carga viral e à gravidade dos sintomas. (16,50) De futuro, será

fundamental fazer mais pesquisa nesta área, de modo a perceber como funciona a imunização em pessoas já infetadas, incluindo para o desenvolvimento de possíveis vacinas.

As primeiras duas semanas após a infeção são cruciais. (50) A imunidade inata parece ser o componente principal na resposta à infeção viral na sua fase inicial, antes do aparecimento da resposta adquirida específica, sendo que, nas duas semanas que seguem à exposição, este confronto, entre a imunidade inata do hospedeiro e o SARS-CoV-2 (carga viral), é que vai decidir o curso natural da doença. (16,50) É nesta primeira resposta imunológica que a infeção pode ser bloqueada eficientemente, de maneira que as partículas virais não se repliquem de forma descontrolada e, assim, não cheguem a atingir o sistema respiratório inferior, nem a dar origem a um processo inflamatório exacerbado. (16,50) Por isso, a maioria dos indivíduos infetados por SARS-CoV-2 são assintomáticos ou apresentam sintomas leves, derivado de um rápido controlo da infeção, através de uma boa resposta imune inata ou inespecífica (não dependente de anticorpos e/ou LyT) capaz de controlar a infeção. (16)

Do mesmo modo, casos de infeção moderados a graves, críticos ou até mesmo os que acabam por falecer, provavelmente devem as suas evoluções a uma amplificação inflamatória derivada da resposta imune adquirida, que se pode tornar patogénica para o hospedeiro, particularmente quando este apresenta certos fatores e/ou comorbilidades (Tabela 1), ou a uma falha dos mecanismos inatos, nomeadamente: desregulação e produção limitada de IFN do tipo I e III; e, produção excessiva de citocinas, incluindo uma elevada expressão de IL-6. (16,56) No seu conjunto estas falhas vão dar origem a libertação de mediadores pró-inflamatórios com respostas inflamatórias exacerbadas, piroptose das células hospedeiras e linfopenia.

Uma vez que a infeção se dá sobretudo ao nível pulmonar, seria de esperar um quadro clínico mais ao nível do trato respiratório, mas tal não se verifica, podendo os doentes sintomáticos ter uma apresentação clínica respiratória e não respiratória. Na verdade, a imunopatologia local rapidamente consegue evoluir para sistémica, tendo o vírus SARS-CoV-2 uma elevada capacidade para afetar outros órgãos e tecidos, através do reconhecimento de ECA2, um recetor amplamente distribuído (mucosa nasal, brônquio, pulmão, coração, esófago, rim, estômago, bexiga e íleo) (11–13,57–59).

De maneira geral, os quadros clínicos da COVID-19 são caracterizados por sintomas respiratórios, sintomas constitucionais e, menos frequentemente, sintomas gastrointestinais, entre os quais: febre (43,8 – 85,9%), por vezes associada a calafrios (6,4 – 11,5%); tosse, habitualmente seca (59,4 – 67,8%); fadiga (38,1%); expetoração (33,7 – 35,5%); dispneia (18,7

– 24,4%); mialgia, muitas vezes juntamente com artralgia (12,6 – 14,9%); odinofagia (8,1 – 13,9%); cefaleias (13,6%); sintomas gastrointestinais, como náuseas ou vômitos e diarreia (3,8 – 11,0%); dores nas costas (4,8%); e, congestão nasal (4,8%). (24,25,47) Sendo também muito frequente outros dois sintomas que não têm sido considerados nos doentes dos vários estudos analisados, mas que se têm revelado como dos mais comuns e por vezes os únicos apresentados pelos doentes, são eles a falta de olfato total ou parcial (anosmia ou hiposmia) e a falta de paladar (ageusia).

Contudo, o que se tem observado é que a maioria dos indivíduos infetados por SARS-CoV-2 ou não apresentam sintomas ou o seu quadro clínico não varia muito além de algumas destas manifestações supramencionadas.

Por outro lado, casos de infeção moderados a graves, críticos ou até mesmo os que acabam por falecer, têm os seus quadros clínicos numa fase inicial muito semelhante aos anteriores, mas que muito rapidamente se vão agravando. (16) Apresentam uma resposta inflamatória particularmente exacerbada, caracterizada por valores laboratoriais indicadores de inflamação e/ou dano nos tecidos (15,48,60) - citocinas pró-inflamatórias, leucócitos (apesar de linfocitopénia), d-dímero, creatina cinase, creatinina, ureia e ferritina séricas, ALT, AST, lactato desidrogenase, IL-6, tempo protrombina, hipersensibilidade à troponina I e procalcitonina. Contribui para as complicações da resposta imunológica, uma menor disponibilidade da ECA2 ligada à membrana (9), o que causa uma desregulação dos níveis de AngII e de heptapeptídeos (derivados da AngI e AngII (43)), com aumento da atividade no eixo AngII / AT1R e diminuição da atividade do recetor Mas (43,61–63).

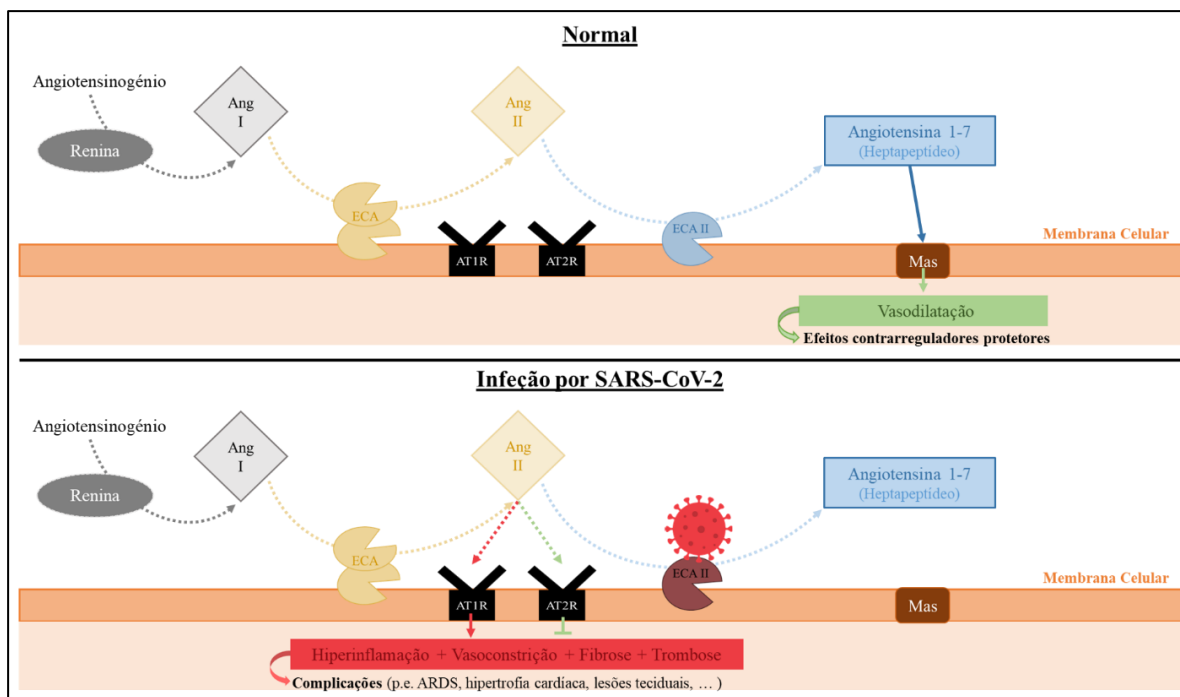


Figura 1 – Possível efeito da infecção por SARS-CoV- 2 no sistema renina-angiotensina, provocando indisponibilidade do recetor e enzima ECA2 e, conseqüente, agravamento da doença
 Adaptado de (61,64)

Os pneumócitos de tipo II e as células endoteliais capilares são as principais células pulmonares afetadas (16), originando perda da integridade da barreira epitélio-endotelial alveolar com compromisso ao nível das trocas gasosas (hipoxemia) e infiltração de componentes plasmáticos e células inflamatórias para o interstício e espaço alveolar. (16) Estudos histopatológicos confirmam a lesão alveolar difusa, com a formação de membranas hialinas, infiltração mononuclear e macrófagica dos espaços aéreos e espessamento difuso da parede alveolar. (16,65)

Os distúrbios causados pela fisiopatologia e a imunopatologia da COVID-19 determinam a gravidade da doença e o risco de desenvolvimento de complicações.

Os danos ao nível pulmonar estão muito associados ao desenvolvimento de síndrome de dificuldade respiratória aguda (43,61), considerada, por Yang et al. (49), como a fisiopatologia fundamental da pneumonia viral grave, a qual é a complicação frequentemente observada (81 – 100%) em doentes que acabam por falecer por COVID-19. (15,40,49) Além desta, pode-se também observar coagulação intravascular disseminada, embolias pulmonares, complicações cardíacas e um risco aumentado de morte, derivado da maior probabilidade de episódios trombóticos e da hipercoagulação secundária à ativação plaquetária após dano epitelial pulmonar (43,61,66,67).

Infeções oportunistas secundárias, sepsis e/ou choque também têm sido observados nos doentes (15,24,40,48,49,60), derivados não só pela exaustão do sistema imunológico, como também pela perda ou dano nas funções de alguns tecidos e/ou barreiras biológicas.

Pessoas com alguma deficiência em ECA2 pré-existente à infecção, muitas vezes associada a idade mais avançada, hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, são consideradas, segundo Verdecchia et al. (61), as mais propensas a apresentar complicações mais graves. A sobexpressão da ECA2 induzida pela entrada celular de SARS-CoV-2 limita ainda mais a disponibilidade da ação catalítica de ECA2 sobre a AngII, elevando a inflamação e a coagulação.

As pessoas com comorbidades são as mais propensas a desenvolverem doença grave (56) e as mais sujeitas ao desenvolvimento de complicações, não só pela gravidade e evolução da doença que apresentam, como também pelas comorbidades de base que já têm.

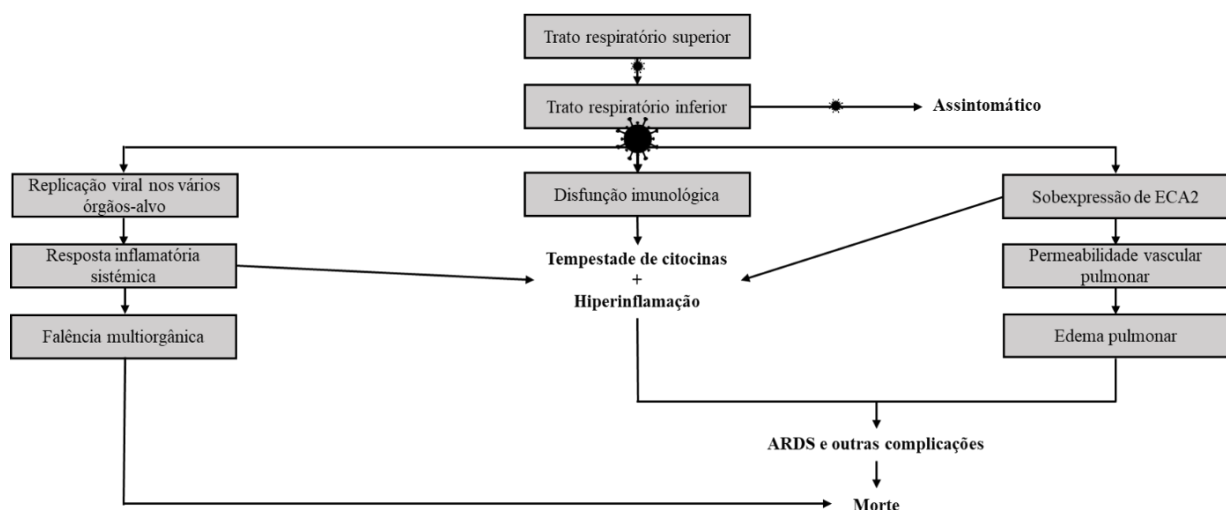


Figura 2 – Patogênese da COVID-19

Diferentes evoluções, manifestações e complicações clínicas são sinónimo de complexidade e dificuldade para a saúde pública. Toda esta variação está dependente de certas características do próprio vírus e da estirpe envolvida, como também do estado imunológico e fisiopatológico do próprio hospedeiro, o ser humano, aquando da infecção. (16) Compreender a desregulação imunológica subjacente à COVID-19 não apenas vai fornecer uma maior compreensão da doença, como também identificar possíveis alvos para terapias futuras.

4.1.3.1. Possíveis Intervenções Terapêuticas

Controlar a ampla disseminação e progressão da COVID-19 tem se mostrado muito difícil, exigindo uma colaboração a nível mundial. Conhecimentos anteriores sobre outros coronavírus e terapias biológicas fornecem uma boa base para o desenvolvimento e/ou reaproveitamento de intervenções terapêuticas e desenvolvimento de vacinas. Neste ponto pretende-se abordar algumas possíveis terapêuticas que podem ajudar ao nível imunológico e molecular de modo a evitar piores prognósticos em doentes com COVID-19. Uma vez que, atingir o vírus e os seus mecanismos de replicação é tão importante como controlar a resposta inflamatória e a desregulação imunitária subjacentes à infeção. (16)

Começando pelo início, vimos anteriormente que o vírus precisa de entrar na célula para se replicar e assim proliferar, para isso necessita de se ligar ao recetor celular ECA2 e simultaneamente, ser clivado pela protease de serina TMPRSS2. Uma estratégia que se podia aplicar era a utilização de inibidores da TMPRSS2 (9) ou, ao contrário do se pode pensar, administrar ECA2 recombinante solúvel (61,68) ou angiotensina 1-7 (61,69). Apesar de um estudo de Feng et al. (24) observar que a proporção de doentes que tomavam anti-hipertensores era maior no grupo com doença moderada, e que doentes com doença grave ou crítica tinham maior envolvimento pulmonar e derrame pleural, esta possibilidade (a deficiência na ECA2 leve ou moderada pode proteger substancialmente da invasão viral) parece improvável devido à afinidade intrinsecamente alta do SARS-CoV-2 aos seus recetores ECA2. (9,61) Em contrapartida, tal como descrito no ponto 4.1.3, a sobexpressão da ECA2 induzida pelo vírus, com ou sem uma deficiência em ECA2 pré-existente, pode dar origem a um desequilíbrio entre o eixo “ECA→ Angiotensina II→ AT1R” e o eixo “ECA2→Angiotensina 1-7→ Recetor Mas” (efeitos protetores), que a nível pulmonar teria implicações graves na progressão de processos inflamatórios e de hipercoagulação. Assim, se administrássemos ECA2 recombinante solúvel ou o heptapeptídeo (Angiotensina 1-7) conseguiríamos interromper a entrada viral através da interação proteína S - ECA2 (43) e intervir ao nível da clivagem da Ang II em excesso ou da ativação do recetor Mas, respetivamente.

Tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa são necessárias para a eliminação do vírus. No entanto, a infeção por SARS-CoV-2 tem grande parte da sua patogénese associada a processos imunológicos exacerbados ou à inexistência desses, devendo estes de ser controlados de forma adequada para minimizar o dano imunopatológico. Assim sendo, assumir o controle das alterações nos fatores imunológicos pode ser crítico no tratamento da COVID-19 (70).

Algumas das intervenções terapêuticas propostas com base na resposta imunológica e imunopatologia da COVID-19 estão apresentadas na Tabela 2.

Muitas destas terapêuticas já se encontram em estudo, sendo elas mais relacionadas com o controlo da doença do que propriamente o controlo do vírus. Dado que, as apresentações graves da COVID-19 se devem, sobretudo, a distúrbios imunológicos, muitos deles já conhecidos, é importante recorrer a medicamentos já disponíveis ou de fácil desenvolvimento, à luz dos conhecimentos atuais noutras doenças/infeções para aliviar a sua magnitude e, melhorar, assim, o prognóstico desses doentes.

Tabela 2 – Possíveis intervenções terapêuticas imunomoduladoras
Adaptado de (16)

Tipo de Intervenção	Medicamento	Alvo	Mecanismo de ação	Referências
Imunoglobulinas	Plasma Convalescente	SARS-CoV-2 (Antígenos virais)	Neutralização	(43,71,72)
	Imunoglobulina Intravenosa (IgG)	Concentração sérica de IgG	Modulação	(16,73)
Cítocinas	IFN tipo I (IFN- α 2b)	Replicação viral	Inibição	(16,74,75)
	IFN tipo III (peg-IFN- λ 1)			
	IL-7 recombinante	LyT <i>naive</i> LyT CD4+ LyT CD8+	Indução	(16,76)
Bloqueadores de citocinas e/ou seus	<i>Tocilizumab</i> <i>Sarilumab</i> (anti recetor IL-6)	Recetor da IL-6	Inibição	(16,77,78)

	<i>Siltuximab</i> (anti IL-6)	IL-6	Inibição	(16,79)
	<i>Anakinra</i> (receptor recombinante de IL-1)	IL-1 β	Inibição	(16,80–82)
	<i>Canakinumab</i> (anti IL-1 β)			
	<i>Tadekinig alfa</i> (proteína de ligação à IL-18 recombinante)	IL-18	Inibição	(16,83)
	<i>Emapalumab</i> (anti IFN γ)	IFN γ livre ou ligado ao seu receptor	Inibição	(16,84,85)
	<i>Etanercept</i> (proteína quimérica do receptor do TNF α)	TNF α	Inibição	(16,86,87)
	<i>Adalimumab</i> <i>Infliximab</i> (anti TNF α)			
Outros	<i>Baricitinib</i>	Via JAK/STAT	Inibição	(16,87,88)

IFN = Interferão; IL = Interleucina; TNF = Fator de necrose tumoral; JAK = *Janus Cinase*; STAT = Via ativadora da transcrição

5. Infecções Secundárias em Doentes com COVID-19

Geralmente consideram-se coinfeções as infecções causadas por dois ou mais microrganismos (viral / bacteriana / fúngica) que ocorrem simultaneamente, enquanto as infecções secundárias ou superinfecções são uma consequência da suscetibilidade imunológica causada por uma infecção primária.

Como referido nos pontos anteriores, o SARS-CoV-2 pode danificar diretamente o epitélio pulmonar e, indiretamente, provocar uma "tempestade de citocinas" com desenvolvimento de estado hiperinflamatório e todas as suas consequências. (16) De forma a reverter essa ativação desregulada do sistema imunológico, fármacos imunossuppressores podem ser utilizados. Em teoria, uma combinação entre a imunossupressão induzida pelo vírus e os possíveis medicamentos utilizados aumenta a suscetibilidade a infecções secundárias.

São bastante comuns as infecções bacterianas secundárias após infecção primária por vírus respiratórios, especialmente nos doentes com inflamação complexa, a tomar certos medicamentos, com comorbilidades ou com débil saúde mental que, de algum modo, influencie a sua imunidade inata. (19) Fatores esses que são semelhantes aos fatores de risco para doença COVID-19 grave (Tabela 1) e/ou com a patogénese da infecção por SARS-CoV-2, preconizando que pessoas com certo historial são mais propensas a desenvolver COVID-19 grave e, por si só, a desenvolverem infecções secundárias, especialmente de origem bacteriana.

O objetivo principal deste capítulo é perceber se a teoria está de acordo com a realidade e, também, reconhecer de que forma se pode atuar em fatores de risco modificáveis.

5.1. Risco de Infecções Secundárias em Doentes Infetados com SARS-CoV-2

Durante a emergência de uma doença viral com as dimensões da COVID-19, a atenção, inicialmente, tem de ser focada na gestão clínica da infecção primária. Contudo, é imperativo considerar infecções secundárias, uma vez que, doenças pulmonares de origem viral costumam ser seguidas pelo aparecimento de infecções secundárias (89), levando a complicações clínicas adicionais, com aumento da sintomatologia da doença, maior dificuldade de tratamento, pior prognóstico e, até mesmo, aumento da mortalidade. Estas infecções secundárias podem ocorrer

na fase inicial da infecção respiratória ou durante a fase de recuperação, podendo ser caracterizadas por estados de coinfeção ou não. (90,91)

De forma a avaliar se a incidência de infecções secundárias em doentes com COVID-19 é significativa, serão analisados alguns estudos com dados relativos a estas.

Huang et al. (60) analisou 41 doentes COVID-19 e Zhou et al. (15) analisou outros 191 doentes COVID-19, dos quais 10% e 15%, respetivamente, desenvolveram infecção secundária. Metade (50%) dos não sobreviventes apresentaram infecção secundária e 31% dos doentes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (10 doentes) apresentaram pneumonia associada à ventilação. (15) Já entre os internados na UCI observou-se uma incidência de 31% de infecções secundárias. (60)

Ripa et al. (92), num estudo com 731 doentes hospitalizados por COVID-19, observou que 9,3% dos doentes (68/731) desenvolveu pelo menos uma infecção secundária, sendo, no entanto, a incidência cumulativa em 28 dias de 16,4%. Comparando as incidências de ocorrência, quer na corrente sanguínea, quer no trato respiratório inferior (7,9% e 3,0%, respetivamente), verifica-se que a maioria das infecções secundárias ocorreram na corrente sanguínea. Estas taxas de incidência parecem significativamente mais altas em comparação com os relatórios anteriores relativos a infecções secundárias na corrente sanguínea de origem nosocomial e relacionadas a doentes admitidos na UCI em países europeus. (92–94) Verificou-se que 44,1% dos que apresentaram pelo menos uma infecção secundária acabou por falecer, valor muito superior aos que não apresentaram eventos infecciosos adicionais (24,7%). (92) Verificou-se, ainda, que doentes admitidos na UCI nas primeiras 48 horas tiveram maior incidência de eventos infecciosos secundários em comparação com os doentes nunca admitidos ou admitidos após 48 horas. (92)

Já nos estudos de Garcia-Vidal et al. (95) e Søggaard et al. (96), foram analisados os dados relativos a “superinfecções adquiridas em hospital” e as infecções adquiridas em hospital, respetivamente, uma vez que, os restantes dados podem incluir coinfeções não resultantes de uma complicação da COVID-19. Um total de 76 infecções adquiridas em hospital foram documentadas em 60 doentes (95,96)

Os estudos referidos apontam para uma incidência de infecções secundárias entre 4,3% e 15%, existindo alguns doentes que desenvolvem infecções com mais do que um patógeno. (15,24,60,92,95,96) Observou-se, ainda, que eventos infecciosos secundários (outros vírus, bactérias e fungos) são mais prováveis de surgir em doentes gravemente afetados com COVID-

19 (24,60), havendo um aumento do risco, particularmente, nos que apresentam insuficiência respiratória (92), linfopenia grave (92), necessidade precoce de tratamento na UCI (92,95,96) e de utilização de tratamentos invasivos (92). Nestes doentes parece haver uma diminuição significativa da sobrevivência associada à ocorrência desses eventos. (15,92)

Ao nível temporal, estima-se um tempo médio de 11,6 (10,6 -12,5) dias (92,95,96) desde a admissão hospitalar até ao aparecimento da primeira infeção secundária, e, 9 dias desde o aparecimento desta até ao falecimento dos doentes. (92)

Juntamente a estes dados que, apontam para a existência de uma complicação à COVID-19 sobre a qual devemos debruçar alguma atenção, nomeadamente, ao nível da gravidade e mortalidade, casos de COVID-19 mais grave são caracterizados por estados hiperinflamatórios (4.1.3) que criam condições e ambientes propícios à invasão e proliferação de outros microrganismos, que por isso só, já nos leva a prever a existência de um risco considerável na apresentação de complicações como infeções secundárias.

Vários autores discutem o valor dos dados e qual o risco que lhe é imputável. Até agora, evidências sugerem que a deteção de infeções secundárias na COVID-19 é relativamente baixa (95,97,98). No entanto, quando presentes, podem causar doença grave, sendo fator de pior prognóstico nos doentes (15). A maior parte delas parecem estar associadas às UCIs (60,95,96), sendo a principal preocupação a pneumonia associada ao ventilador (15,95,97), as infeções/colonizações de cateteres (92,95) e a infeção fúngica invasiva (92,97).

5.1.1. Fatores Preditivos de Infeções Secundárias

Com a aquisição e análise de dados de outras infeções virais e, também, com os estudos acerca da COVID-19 que tem vindo a ser desenvolvidos, conseguimos identificar determinados fatores que se mostram ser os mais favoráveis ao desenvolvimento de infeções por outros patógenos, que não SARS-CoV-2, em doentes. E, assim, permitir uma atuação antecipada sobre eles de maneira a impedir que os doentes avancem para estados de doença com maior gravidade, ajudando a diminuir a letalidade e mortalidade associada à COVID-19. Fatores preditivos de infeções secundárias encontram-se resumidos na Tabela 3.

Tal como mencionado anteriormente, muitas das pessoas que são infetadas pelo SARS-CoV-2 apresentam-se assintomáticas ou só experienciam estadios iniciais de infeção, geralmente caracterizado por sintomatologia leve. No entanto, para casos mais graves, à medida que o vírus se replica no trato respiratório, os sintomas pioram e quando o vírus atinge e começa

a infetar os alvéolos pode dar origem a uma pneumonia. (16) Nestes casos, o hospedeiro responde gerando fatores inflamatórios nos tecidos alveolares, resultando em infiltração de componentes plasmáticos e células inflamatórias para o interstício e espaço alveolar. (16,92) Este dano inflamatório resulta numa maior permeabilidade das membranas endoteliais, ruptura de barreiras e, o tecido alveolar e pulmonar cheio de infiltrado inflamatório torna-se um meio ideal (89) para o crescimento microbiano, favorecendo o aparecimento de infecções secundárias.

Além disso, em 4.1.3 vimos que o processo inflamatório pode tornar-se rapidamente num estado hiperinflamatório (51,54), levando ao comprometimento do sistema imunológico durante o período da doença (15,49,60), em especial dos LyT CD8+ (16). A diminuição dos linfócitos, com possível linfopenia periférica, e da função imunológica do hospedeiro é a característica que suporta o estado de imunossupressão que segue o estado hiperinflamatório nestes doentes (16), relacionando-se com maior risco de desenvolverem infecções secundárias (99). Juntamente a este estado de imunossupressão patológica também há, muitas das vezes, administração de medicamentos imunossupressores para reverter essa ativação desregulada do sistema imunológico. Esta combinação provavelmente aumenta a suscetibilidade a infecções secundárias, no entanto, Garcia-Vidal et al. (95) e Ripa et al. (92) não concluem haver evidências disso.

Casos COVID-19 mais graves, são os mais propensos a receber tratamento com meios invasivos, incluindo tubo endotraqueal, cateteres arteriovenosos, tubos urinários e gástricos, resultando em maior suscetibilidade a infecções secundárias nosocomiais (92,99), em especial com patógenos multirresistentes característicos desses locais.

Para além de todos os fatores associados à infeção viral, resposta do hospedeiro e tratamentos invasivos, também a própria situação pandémica pode ter algum efeito no aumento da suscetibilidade e no aumento de casos de infeções secundárias. A verdade é que, derivado do aumento diário de casos, também a necessidade de prestação de cuidados de saúde aumentou. Desde a capacidade hospitalar de enfermarias e de UCIs, bem como, a disponibilidade limitada de profissionais de saúde, equipamentos de ventilação e EPIs, tudo isto em determinadas alturas, especialmente em picos pandémicos, pode ficar comprometido. E, por isso, pode haver uma redução da adesão a procedimentos assépticos rigorosos, especialmente em doentes que se encontram fora da UCI ou em UCIs superlotadas ou improvisadas, tal como, o

uso adequado de EPI pode ser desafiador e, acabar por levar a uma redução da conformidade com técnicas assépticas, p.e. na gestão de dispositivos intravasculares. (92)

Tabela 3 – Resumo de fatores preditivos de infeções secundárias

Fatores Preditivos de Infeções Secundárias
≥ Estadio 2 COVID-19;
Imunossupressão patológica;
Tratamento imunossupressor (?);
Meios invasivos de tratamento e suporte;
Condição pandémica / elevado número de casos COVID-19.

Eventos infecciosos secundários à COVID-19 são associados, na maior parte das vezes, a doentes moderados a graves ou críticos, os quais já têm evoluções menos favoráveis da doença devido a determinados fatores, como as comorbilidades e, por isso, já são pessoas com algum tipo de incapacidade/comprometimento. É sobretudo nestes doentes que a atenção e os cuidados devem ser redobrados, de forma a protegê-los.

5.2. Infeções Bacterianas Secundárias

Citando Manohar et al. (89) uma das principais complicações das infeções virais, especialmente, dos vírus pulmonares, é a colonização dos órgãos afetados por bactérias, que está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, após uma resposta imunológica enfraquecida e/ou vias oportunistas e acessíveis de entrada para bactérias patogénicas. (19)

A infeção por SARS-CoV-2 não é exceção, apresentando maiores taxas de infeções oportunistas por bactérias (92,95,96), especialmente, em doentes críticos (24). O falecimento por COVID-19 deve-se, frequentemente, a pneumonia grave com insuficiência respiratória, causada pelo próprio SARS-CoV-2 ou como resultado de uma infeção bacteriana secundária. (96,100)

5.2.1. Mecanismos de Predisposição Viral para Infeções Bacterianas

Embora o mecanismo preciso de suscetibilidade a infeções secundárias seja mal compreendido, sabe-se que infeções virais predispoem os hospedeiros para a colonização por bactérias usando várias estratégias, incluindo o fornecimento de um local mais suscetível para

adesão, alteração da resposta imunológica e infecção invasiva por dano celular e tecidual. (101) À luz dos conhecimentos atuais, estes efeitos podem ser associados a mecanismos potenciais pelos quais os vírus predis põem o trato respiratório à infecção oportunista por bactérias.

Tendo por base as revisões de Hendaus & Jomha (102) e a revisão de Bakaletz (103), a fisiopatologia das infecções bacterianas secundárias à COVID-19 assenta em dois mecanismos principais (Tabela 4): o dano causado pelo vírus nas células epiteliais no hospedeiro e o efeito do vírus sobre o sistema imunitário.

Tabela 4 – Mecanismos de predisposição viral para infecções bacterianas secundárias

Adaptado de (103)

Mecanismo Direto no Epitélio
<p>Dano no epitélio das vias aéreas;</p> <p>Aumento da disponibilidade de recetores que promovem a adesão bacteriana;</p> <p>Deficiente depuração muco-ciliar;</p> <p>Expressão anormal de antimicrobianos / peptídeos de defesa do hospedeiro;</p>
Mecanismos Imunológicos
<p>Maior produção de mediadores inflamatórios;</p> <p>Ativação, migração e função desreguladas de células apresentadoras de antigénio;</p> <p>Perturbação da função fagocitária;</p> <p>Imunossupressão generalizada;</p> <p>Alteração do fenótipo de resposta imune pelos IFNs tipo I;</p> <p>Desregulação da imunidade nutricional;</p> <p>Dessensibilização das células sentinela do pulmão;</p> <p>Alterações da microbiota;</p>

IFN = interferão

Durante uma doença viral respiratória, pode-se induzir a destruição das vias aéreas tanto histológica quanto funcionalmente. (103) Dependendo do vírus, a histopatologia induzida pode ser relativamente leve ou grave, envolvendo múltiplos mecanismos. (103,104)

A invasão do epitélio respiratório por vírus causa-lhe dano, incluindo morte celular, com perda de células e exposição da membrana basal (103,104), diminuindo a eliminação mecânica

de patógenos e exibindo novos recetores, que, conseqüentemente, promovem a adesão bacteriana, incluindo rFAP (102,105).

Os vírus podem, também, promover a hiperplasia de células caliciformes e alterar a reologia de muco, bem como, a frequência de batimento ciliar, diminuindo-a. Tudo isto leva ao comprometimento da depuração mucociliar, resultando em aumento da ligação da bactéria às mucinas e, portanto, da colonização. (102,103) Além disso, o muco pode ficar comprimido, impedindo a infiltração de células imunes e de componentes antibacterianos. (102,106)

Além de todo este impacto mais mecânico que a infecção viral primária pode ter no desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias ou superinfecções, grande parte destas são conseqüência da suscetibilidade imunológica. (89)

Como vimos anteriormente, a infecção por SARS-CoV-2 pode resultar numa produção exacerbada de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas, reagentes de fase aguda), com capacidade de recrutar células inflamatórias para os pulmões, especialmente, monócitos-macrófagos (16,107) e LyT (54,65), deixando estas de estar tão disponíveis em circulação. Conjuntamente a isto, a infecção viral pode também induzir a depleção de macrófagos alveolares por meio de apoptose, bem como, afetar a função dos fagócitos suprimindo a depuração bacteriana fagocitária dependente de NADPH oxidase (103,108), aumentando, a suscetibilidade à infecção bacteriana secundária. (103)

À fase pró-inflamatória segue-se um estado de imunossupressão que, clinicamente, se associa a linfopenia periférica (17). Esta é caracterizada por redução sustentada e substancial das contagens de linfócitos periféricos, principalmente LyT CD4+ e LyT CD8+, estando associada a um alto risco de desenvolver infecção bacteriana secundária (15). Apesar do mecanismo subjacente à linfopenia permanecer desconhecido, pensa-se que SARS-CoV-2 pode infectar diretamente linfócitos, particularmente LyT, e iniciar e/ou promover a sua morte celular (17). Além disto, uma desregulação nos IFNs tipo I, que desempenham funções antivirais e imunoestimulatórias importantes, pode levar à morte celular de linfócitos e outras células imunes que expressam TRAIL e Fas (17,103,109,110) e à produção de moléculas antagonistas da indução ou ação de efeitos da resposta imunológica (103,110), prejudicando a capacidade de erradicar microrganismos bacterianos de forma eficaz.

A imunidade nutricional é outro fator importante a ser considerado nestes mecanismos de predisposição viral para infecções bacterianas secundárias. Numa situação normal, o hospedeiro tem a capacidade de reter os nutrientes necessários para a sobrevivência e replicação

bacteriana, protegendo-se e limitando a patogenicidade. No entanto, com a infecção viral pode haver uma desregulação ao nível desta imunidade natural, acabando por se perder este estímulo de defesa, favorecendo-se a implementação e desenvolvimento de infeções bacterianas. (103)

Outros mecanismos imunológicos podem ser responsáveis pela ocorrência de infeções bacterianas secundárias à infecção viral, incluindo a inibição da vigilância imunológica do hospedeiro através da dessensibilização das células sentinela do pulmão aos sinais veiculados pelos recetores do tipo TLR (102,111) e/ou a alteração da microbiota local (11,101,103) induzida pelo vírus.

As infeções bacterianas secundárias frequentemente agravam os desfechos clínicos, tornando-se numa situação alarmante para a saúde pública. (101) Perceber e compreender os mecanismos subjacentes à predisposição viral para infeções bacterianas é fundamental para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico, prevenção, incluindo terapêutica profilática, bem como perceber quais os principais microrganismos envolvidos nestas complicações, sem nunca esquecer o papel importantíssimo que tem o ambiente/local onde o doente se encontra. Além disso, trata-se de conhecimento que pode ser crucial para a gestão de eventuais futuras potenciais pandemias causadas por este ou novos vírus.

5.2.2. Principais Microrganismos Responsáveis

Na luta contra infeções bacterianas, em especial, as que são secundárias a infeções virais, é fundamental compreender de forma aprofundada o hospedeiro, a interação vírus-bactéria e, sobretudo, qual o patógeno bacteriano envolvido.

A correta recolha de amostras dos mais diversos fluídos biológicos reveste-se de enorme importância para o diagnóstico de infeções bacterianas e, conseqüentemente, correta escolha de terapia antimicrobiana baseada nas culturas obtidas. Isto, não só, permite melhorar os meios de diagnóstico e tratamento, como também, estabelecer medidas de prevenção e profilaxia mais eficazes.

Estabelecer ou concluir quais os microrganismos principalmente responsáveis por eventos infecciosos secundários à infecção por SARS-CoV-2 não é tarefa fácil. A informação disponível ao nível da literatura não é muito vasta e pode ser variável de região para região, dependendo de vários fatores. Além disso, em toda a literatura consultada só foram avaliados casos de doentes que tinham sido hospitalizados, tendo a maior parte deles as infeções secundárias associadas ao meio hospitalar.

No estudo observacional de séries de casos, realizado numa UCI em Paris, França, por Dudoignon et al. (112), aproximadamente 41% dos doentes (20 doentes) que necessitaram de ventilação mecânica apresentaram-se com pneumonia bacteriana. Destes, a maior parte (75%) teve a sua pneumonia classificada como associada ao ventilador, nomeadamente de início tardio, 20% como adquirida na comunidade e só 5% como nosocomial. Os principais microrganismos detetados por tipo de pneumonia, foram os seguintes:

- **Pneumonia adquirida na comunidade** - *Streptococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella aerogenes*; *Pseudomonas aeruginosa*
- **Pneumonia Nosocomial** - *Staphylococcus aureus*; *Haemophilus influenzae*; *Citrobacter koseri*
- **Pneumonia associada ao ventilador (início precoce)** - *Enterococcus faecium*; *Staphylococcus aureus*; *Citrobacter koseri*
- **Pneumonia associada ao ventilador (início tardio)** - *Pseudomonas aeruginosa*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella aerogenes*; *Escherichia coli*; *Burkholderia sp.*

Pneumonia associada ao ventilador, foi diferenciada como sendo de início precoce e de início tardio, consoante tenha sido diagnosticada antes ou depois dos primeiros cinco dias após início da ventilação mecânica, respetivamente. De maneira geral, os principais microrganismos detetados foram bactérias Gram-negativas, incluindo bacilos não fermentadores e *Enterobacteriaceae*, nomeadamente, em casos de pneumonia associada ao ventilador de início tardio. Nestes estudos foram também encontradas algumas bactérias multirresistentes a fármacos.

Noutro estudo observacional de Garcia-Vidal et al., com vários doentes COVID-19 hospitalizados, realizado em Barcelona, Espanha, foram detetados vários microrganismos associados a diferentes superinfecções nosocomiais:

- **Pneumonia associada ao ventilador** - *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Klebsiella pneumoniae*; *Serratia marcescens*
- **Pneumonia nosocomial** - *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Klebsiella pneumoniae*

- **Bacteremia** - *Estafilococos coagulase-negativa; Pseudomonas aeruginosa; Enterococcus faecium; Escherichia coli; Streptococcus anginosus*
- **Infeção urinária** - *Escherichia coli; Klebsiella pneumoniae; Enterococcus faecalis; Enterococcus faecium; Pseudomonas aeruginosa; Serratia marcescens*
- **Infeção intra-abdominal** - *Escherichia coli e Enterococcus faecium e Enterococcus faecalis*

Destes resultados, a infeção urinária, a bacteremia e a pneumonia associada ao ventilador, foram infeções mais comuns, com predominância de organismos nosocomiais usuais, como *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella spp. e Staphylococcus aureus*.

Também no estudo descritivo de Søggaard et al. (96), realizado no Hospital Universitário de Basel, Suíça, muitos foram os microrganismos detetados em 17 doentes COVID-19:

- **Pneumonia associada ao ventilador** - *Acinetobacter baumannii MDR; Escherichia coli; Enterobacter cloacae*
- **Pneumonia nosocomial** - *Haemophilus influenzae*
- **Traqueobronquite nosocomial** - *Staphylococcus aureus; Escherichia coli; Klebsiella aerogenes; Klebsiella pneumoniae; Proteus mirabilis; Klebsiella variicola; Serratia marcescens; Pseudomonas aeruginosa; Stenotrophomonas maltophilia*
- **Bacteremia** - *Staphylococcus epidermidis; Citrobacter koseri; Pseudomonas aeruginosa; Escherichia coli;*

Também Yang et al. (49) detetou casos de infeções secundárias nosocomiais:

- **Pneumonia nosocomial** - *Klebsiella pneumoniae ESBL+; Pseudomonas aeruginosa ESBL+; Serratia marcescens ESBL-*
- **Bacteremia** - *Klebsiella pneumoniae*

Da análise destes quatro estudos, que fazem menção ao número e tipo de microrganismos detetados, resultaram os dados expostos na Tabela 5. A maior parte dos microrganismos detetados são bactérias Gram negativas (67/92), sendo que *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli e Klebsiella pneumoniae* são os quatro

patógenos responsáveis pelo maior número de eventos infecciosos secundários detetados, resultados concordantes com as tendências europeias (94).

Além destes, Zhang et al. (99), à semelhança de Søgaaard et al. (96), isolou *Acinetobacter baumannii*, uma bactéria Gram-negativa, resistente a carbapenemos, conhecida por representar desafios na terapêutica antibiótica e por aumentar o risco de morte.

Todos os dados encontrados estão globalmente de acordo com o que tem vindo a ser veiculado na literatura, ou seja, os casos COVID-19 mais graves sujeitos a tratamento com meios invasivos (tubo endotraqueal, cateteres arteriovenosos, tubos urinários e gástricos), resultam numa maior sensibilidade a infeções secundárias, especialmente, com patógenos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus* spp.. (97,99) No entanto, é importante realçar o facto de algumas infeções se deverem a bactérias que habitualmente colonizam o nosso organismo, como por exemplo, a *Enterococcus faecalis*, a *Haemophilus influenzae*, a *Streptococcus pneumoniae* e a *Staphylococcus aureus*, as quais normalmente aparentam uma associação neutra sem benefícios ou malefícios detetáveis. Comprovando a existência de efeitos virais na microbiota normal humana.

O correto diagnóstico e identificação bacteriana são essenciais no controlo de infeções secundárias em doentes COVID-19. O uso de ferramentas de diagnóstico molecular e o início precoce de antibioterapia de espectro estreito são elementos-chave na gestão desta complicação.

Contudo, os resultados aqui apresentados estão dependentes do tipo de amostras recolhidas, testes e culturas efetuadas, e do tipo de microrganismos e resistências predominantes nas diferentes localizações, podendo constituir tudo isto um viés nestas conclusões. Estudos em populações maiores e em diferentes áreas geográficas devem ser realizados para delinear estratégias.

Tabela 5 – Resumo dos microrganismos bacterianos detetados (49,95,96,112)

Microrganismo	Tipo	Nº de deteções				
		Dudoignon et al.	Garcia-Vidal et al.	Yang et al.	Søgaaard et al.	T
<i>Enterococcus faecalis</i>	Gram +	0	3	0	0	3

<i>Enterococcus faecium</i>	Gram +	1	5	0	0	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram +	5	5	0	2	12
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Gram +	0	0	0	1	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	Gram +	0	1	0	0	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram +	2	0	0	0	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gram -	0	0	0	1	1
<i>Burkholderia sp.</i>	Gram -	1	0	0	0	1
<i>Citrobacter koseri</i>	Gram -	2	0	0	1	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	Gram -	0	0	0	1	1
<i>Escherichia coli</i>	Gram -	2	7	0	3	12
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gram -	2	0	0	1	3
<i>Klebsiella aerogenes</i>	Gram -	3	0	0	2	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gram -	0	5	3	1	9
<i>Klebsiella variicola</i>	Gram -	0	0	0	2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	Gram -	0	0	0	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram -	6	8	1	3	18
<i>Serratia marcescens</i>	Gram -	0	2	1	2	5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Gram -	2	3	0	1	6

T=Total

5.2.3. Terapêutica Antibiótica Mais Comum

Uma vez que, a COVID-19 é causada por um vírus, será lógico pensar que terapêuticas com antibióticos são ineficazes, a menos que haja algum risco de infecção por outros microrganismos, como bactérias, tal como é o caso. Tendo sido, maior parte das infecções secundárias detetadas entre os doentes hospitalizados provocadas por bactérias.

Durante a hospitalização, pode ser difícil distinguir entre COVID-19 grave e infecções secundárias bacterianas. (113) Um correto diagnóstico (90) aliado a estratégias terapêuticas antibióticas bem definidas (40,60,102), são um fator chave na gestão de doentes com COVID-19, em especial nos gravemente doentes. É, por isso, crucial a existência de programas de gestão antimicrobiana (incluindo antibiogramas institucionais, identificação das principais resistências locais aos medicamentos e dos protótipos epidemiológicos do hospital e a disponibilidade dos próprios fármacos (23)) para escolher o tratamento empírico que melhor se adequa e atuar de forma rápida na substituição ou descontinuação da terapia consoante as culturas identifiquem organismos específicos ou não. (102) A utilização de biomarcadores bacterianos ou exames médicos específicos, também pode ajudar na prescrição de antimicrobianos. (23,90,102)

Tendo em conta que SARS-CoV-2 é um novo vírus, nunca antes identificado, a estratégia terapêutica tem de ser pensada, numa fase inicial, segundo o que aconteceu com outros vírus semelhantes, incluindo a decisão ou não da implementação de profilaxia antibiótica.

Atendendo ao tipo de infeção bacteriana secundária maioritariamente observada, as pneumonias (95,97), podemos ter por base a guideline da NICE “*COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital*” (23). Nestes casos, é recomendado que a utilização de antibióticos só deve ter início caso haja suspeita clínica de infeção bacteriana, com sintomas característicos e resultados torácicos localizados. (23) Após isto, antibioterapia empírica deve ser iniciada o mais rápido possível (dentro de 4 horas ou dentro de 1 hora se houver suspeita de sépsis ou choque séptico (47)), sem esperar o resultado das culturas microbiológicas realizadas, devendo-se, sempre que possível, privilegiar a toma de antibióticos orais, face aos intravenosos. (23) Os antibióticos recomendados, de acordo com a classificação de pneumonia adquirida na comunidade ou no hospital, encontram-se mencionados na Tabela 6.

Tabela 6 – Terapêutica antibiótica recomendada para casos de pneumonia secundária à COVID-19

Adaptado de (23)

Suspeita Principal		Terapêutica	Antibioterapia Empírica
Pneumonia Adquirida na Comunidade	Pneumonia moderada a grave	Antibióticos orais	Doxiciclina Amoxicilina + Ácido clavulânico Claritromicina Levofloxacina*
		Antibióticos intravenosos	Amoxicilina + Ácido clavulânico Claritromicina Cefuroxima Claritromicina Levofloxacina*
Pneumonia Adquirida no Hospital	Pneumonia não grave ou quando não há risco maior de resistência	Antibióticos orais	Doxiciclina Amoxicilina + Ácido clavulânico Cotrimoxazol Levofloxacina*
	Pneumonia grave com sinais ou sintomas de sepsis, pneumonia associada ao ventilador ou quando há um risco maior de resistência	Antibióticos intravenosos	Piperacilina + Tazobactam Ceftazidima Levofloxacina*

	Se houver suspeita ou confirmação de infecção por MRSA	Adicionar à antibioterapia	Vancomicina Teicoplanina Linezolida
--	--	----------------------------	---

*se as outras opções não forem adequadas

De realçar que, casos de pneumonia bacteriana associada à ventilação têm uma apresentação semelhante à da pneumonia adquirida em hospital. No entanto, nestes casos a antibioterapia utilizada para além de ser de largo espectro também deve ter cobertura para MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* e possíveis outras resistências a fármacos, de acordo com os protocolos institucionais. (90) Por exemplo, Dudoignon et al. (112) observou que havia suscetibilidade a cefotaxima, piperacilina-tazobactam, cefepime e meropenem, variando entre as diferentes culturas.

Contudo, os estudos observacionais analisados (15,24,49,60) demonstram uma elevada utilização de antibióticos (67% - 100%) face ao número de infeções secundárias detetadas, mostrando que tem sido utilizados antibióticos para reduzir o risco de infeções nosocomiais, ou seja, em profilaxia. Isto acontece apesar do seu uso não ser atualmente recomendado pela maioria das instituições de saúde em todo o mundo (22,23,89), devido ao aumento observado nas taxas de resistência aos antibióticos, que se correlacionam com o uso excessivo e incorreto de antibióticos. Há, no entanto, exceções para os gravemente doentes ou imunodeprimidos, bem como, nos que apresentam resultados radiológicos e/ou marcadores inflamatórios suspeitos de infeção bacteriana, devendo sempre haver uma recolha prévia de amostras para cultura. (113) Após iniciar a terapêutica empírica se os resultados microbiológicos assim o exigirem a antibioterapia deve ser mudada ou adaptada a cada caso. (114)

Tendo em conta todos os tipos de eventos infecciosos bacterianos secundários e a utilização profilática de antibióticos, Manohar et al. (89) concluíram, após análise de 14 estudos, que as terapêuticas mais comumente utilizadas são a moxifloxacina (39,2%) e a azitromicina (30,7%). Outros incluem ceftriaxona, vancomicina, cefepime, quinolonas, carbapenemos, tigeciclina, doxiciclina e cefoperazona. (89) Sendo a azitromicina, moxifloxacina, ceftriaxona, vancomicina e o cefepime os antibióticos mais utilizados em profilaxia (antibióticos de largo espectro). (89)

Em suma, a terapia antibiótica tem mostrado resultados terapêuticos positivos em diferentes estudos clínicos (60,115,116). Cefalosporinas, carbapenemos, macrólidos e

quinolonas são boas escolhas iniciais para doentes com COVID-19, seja em terapêutica simples ou combinada, em paralelo com agentes antivirais. (115,116) Dado o facto dos antibióticos empíricos poderem ser benéficos, é fundamental contrabalançar e ponderar a sua utilização face aos efeitos colaterais e à propagação de resistências antimicrobianas caso a caso.

5.2.3.1. Pandemia de COVID-19 vs Pandemia de Bactérias Multirresistentes

A resistência aos antibióticos mata cerca de 700 000 pessoas por ano em todo o mundo e estima-se que, em 2050, esse número poderá atingir os 10 000 000 de pessoas se não forem tomadas medidas eficazes (97,117).

Esta previsão pode ser alterada pelo impacto da pandemia COVID-19 sobre o uso de antibióticos. Contudo, é uma questão que não parece estar a receber a atenção necessária, afirmando alguns autores, preocupados com esta questão, que “globalmente, a pandemia SARS-CoV-2 se sobrepõe à pandemia contínua de bactérias multirresistentes” (118).

Como referido anteriormente, são muitos os profissionais de saúde que recorrem a antibioterapia de largo espectro em profilaxia nos doentes com COVID-19 que necessitem de ser hospitalizados (15,24,49,60), especialmente, os que necessitem de ser internados em UCI. No entanto, a maior parte desta antibioterapia foi considerada desnecessária, após avaliação retrospectiva, enfatizando a necessidade de um maior controlo na administração de antibióticos, mesmo em tempos difíceis de pandemia. Este uso desnecessário está associado ao surgimento e aumento de resistências a múltiplos agentes antimicrobianos em bactérias e outros efeitos colaterais, como colonização por patógenos resistentes ou infeções associadas a antibióticos, por ex. *Clostridium difficile*. (96) Na maioria dos países europeus, 15–50% dos isolados bacterianos são resistentes a pelo menos uma classe de antibióticos, e a resistência combinada as várias classes destes agentes é cada vez mais frequente, tornando provável que o suposto “amplo tratamento empírico” com antibióticos acabe por ter efeito limitado nas infeções adquiridas em hospitais. (118) Além disto, o uso inadequado de antibióticos empíricos de amplo espectro parece estar associado a maior mortalidade, pelo menos em casos de sepsis. (118,119)

Dos vários estudos que foram sendo analisados ao longo desta monografia, verifica-se que alguns autores detetam organismos multirresistentes (95,96,99) nas culturas dos doentes com COVID-19 que desenvolvem, pelo menos, um evento bacteriano secundário, o que enfatiza a necessidade de testes microbiológicos para orientação do tratamento com antibióticos.

Posto isto, a questão que se coloca é: Será que à pandemia COVID-19 se segue a pandemia das bactérias multirresistentes? Será que vai contribuir para que esta última aconteça? Ou, podemos fazer alguma coisa de forma diferente para evitarmos esta situação?

UCIs por si só já são locais propícios ao aparecimento de microrganismos multirresistentes (118), até porque os doentes que lá se encontram são pessoas em estados críticos, nos quais qualquer infeção inesperada pode ser fatal, e por isso o recurso a profilaxia antimicrobiana é fundamental e recorrente. Com o surgimento desta pandemia, as UCIs acabaram por ser locais sobrelotados e alguns até improvisados, para além do aumento significativo do uso de antibióticos. As consequências a curto e longo prazo podem ser devastadoras, especialmente, em ambientes hospitalares delicados, com alta prevalência de estirpes multirresistentes. Acrescem todos os outros doentes não COVID-19 que se encontram fragilizados, como p.e. pós-cirúrgicos, transplantados e oncológicos, que podem ver a sua saúde ficar comprometida pelo ambiente em que se inserem.

Ainda que seja um assunto pouco discutido, Bengoechea e Bamford (118) alertam também para o facto de estarmos conscientes e sermos responsáveis pela correta utilização de desinfetantes para as mãos e sabonetes antibacterianos que contenham alguns químicos que não acrescentam muito em termos de proteção, mas, em vez disso, podem contribuir para a resistência bacteriana. Este tipo de resistências está sobretudo associado a bombas de efluxo utilizados pelas bactérias para escapar à ação bactericida e/ou bacteriostática de alguns agentes.

Além do impacto direto na saúde, também o meio ambiente deve ser tido em consideração. Com o aumento de microrganismos multirresistentes em meio hospitalar, será lógico pensar que haverá igualmente um aumento destes no meio ambiente, provenientes de águas residuais hospitalares ou até mesmo de material ou bens contaminados. Tal situação poderá impactar não só o nível de resistência nos animais selvagens e nos de criação, como também os sistemas agrícolas e naturais. (118)

Contudo, contrabalançando o impacto negativo (aumento do uso de antimicrobianos em meio hospitalar, a superlotação dos hospitais e a diminuição da capacidade para isolar doentes com organismos multirresistentes) com o impacto positivo que há num aumento do distanciamento social, a constante higienização das mãos, a utilização regular de máscaras e a consequente redução no uso de antimicrobianos na comunidade (97,120), ainda não se compreende bem se a pandemia de COVID-19 levará ao aumento das taxas de bactérias

resistentes aos antibióticos (26,120). Conjuntamente com isto, também o uso de antibióticos nem sempre resulta em taxas aumentadas de estirpes resistentes aos medicamentos. (26,121)

Em suma, mesmo nestes tempos difíceis os princípios da administração de antibióticos não devem ser negligenciados, sendo que o acesso à terapia antimicrobiana apropriada para indivíduos que desenvolvem sintomas de infecção bacteriana é fundamental. Não obstante, a necessidade desta terapêutica deve ser avaliada rapidamente e interrompida se não for necessária. Idealmente, se houver necessidade de antibióticos, o laboratório de microbiologia deve informar quais são os mais adequados com base no microrganismo detetado e no padrão de resistência. (118) Sendo importante desenvolver estratégias de prescrição e administração de antimicrobianos (122), continuar a monitorização das taxas de infecções bacterianas resistentes a antibióticos (26) e desenvolver estudos clínicos prospetivos, com foco na prescrição e administração da terapia antimicrobiana, quando possível (122).

Surge assim, nesta situação pandémica, a oportunidade para promover e envolver os profissionais de saúde e toda a comunidade no problema crescente que é a resistência aos agentes antimicrobianos e as suas consequências das doenças infecciosas na saúde humana. (97)

5.3.Outras Infecções Secundárias

Para além de infecções secundárias de origem bacteriana, também é importante fazer referência às de origem fúngica e viral, que tanto podem acontecer ao nível da comunidade como em ambiente hospitalar.

5.3.1. Infecções Fúngicas Secundárias

Infecções fúngicas, juntamente com as bacterianas, são uma complicação comum em pneumonias virais (21), incluindo outros coronavírus (123,124). Para além, das características clínicas semelhantes que os doentes COVID-19 apresentam comparativamente a outros vírus pulmonares (123), que podem ser sinónimo de estados fisiopatológicos mais suscetíveis a este tipo de infecções, também o recurso a certos dispositivos médicos (95,96) ou medicamentos (123,125) pode aumentar ainda mais esta suscetibilidade, bem como a mortalidade (21).

Dos vários estudos analisados no decurso deste trabalho, observou-se que uma quantidade não desprezível de doentes apresentou infecção fúngica, nomeadamente, por *Aspergillus* spp. (49,90,92,95,96) e *Candida* spp. (49,95,96), apesar de não ser tão frequente como as infecções bacterianas.

Logo nos primeiros estudos realizados em Wuhan, na China, Yang et al. (49), a partir da análise de secreções do trato respiratório, detetaram aproximadamente 4% de doentes com infeções micóticas, encontrando-se entre os microrganismos responsáveis *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* e *Candida albicans*, este último detetado numa urocultura de um doente.

Noutros estudos realizados na Europa (Itália, Espanha e Suíça), Ripa et al. (92), Garcia-Vidal et al. (95) e Søggaard et al. (95,96) também observaram infeções causadas por fungos filamentosos e leveduras, nomeadamente, cinco doentes com infeção causada por *C. albicans* (96), três apresentaram candidémia, um outro infeção do trato urinário devido à utilização de cateter urinário e um outro com infeção intra-abdominal complicada; outros quatro doentes tiveram pneumonia associada ao ventilador e traqueobronquite por *A. fumigatus* (95,96); e outros doze doentes aspergilose invasiva (92,96).

A complicação mais comum de origem fúngica aparenta ser a infeção por *Aspergillus* spp., a qual pode ter uma evolução sistémica afetando múltiplos órgãos. Esta condição está geralmente associada a imunossupressão, doença pulmonar prévia e/ou utilização continuada de ventilação mecânica. (95) O diagnóstico de aspergilose invasiva em doentes com COVID-19 sem outros fatores de risco subjacentes conhecidos (imunocomprometidos, com coinfeção viral por influenza no momento do diagnóstico de SARS-CoV-2 ou durante a recuperação, deterioração clínica apesar dos tratamentos (90,126)) pode ser desafiador porque as alterações radiológicas são geralmente inespecíficas (123), no entanto, o ensaio imunoenzimático para a deteção do antigénio galactomanano parece ser uma boa opção (90,92,123). Em caso de suspeita de aspergilose pulmonar invasiva, voriconazol, um antifúngico de amplo espectro, deve ser iniciado imediatamente. (90)

Para além das infeções por *Candida* spp. relacionadas com a nutrição parentérica e cateteres urinários, as candidémias também devem ser particularmente vigiadas em doentes a receber tratamento com tocilizumab, uma vez que este é um dos fármacos sugeridos como ativo contra a tempestade de citocinas descrita em doentes graves com COVID-19 e há evidências do seu envolvimento no aumento da suscetibilidade a infeções sistémicas por *Candida* spp. em doentes a receber este tratamento. (126,127) Ressalva-se ainda o facto de *Candida* spp. dever ser cuidadosamente considerada como patógeno respiratório, quando detetada (115). (96,128)

Para tratamento deste tipo de infeções secundárias têm sido utilizados alguns antimicóticos como Fluconazol, Caspofungina, Anidulafungina e Voriconazol. (96) Sendo

também importante ter atenção ao seu uso responsável, pois podem também levar ao desenvolvimento de resistências.

5.3.2. Infecções Virais Secundárias

De toda a literatura consultada para a realização desta monografia, não foi possível confirmar, a partir dos dados publicados, nenhum caso de infecção viral secundária à COVID-19, apesar de haver menção a casos de coinfeção viral (95,99). À data, não foi possível perceber se estes casos correspondem a uma complicação derivada da infecção por SARS-CoV-2 ou não.

5.4. Medidas de Controlo e Gestão de Infecções Secundárias

As infecções secundárias em pandemias e epidemias virais podem ter consequências irreversíveis, especialmente em grupos de alto risco, e estão sobretudo associadas a doentes graves que necessitam de cuidados de saúde, onde ficam muito mais expostos aos microrganismos oportunistas. Para além dos custos económicos, sociais e logísticos, esta possível complicação da COVID-19 está também associada a um aumento da morbimortalidade. O controlo e gestão deste tipo de eventos secundários assenta sobretudo na prevenção e proatividade, medidas fundamentais e críticas no combate às infecções.

De uma maneira geral as medidas-chave de controlo e gestão de infecções secundárias são (97):

- Higienização e técnicas assépticas;
- Gestão de doentes;
- Gestão de microrganismos multirresistentes.

À semelhança da prevenção da infecção por SARS-CoV-2, higienização e técnicas assépticas são uma medida efetiva e relativamente simples na cadeia de transmissão, funcionando como um método barreira. Engloba ações desde a higienização das mãos, a correta utilização e manuseamento de equipamentos de proteção individual (luvas, máscara, batas/aventais, toucas e sapatos descartáveis), meio ambiente corretamente higienizado e desinfetado, bem como, dispositivos médicos e realização de técnicas assépticas.

As mãos constituem o veículo rápido e eficaz na transmissão cruzada de microrganismos, por isso, a correta e regular higienização das mãos é uma medida extremamente importante, sendo a desinfecção preferencial a fricção com soluto antisséptico de

base alcoólica, ao invés da lavagem com água e sabão. (129) Nos profissionais de saúde, a higienização das mãos tem de ocorrer sempre antes e após o contacto direto com os doentes, antes de efetuar procedimentos limpos e asséuticos e após exposição a fluidos orgânicos e locais contaminados, incluindo, o próprio ambiente envolvente. (129) Deve ser realizado independentemente da utilização ou não de luvas, bem como após a remoção de EPIs. (129)

Os EPIs são também parte integrante do plano de prevenção, como agentes que reduzem o risco de transmissão de infeções, desde que usados e manuseados corretamente, limitando as transmissões entre doente-doente, profissional-doente e doente-ambiente. (129) A regra fundamental a ter em conta na sua utilização é serem de uso único. (129)

A qualidade do ambiente nos cuidados de saúde também é algo a que se tem de ter bastante atenção, para além de ter a temperatura e humidade controladas, também deve ser tendencialmente inanimado. Análises microbiológicas regulares em diferentes pontos considerados críticos devem ser mantidas. A limpeza, a desinfeção e a esterilização (quando adequado) de superfícies, infraestruturas, sistema de ventilação e equipamento médico (130), juntamente com a correta gestão de resíduos, roupas hospitalares, visitas e transporte de doentes, constituem um conjunto de práticas que ajudam a reduzir o risco de desenvolvimento de infeção nos doentes. (131,132) Encontrando-se, ainda, o controlo ambiental relacionado com o adequado cumprimento das medidas de realização de técnicas asséuticas e manuseamento de dispositivos médicos invasivos, promovendo-se não só a proteção do doente e dos profissionais de saúde, como também do ambiente.

Decisões responsáveis e conscientes devem ser tomadas quanto à utilização de meios invasivos, como cateteres venosos e urinários, intubação para ventilação mecânica e sondas de nutrição. A decisão deve ser individual, para cada doente, quanto ao início e descontinuação do seu uso, que deve ser o mais precocemente possível (93,98). Além de se proceder sempre com técnicas de acesso adequadas (asséuticas), devem ser realizadas avaliações diárias ao estado clínico do doente, incluindo a sua capacidade para respirar espontaneamente. (93,98)

Para além de todas estas medidas que devem ser adotadas rotineiramente em todas as instituições de prestações de cuidados de saúde e não só, também uma correta e atenta gestão clínica de doentes deve ser mantida, com avaliações regulares, constantes e abrangentes, incluindo testes microbiológicos, em especial em doentes em UCI.

Quando descoberto um caso com microrganismos resistentes, deve-se proceder ao isolamento desse doente, controlando as visitas, evitando-se outros contágios.

A COVID-19 é uma doença com grande envolvimento pulmonar e, por isso, muitos são os doentes que necessitam de recorrer a ventilação mecânica. Muito associado a este recurso terapêutico está o surgimento de pneumonias, uma complicação que pode agravar o estado de saúde ou, inclusive, levar ao falecimento dos doentes. De modo a reduzir a incidência desta complicação deve-se adotar um conjunto de procedimentos, nomeadamente: dar prioridade a intubação oral, em vez de nasal, especialmente em adolescentes e adultos; manter a cabeceira da cama elevada cerca de 30 a 45 graus; utilizar um sistema de sucção fechado; drenar e descartar periodicamente o condensado da tubagem; mudar o circuito de ventilação sempre que esteja danificado ou muito sujo; manter uma regular higienização oral dos doentes; trocar o permutador de calor e humidade a cada 5 a 7 dias ou sempre que necessário (dano ou sujidade). (98,133) É regra fundamental cada doente ter o seu circuito de ventilação, não devendo este ser partilhado. (98)

Manter uma atitude pró-ativa de cuidado e vigilância de resistências a antibióticos também deve ser tido em consideração quando falamos em controlo e gestão de infeções secundárias. Perante um doente com COVID-19, a rápida caracterização de uma infeção secundária é essencial, devendo-se seguir uma correta utilização de antibióticos na prática clínica através de protocolos claramente definidos na instituição ou outros aplicáveis. Antes da administração de antibioterapia empírica, deve-se recolher amostras para cultura (98) e realizar testes de sensibilidade antibacteriana, contemplando uma capacidade de diagnóstico de amplo espectro (130). A prescrição e uso de antimicrobianos deve ser o mais adequado possível à situação clínica, não se devendo prescrever antibióticos a doentes COVID-19, suspeitos ou confirmados, com baixa probabilidade de infeção bacteriana. (23,98) Uma vez iniciada a terapia antimicrobiana empírica, esta deve ser monitorizada diariamente (resultados microbiológicos e estado clínico do doente), a fim de avaliar a eventual necessidade de substituição e proceder à sua redução gradual. (98)

Mirzaei et al. (130) realça ainda a importância da busca de novo conhecimento sobre os mecanismos de interações de patógenos, bem como, os mecanismos moleculares subjacentes responsáveis pela infeção. Este conhecimento contribuirá para a descoberta de novas abordagens terapêuticas e de prevenção, aumentando, não só, a capacidade de controlo de infeções durante a atual pandemia como no futuro.

Em suma, deve-se adotar uma abordagem multidisciplinar, baseada em quatro estratégias paralelas: prevenção de infeções; prevenção de transmissão; diagnóstico e

terapêutica precisos e imediatos; e, uso cauteloso de antimicrobianos. Sobretudo em cuidados de saúde, as medidas têm de estar bem definidas e serem do conhecimento de todos os intervenientes, desde os profissionais de saúde, aos auxiliares técnicos, sendo todas elas muito importantes para a contenção de infeções e prevenção da transmissão.

6. Conclusão

Esta monografia teve como objetivo compreender de que forma a COVID-19 predispõe os doentes para o desenvolvimento de infeções secundárias e como estas influenciam o prognóstico e a evolução clínica dos doentes COVID-19, incluindo uma análise da frequência, dos principais microrganismos responsáveis, dos mecanismos predisponentes e de medidas de controlo e gestão que devem ser adotadas de modo a evitar esta complicação. Para tal, baseou-se numa revisão aprofundada de um conjunto de literatura disponível.

Além do dano direto sobre o epitélio pulmonar, que a infeção por SARS-CoV-2 pode provocar, também apresenta uma grande influência sobre o sistema imunitário do doente. Indução viral de imunossupressão, com ou sem utilização de fármacos imunossupressores, mostrou aumentar a suscetibilidade ao aparecimento de complicações, nomeadamente, de infeções secundárias.

Da revisão crítica e analítica da literatura, com particular enfoque nas infeções bacterianas, verificou-se que as taxas de infeções secundárias podem variar entre 4,3 – 15% entre os doentes hospitalizados. Apesar de alguns autores e a própria OMS classificarem estas infeções de baixo risco, a verdade é que estão frequentemente associadas a um pior prognóstico, maior letalidade e mortalidade. Os estudos indicam que deve dar-se especial atenção e cuidado aos doentes que apresentem pneumonia intersticial (estadio 2 da COVID-19), linfopenia demarcada (imunossupressão), quando se utilize meios invasivos de tratamento e suporte e/ou sempre que nos encontremos num pico pandémico ou numa fase em que muitos casos positivos necessitem de recorrer aos cuidados de saúde, sendo todos estes fatores determinados como preditivos para o desenvolvimento de complicações infecciosas secundárias.

A maior parte das infeções secundárias analisadas estão associadas ao trato respiratório, sendo predominantemente de origem bacteriana, envolvendo maioritariamente as espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Infeções secundárias de origem fúngica foram também descritas, tendo como agentes principais *Aspergillus* spp. e *Candida* spp.. Microrganismos resistentes também foram relatados em alguns estudos. Estes apresentam um desafio na terapêutica e aumentam o risco de morte, podendo muitos deles serem evitados através de uma correta utilização de antibióticos.

Verificou-se um elevado recurso à antibioterapia em doentes com COVID-19, muitas vezes utilizada em profilaxia, mas no geral, segundo alguns autores, com resultados

terapêuticos positivos, ainda que em muitos casos considerada desnecessária por outros autores. Cefalosporinas, carbapenemos, macrólidos e quinolonas têm sido os tipos de antibióticos mais utilizados. Quando comparada a utilização “excessiva” de antibióticos devida à pandemia por COVID-19 *versus* novos hábitos positivos ao nível de infeções comuns na comunidade (aumento do distanciamento social, constante higienização das mãos, utilização regular de máscaras), constatou-se que ainda não é perceptível qual o verdadeiro impacto que esta pandemia poderá ter ao nível do aparecimento de novas resistências nos microrganismos. Seguramente, muitos mais estudos terão de ser feitos para avaliar esta questão.

De modo a evitar quer as infeções secundárias em doentes com COVID-19, quer o aparecimento de microrganismos resistentes, deve-se adotar uma abordagem multidisciplinar interligando a prevenção, o diagnóstico e a terapêutica, sobretudo em unidades de cuidados de saúde avançados. Numa situação pandémica como a que vivemos, com picos de contágios e consequentes sobrelotações de hospitais, é normal que muitos dos habituais procedimentos preventivos fiquem comprometidos. Contudo, higienização das mãos, correta utilização e manuseamento de equipamentos de proteção individual, meio ambiente e dispositivos médicos corretamente higienizados e desinfetados, realização de técnicas assépticas, isolamento de doentes e controlo de visitas foram alguns dos pontos-chave identificados no processo de prevenção tanto da infeção como da transmissão. Juntamente a estes, conclui-se ainda que devem ser realizadas monitorizações diárias e regulares aos doentes internados com meios de diagnóstico adequados. A necessidade de terapêutica antimicrobiana deve ser cuidadosamente considerada caso a caso e deve estar em constante análise/atualização nas instituições de saúde, nunca deixando de se promover o melhor cuidado ao doente.

Esta revisão apresenta algumas limitações. Até à data a que foi feita a pesquisa, as infeções secundárias em doentes com COVID-19 foram inadequadamente investigadas e relatadas, a maioria sem patógenos detalhados, encontrando-se a informação disponível limitada e muito baseada na semelhança com outros vírus. Todos os estudos consultados são referentes a países estrangeiros, estando os resultados obtidos dependentes do tipo de amostras recolhidas, testes e culturas efetuadas, e do tipo de microrganismos e resistências predominantes nas diferentes localizações, não se podendo tirar conclusões diretas relativas ao que acontece em Portugal.

Duas questões importantes que ficaram por responder: 1) os períodos de internamento mais longos devem-se a infeções secundárias ou as infeções secundárias é que são consequência

de uma hospitalização prolongada; 2) as infecções secundárias relatadas são diretamente atribuíveis ao SARS-CoV-2 ou uma consequência da situação pandémica que vivemos (difícil gestão de grande número de doentes e sistemas de saúde sobrecarregados).

Apesar das limitações identificadas, e de outras que podem ser apontadas, considera-se que a revisão efetuada permitiu não só resumir os conhecimentos sobre a COVID-19 e da sua associação com o desenvolvimento de infecções secundárias, como também de que forma estas últimas têm influência na morbimortalidade que observamos em doentes graves e críticos. Conclui-se que a infecção secundária em doentes com COVID-19 não deve ser desvalorizada e deverá ser esclarecida. São necessários mais estudos clínicos, não tanto focados na infecção viral, mas em todos os outros patógenos que possam advir dessa infecção primária, incluindo as infecções que possam ocorrer ao nível da comunidade. É necessário obter mais informações sobre os fatores de risco e os potenciais efeitos das infecções secundárias na COVID-19 e no aumento de resistências a fármacos, tendo em vista mais e melhores recomendações baseadas em evidências.

7. Perspetivas Futuras

Coronavírus pulmonares vão constituir um desafio social e clínico por muitos anos. Epidemias e pandemias por patógenos emergentes serão inevitáveis numa sociedade global, em que todas as pessoas e bens estão interconectados.

Além disso, segundo Manohar et al. (89), infecções secundárias permanecerão inevitáveis devido à natureza dos patógenos nosocomiais e oportunistas em combinação com o contínuo aumento de resistências aos medicamentos. Por isso, infecções secundárias representaram sempre um desafio adicional na gestão de doentes em condições pandémicas, por si só difícil. Compete ao ser humano preparar-se e adaptar-se a essa nova realidade.

No futuro, será fundamental investir na investigação clínica, epidemiológica e microbiológica, tendo como finalidade o aumento do conhecimento dos mecanismos patológicos subjacentes às características clínicas do patógeno e da doença por ele provocada, de modo a promover o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento, evitando assim o aparecimento de microrganismos multirresistentes e muitos desfechos fatais.

Relativamente ao SARS-CoV-2, maioria dos protocolos e *guidelines* disponíveis até ao momento deste trabalho são direcionados à prevenção da transmissão e infeção cruzada por SARS-CoV-2, omitindo a prevenção de infeção secundária bacteriana ou fúngica. Esta situação configura uma lacuna significativa no conhecimento atual, a qual deve ser o mais possível colmatada através da aquisição e análise de novos dados de estudos epidemiológicos e da prática clínica.

8. Bibliografia

1. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):313–24.
2. Instituto de Higiene e Medicina Tropical - Universidade Nova de Lisboa. Dossier: Origem e dispersão pandémica do coronavírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19 (atualizado) [Internet]. 2020 [citado 24 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.ihmt.unl.pt/origem-e-dispersao-pandemica-do-coronavirus-sars-cov-2-causador-da-covid-19/>
3. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. Duan G. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J.* 2020;4(5):955–67.
5. World Health Organization. Cronograma: resposta COVID-19 da OMS [Internet]. World Health Organization. [citado 24 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
6. Worldometer. Countries where COVID-19 has spread [Internet]. Última atualização: 17 de março de 2021, 20:40 GMT. [citado 17 de Março de 2021]. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/countries-where-coronavirus-has-spread/>
7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
8. Ma J, Qi X, Chen H, Li X, Zhang Z, Wang H, et al. Coronavirus Disease 2019 Patients in Earlier Stages Exhaled Millions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Per Hour. *Clin Infect Dis.* 2020;(Table 1):14–6.
9. Hoffmann M, Kleine-weber H, Schroeder S, Mu MA, Drosten C, Po S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.
10. Sanyal S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts - What we

- know so far. *Emerg Top Life Sci.* 2020;4(4):383–90.
11. Ahlawat S, Sharma KK, Asha. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res.* 2020;286:198103.
 12. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372.
 13. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92.
 14. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(7).
 15. 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 [Internet].* 2020;395(10229):1054–62. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 16. Boechat JL, Chora I. Imunologia da Doença por Coronavírus-19 (COVID-19): Uma Perspetiva Para o Clínico, nos Primeiros 4 Meses da Emergência do SARS-CoV-2. *Med internã.* 2020;27:87–96.
 17. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet [Internet].* 2020;395(10235):1517–20. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
 18. MedlinePlus. Secondary infections [Internet]. National Library of Medicine of National Institutes of Health (NIH). Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/002300.htm>
 19. Morgan DJ, Casulli J, Chew C, Connolly E, Lui S, Brand OJ, et al. Innate Immune Cell Suppression and the Link With Secondary Lung Bacterial Pneumonia. *Front Immunol.* 2018;9(2943):1–18.
 20. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;80(6):639–345.

21. Zhou P, Liu Z, Chen Y, Xiao Y, Huang X, Fan XG. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(9):1124–5.
22. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU. *Crit Care Med.* 2021; Publish Ah:219–34.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Antibiotics for pneumonia in adults in hospital (NG173). NICE Guidel [NG173] [Internet]. 2020;(May):1–17. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
24. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1380–8.
25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
26. Vaillancourt M, Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *MBio.* 2020;11(4):1–3.
27. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(4):433–40.
28. Cyranoski D. Os pangolins espalharam o coronavírus da China para as pessoas? [Internet]. *Nature.* 2020 [citado 15 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00364-2#ref-CR1>
29. Rico C. Confirmado primeiro caso de coronavírus em Portugal. Segundo caso aguarda contra-análise. TSF Rádio Notícias [Internet]. 2 de Março de 2020; Disponível em: <https://www.tsf.pt/portugal/sociedade/confirmados-dois-primeiros-casos-de-contagio-pelo-novo-coronavirus-em-portugal-11876592.html>
30. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. 2021.
31. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update March 2021 (Erratum 18 March 2021). *World Heal Organ.* 2021;(march):1–3.

32. Direção Geral de Saúde. Relatório de Situação N° 380 - 17/03/2021 [Internet]. Direção Geral de Saúde. 2021. p. 1–3. Disponível em: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/03/380_DGS_boletim_20210317.pdf
33. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382(8):692–4.
34. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect* [Internet]. 2020;22(2):69–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.004>
35. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(January):729–34.
36. Halaji M, Farahani A, Ranjbar R, Heiat M, Dehkordi FS. Emerging coronaviruses: First SARS, second MERS and third SARS-COV-2. epidemiological updates of COVID-19. *Infez Med*. 2020;28:6–17.
37. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):833–40.
38. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1843–4.
39. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1175–7.
40. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368.
41. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7.
42. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters [Internet]. [citado 14 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>

43. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The covid-19 pandemic: A global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549–57.
44. Gouvea dos Santos W. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110493.
45. Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(26):14857–14863.
46. World Health Organization. Diretrizes Internacionais para a Certificação e Classificação (Codificação) da Covid-19 como Causa de Morte - Baseadas na CID. 2020;
47. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Manual clínico COVID-19. 2020; Disponível em: https://defi.chporto.pt/documentos/COVID-19_Manual_Clinico_CHUP.pdf
48. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
49. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):475–81. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
50. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(5):454–70.
51. Girija ASS, Shankar EM, Larsson M. Could SARS-CoV-2-Induced Hyperinflammation Magnify the Severity of Coronavirus Disease (CoViD-19) Leading to Acute Respiratory Distress Syndrome? *Front Immunol*. 2020;11(May):1–5.
52. Grant OC, Montgomery D, Ito K, Woods RJ. Analysis of the SARS-CoV-2 spike protein glycan shield: implications for immune recognition (Versão 2). *bioRxiv*. 2020;1–18.
53. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, Geurtsvankessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1478–88.

54. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):363–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
55. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–34.
56. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020;181(5):1036-1045.e9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
57. Kowalik MM, Trzonkowski P, Łasińska-Kowara M, Mital A, Smiatacz T, Jaguszewski M. COVID-19 — Toward a comprehensive understanding of the disease. *Cardiol J*. 2020;27(2):99–114.
58. Wong SH, Lui RNS, Sung JJY. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744–8.
59. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930–6.
60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
61. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020;76(April):14–20. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
62. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505–53.
63. Yuan L, Li Y, Li G, Song Y, Gong X. Ang(1-7) treatment attenuates β -cell dysfunction by improving pancreatic microcirculation in a rat model of Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(11):931–7.
64. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J*. 2010;74(3):405–10.

65. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):420–2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
66. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–40.
67. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
68. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: A potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci*. 2020;134(5):543–5.
69. Peiró C, Moncada S. Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARS-CoV-2 Infection? *Circulation*. 2020;141(21):1665–6.
70. Yao Z, Zheng Z, Wu K, Zheng J. Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):7639–51.
71. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490–6.
72. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1582–9.
73. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(3):1–6.
74. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11(1061):1–6.
75. Prokunina-Olsson L, Alphonse N, Dickenson RE, Durbin JE, Glenn JS, Hartmann R, et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med*. 2020;217(5):5–8.

76. Francois B, Jeannet R, Daix T, Walton AH, Shotwell MS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI insight*. 2018;3(5).
77. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020;31(7):961–4.
78. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970–5.
79. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: An observational cohort study. *medRxiv*. 2020;
80. Muskardin TLW. Intravenous Anakinra for Macrophage Activation Syndrome May Hold Lessons for Treatment of Cytokine Storm in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):283–5.
81. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276–82.
82. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med [Internet]*. 2016;44(2):275–81. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201602000-00005>
83. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, De Jesus AA, Tariq Z, Picarsic J, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*. 2018;131(13):1442–55.
84. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(10):1789–90.
85. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019;134(21):1783–6.
86. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, et al. Trials

- of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407–9.
87. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R, Lucia O De, Cincinelli G. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102523.
 88. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):e30–1. Disponible em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
 89. Manohar P, Loh B, Nachimuthu R, Hua X. Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front Med*. 2020;7(420).
 90. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19: Posted april 27, 2020. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(5):1–5.
 91. Sluijs KF van der, Poll T van der, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: Bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. *Crit Care*. 2010;14(219).
 92. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451–7.
 93. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013;19(6):501–9. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12195>
 94. ECDC. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe 2008-2012. [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. 1–84 p. Disponible em: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/incidence-and-attributable-mortality-healthcare-associated-infections-intensive>
 95. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*.

- 2021;27(1):83–8.
96. Sjøgaard KK, Baettig V, Osthoff M, Marsch S, Leuzinger K, Schweitzer M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care*. 2021;9(1):1–10.
 97. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:9–11.
 98. World Health Organization. Clinical management COVID-19: Living guidance. 2021. 23–45 p.
 99. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chan Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127.
 100. Manohar P, Loh B, Athira S, Nachimuthu R, Hua X, Welburn SC, et al. Secondary Bacterial Infections During Pulmonary Viral Disease: Phage Therapeutics as Alternatives to Antibiotics? *Front Microbiol*. 2020;11(1434):1–11.
 101. Manna S, Baindara P, Mandal SM. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1397–404.
 102. Hendaus MA, Jomha FA. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2020; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1772110>
 103. Bakaletz LO. Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*. 2017;35:30–5.
 104. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):252–62.
 105. Avadhanula V, Rodriguez CA, DeVincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC, et al. Respiratory Viruses Augment the Adhesion of Bacterial Pathogens to Respiratory Epithelium in a Viral Species- and Cell Type-Dependent Manner. *J Virol*. 2006;80(4):1629–36.
 106. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J*. 1996;9:1523–30.

107. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat Med.* 2020;26:842–4.
108. Sun K, Metzger DW. Influenza Infection Suppresses NADPH Oxidase–Dependent Phagocytic Bacterial Clearance and Enhances Susceptibility to Secondary Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection . *J Immunol.* 2014;192(7):3301–7.
109. Peteranderl C, Herold S. The impact of the interferon/TNF-related apoptosis-inducing ligand signaling axis on disease progression in respiratory viral infection and beyond. *Front Immunol.* 2017;8(313).
110. Davidson S, Maini MK, Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. *J Interf Cytokine Res.* 2015;35(4):252–64.
111. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124:783–801.
112. Dudoignon E, Caméléna F, Deniau B, Habay A, Coutrot M, Ressaire Q, et al. Bacterial Pneumonia in COVID-19 Critically Ill Patients: A Case Series. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):905–6.
113. Sieswerda E, Boer MGJ De, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers E, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 e an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:61–6.
114. Cunha C, Cunha B. *Antibiotic Essentials.* 15.^a ed. 2017. 74–75 p.
115. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
116. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2020;56(1):105949. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/pdf/main.pdf>
117. Willyard C. Drug-resistant bacteria ranked. *Nature.* 2017;543:15.
118. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR : the

- deadly trio in COVID -19? . *EMBO Mol Med.* 2020;12(7):10–3.
119. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen HC, Fram D, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw open.* 2020;3(4):e202899.
 120. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1681–4.
 121. Lai CC, Chu CC, Cheng A, Huang YT, Hsueh PR. Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health-care-associated infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010. *J Microbiol Immunol Infect [Internet].* 2015;48(4):431–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2013.10.008>
 122. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459–68.
 123. Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, Abdolrasouli A, Denning DW, Johnson E, et al. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J [Internet].* 2020;56(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02554-2020>
 124. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol.* 2005;18(1):1–10.
 125. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal Aspergillosis in a Patient with SARS Who Was Treated with Corticosteroids. *N Engl J Med.* 2003;349(5):507–8.
 126. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Ridolfo AL. Bacterial and fungal infections among patients With SARS-COV-2 pneumonia. *Infez Med.* 2020;28:29–36.
 127. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Pagani C, Morena V, et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7).
 128. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a

- narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):888–906.
129. NHS England and NHS Improvement. Standard infection control precautions: national hand hygiene and personal protective equipment policy. NHS Engl NHS Improv [Internet]. 2019; Disponível em:
https://improvement.nhs.uk/documents/4957/National_policy_on_hand_hygiene_and_PPE_2.pdf
 130. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi H ali abraham, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2097–111.
 131. Sehulster L, Chinn RYW, Arduino M, Carpenter J, Donlan R, Ashford D, et al. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. CDC [Internet]. 2003;(Julho):1–241. Disponível em:
http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/eic_in_hcf_03.pdf
 132. Rutala WA, Weber DJ, Weinstein RA, Pearson ML, Chinn RYW, DeMaria A, et al. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008 (Update May 2019). CDC [Internet]. 2019;1–163. Disponível em:
http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/10_0MiscAgents.html
 133. Póvoa HCC, Chianca GC, Iorio NLPP. COVID-19: An Alert to Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Ther.* 2020;9(3):417–20.