



**FAPAC - FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS PORTO LTDA
CURSO DE MEDICINA**

LUCAS MONTEIRO DA ROCHA

**CARACTERÍSTICAS DE UMA COINFECÇÃO BACTERIANA POR BACTÉRIAS
DO GÊNERO *STAPHYLOCOCCUS* EM PACIENTES COM COVID-19**

**PORTO NACIONAL-TO
2020**

LUCAS MONTEIRO DA ROCHA

**CARACTERÍSTICAS DE UMA COINFECÇÃO BACTERIANA POR BACTÉRIAS
DO GÊNERO *STAPHYLOCOCCUS* EM PACIENTES COM COVID-19**

Artigo científico submetido ao Curso de Medicina da FAPAC- Faculdade Presidente Antônio Carlos ITPAC Porto Nacional, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientador (a): Profa. Dra. Eliane Patrícia Lino Pereira Franchi
Doutora em Doenças Tropicais

**PORTO NACIONAL-TO
2020**

LUCAS MONTEIRO DA ROCA

**CARACTERÍSTICAS DE UMA COINFECÇÃO BACTERIANA POR BACTÉRIAS
DO GÊNERO *STAPHYLOCOCCUS* EM PACIENTES COM COVID-19**

Artigo científico apresentado e defendido em ____/____/____ e aprovado perante
a banca examinadora constituída pelos professores:

Profa. Dra. Eliane Patrícia Lino Pereira Franchi
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professor: (Inserir o nome do Examinador 01)
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professor: (Inserir o nome do Examinador 02)
Instituto Presidente Antônio Carlos

**PORTO NACIONAL-TO
2020**



CARACTERÍSTICAS DE UMA COINFEÇÃO BACTERIANA POR BACTÉRIAS DO GÊNERO *STAPHYLOCOCCUS* EM PACIENTES COM COVID-19

CHARACTERISTICS OF BACTERIAL COINFECTION BY *STAPHYLOCOCCUS* BACTERIA IN PATIENS WITH COVID-19

Lucas Monteiro da Rocha ¹
Eliane Patricia Lino Pereira Franchi, Dra. ²

¹ Acadêmica do Curso de Medicina – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

² Doutora em Doenças Tropicais, Professora da Universidade Federal do Tocantins- UFT e do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos – ITPAC, Porto Nacional-TO.

RESUMO: Introdução: A pandemia de SARS-CoV-2 tem proporções planetárias e a doença varia de assintomática a sintomas leves de infecção do trato respiratório superior e pneumonia grave com insuficiência respiratória, falência múltipla dos órgãos causada por hiperinflação e síndrome de tempestade de citocinas e morte. A coinfeção por por bactérias do gênero *Staphylococcus* sp, principalmente pela espécie *Staphylococcus aureus*, associa-se sintomas respiratórios graves como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, SRAG, choque e disfunções orgânicas. **Objetivo:** realizar uma revisão integrativa sobre a coinfeção por bactérias do gênero *Staphylococcus* em pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura buscando-se artigos publicados no período de dezembro de 2019 a outubro de 2020, nas bases de dados eletrônicos Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e U.S. National Library of Medicine (PubMed), apenas na língua inglesa e disponíveis na íntegra. **Resultados e Discussão:** A coinfeção por bactérias do gênero *Staphylococcus*, principalmente pela espécie *Staphylococcus aureus*, em pacientes acometidos pela infecção pelo coronavírus, relaciona-se ao agravamento dos casos, como sintomas respiratórios graves com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, SRAG, choque e disfunções orgânicas, resultando em maior letalidade. **Considerações Finais:** Coinfeção microbiana por *Staphylococcus aureus* em

pacientes com COVID-19 tem importância clínica e pode ter um impacto potencial em seu manejo clínico, progressão da doença e resultados.

Palavras-chave: COVID-19. *Staphylococcus*. Coinfecção. revisão integrativa.

ABSTRACT: Introduction: The SARS-CoV-2 pandemic has planetary proportions and the disease ranges from asymptomatic tract infections and severe pneumonia with respiratory failure, multiple organ failure caused by hyperinflation and cytokine storm syndrome and death. In golden Staphylococcal coinfection, it is related to severe respiratory symptoms with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, SARS, shock and organ dysfunctions. **Objective:** Our objective is to conduct an integrative review of cases of coinfection by *Staphylococcus* bacteria in patients with COVID-19. **Methodology:** Integrative research carried out for the period from December 2019 to October 2020, in electronic databases Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and US National Library of Medicine (PubMed), without restriction of languages or localization and available online in full. **Results and Discussion:** The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) became pandemic in 2020 and microbial co-infection is an important and not negligible factor. In coinfection with *Staphylococcus aureus*, it is related to severe respiratory symptoms with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, SARS, shock and organ dysfunctions. **Final Consideration:** Microbial coinfection by *Staphylococcus aureus* in patients with COVID-19 is of clinical importance and may have a potential impact on its clinical management, disease progression and results.

Keywords: COVID-19. *Staphylococcus*. Coinfection. integrative review.

INTRODUÇÃO

Estudos realizados a partir de dezembro de 2019 evidenciam que a pandemia COVID-19 teve seu epicentro em Wuhan, província de Hubei, na China, onde vários pacientes com pneumonia viral foram encontrados epidemiologicamente associados ao mercado de frutos do mar de Huanan, embora tenha evidência que pelo menos um dos infectados nunca tenha visitado o mercado, sugerindo infecção por fonte desconhecida (LU *et al*, 2020).

Relatado pela primeira vez em 1º de dezembro de 2019 como "pneumonia por motivo desconhecido", o patógeno de COVID-19 foi posteriormente identificado pelo Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) a partir de uma amostra de esfregaço da garganta de um paciente e em 11 de fevereiro de 2020 foi

denominado síndrome respiratória aguda coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pela Organização Mundial da Saúde (OMS(a), 2020; CHEN *et al*, 2020; WANG *et al*, 2020).

Em 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde – OMS declarou que o surto do novo coronavírus era uma Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional e em 11/03/2020 a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia. Hoje a Organização Mundial de Saúde - OMS (2020) registra mais de 34 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, com um número de mortos que ultrapassa 1 milhão de vítimas.

Dos vírus da família *Coronaviridae* descobertos na década de 1930 em aves domésticas, apenas sete causam doença nos humanos e destes três causam infecção respiratórias mais graves, por vezes fatais e causaram grandes surtos de pneumonia fatal no século 21: O Sars-CoV identificado em 2002 como agente etiológico de uma epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS), com mortes em 37 países durante 2002/03 (HUANG *et al*, 2020) e uma taxa de mortalidade de 11% (ASSIRI *et al*, 2013); MERs-CoV identificado em 2012 como agente etiológico da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) com taxa de mortalidade de 37% (HUANG *et al*, 2020); e o Sars-CoV-2 identificado como agente etiológico da doença causada pelo coronavírus 2019 (TESINI, 2020) com taxa de mortalidade de 3,2% (GUAN *et al*, 2020) e 4,3 % para idosos (WANG *et al*, 2020).

O coronavírus respiratório agudo grave 2 (SARS-CoV-2) é um beta coronavírus (LU *et al*, 2020) de RNA com envelope que infectam mamíferos e humanos e está relacionado filogeneticamente ao SARS-CoV-1. As infecções causadas por coronavírus humanos (hCoVs) (ZHU, *et al*, 2020) estão principalmente relacionados aos sistemas respiratórios, entérico e nervoso (SING, 2020).

Entre os coronavírus patogênicos para humanos, a maioria está associada a sintomas clínicos leves (TESTINI, 2020, AHLAWAT & SHARMA, 2020) e apresenta características clínicas que imitam as da SARS-CoV, sintomas sistêmicos como mal-estar generalizado e anorexia precedem os sintomas respiratórios da tosse seca (AZEKAWA *et al*, 2020).

Os *Staphylococcus* são cocos Gram e catalase-positivos (SANTOS *et al*, 2007), responsáveis pelas infecções piogênicas de pele e tecidos moles, podendo evoluir com disseminação hematogênica (SOUZA *et al*, 2020). Seu gênero é composto de 37 espécies, sendo que 17 podem ser isoladas de amostras biológicas humanas (BRASIL, 2020). Destes o *Staphylococcus aureus*, bactéria gram-positiva, é

considerado um patógeno humano oportunista e frequentemente está associado a infecções adquiridas na comunidade e no ambiente hospitalar (SANTOS *et al*, 2007). Possui enorme capacidade de adaptação e resistência o que lhe confere importância no quadro das infecções hospitalares.

Diante disso, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa sobre a coinfeção por bactérias do gênero *Staphylococcus* em pacientes com COVID-19. As revisões integrativas têm se mostrado como recurso de grande importância, isto porque esses estudos ajudam a sintetizar a evidência disponível na literatura, agregam essas evidências para guiar a prática clínica, além de apontarem inclusive problemas/questões que necessitam de novos estudos.

METODOLOGIA

A estratégia de busca utilizada neste estudo foi a revisão integrativa da literatura, entendida como um estudo secundário, cujo objetivo é reunir e sistematizar conhecimentos e elaborar conclusões baseadas em evidências científicas e aplicar seus resultados na prática clínica. Para seu desenvolvimento a opção foi implementar os pressupostos metodológicos propostos por Souza, Silva e Carvalho (2010) compostos por 6 fases: elaboração de pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos dados, discussão dos resultados e apresentação da revisão.

Como questão norteadora do estudo, definiu-se: Quais as características de uma coinfeção por bactérias do gênero *Staphylococcus* em pacientes com COVID - 19? Como descritores, definiu-se: ((“Coronavirus infection/” OR “SARS coronavirus/” or “severe acute respiratory syndrome/”) or (coronavirus or COVID* or SARS*)) AND ((“mixed infection/” or “bacterial pneumonia/” or “bacteremia/” or “secondary infection/” or “bacterial infection/” or “superinfection/” or “ventilator associated pneumonia/”) or (“coinfection or co-infection or (secondary infection) or (concomitante infection) or (mixed infection))).

Após a definição da pergunta norteadora foi dada continuidade às seguintes etapas: definição da base de dados, critérios de exclusão inclusão, coleta de dados organizados e sintetizados; avaliação dos títulos dos artigos selecionados, análise do conteúdo dos resumos e avaliação criteriosa dos artigos na íntegra.

A seleção foi realizada na primeira semana de outubro de 2020, nas seguintes bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e U.S. National Library of Medicine (PubMed). Os critérios de inclusão estipulados foram: estudos publicados no período de dezembro de 2019 a outubro de 2020, artigos na língua inglesa e disponíveis *online* na íntegra. Excluíram-se notícias, editoriais, comentários e cartas de apresentação.

Quanto aos aspectos éticos, todas as informações extraídas dos artigos pertencem ao domínio público, e foram respeitadas as ideias, os conceitos e as definições dos autores incluídos na revisão.

RESULTADOS

As buscas resultaram em 92 publicações. Após leitura do título, 49 foram selecionadas para leitura exploratória dos resumos. Depois de análise criteriosa, restaram 24 artigos que compuseram a amostra final desta revisão, abrangendo 10 países, conforme tabela 1.

Tabela 1: Artigos selecionados por autor e países onde os estudos foram realizados.

PAÍS	Nº DE ARTIGOS	AUTORES
Brasil	1	Souza <i>et al</i> (2020)
		Chen <i>et al</i> (2020)
		Manohur <i>et al</i> (2020)
		Zhou <i>et al</i> (2020)
		Lian <i>et al</i> (2020)
China	10	Li <i>et al</i> (2020)
		Lv <i>et al</i> (2020)
		Ma <i>et al</i> (2020)
		Zang <i>et al</i> (2020)
		Zhhu <i>et al</i> (2020)
		Wang <i>et al</i> (2020)
Espanha	2	Barrasa <i>et al</i> (2020)
		Garcia-Vidal <i>et al</i> (2020)
E.U.A.	2	Kim <i>et al</i> (2020)
		Richardson <i>et al</i> (2020)
França	2	Cantou <i>et al</i> (2020)
		Duployez <i>et al</i> (2020)
Itália	1	Fattorini <i>et al</i> (2020)

Irã	2	Mirzaei <i>et al</i> (2020) Sharifipour <i>et al</i> (2020)
Reino Unido	2	Hughes <i>et al</i> (2020) Lansbury <i>et al</i> (2020)
Suiça	1	Huttner <i>et al</i> (2020)
Taiwan	1	Lai <i>et al</i> (2020)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em nosso estudo o *Staphylococcus aureus*, patógeno coinfectante específico, foi identificado em 16 estudos: Barrasa *et al*, (2020); Fattotini *et al*, (2020); Hughes *et al*, (2020); Hutter *et al*, (2020); Lansbury *et al*, (2020); Lai *et al*, (2020); Li *et al*, (2020); Souza *et al*, (2020); Zhu *et al*, (2020); Duployez *et al* (2020); Cantou *et al* (2020); Garcia-Vidal *et al* (2020); Sharifipour *et al* (2020); Manohar *et al* (2020); Lv *et al* (2020); Mirzaei *et al* (2020).

DISCUSSÃO

A INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

Em conformidade com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus os coronavírus são membros da subfamília *Coronavirinae* da família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales*. Com base em suas relações filogenéticas e estruturas genômicas esta subfamília tem quatro gêneros – *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. Os alfacoronavírus e betacoronavírus infectam apenas mamíferos, geralmente causam doenças respiratórias em humanos e gastroenterite em animais. Os dois vírus altamente patogênicos, SARS-CoV e MERS-CoV, causam síndrome respiratória grave em humanos, e os outros quatro coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HKU1) induzem apenas doenças respiratórias superiores leves.

Com base nos bancos de dados de sequências atuais, todos os coronavírus humanos têm origens animais: SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 e HCoV-229 e são considerados originados em morcegos; HCoV-OC43 e HKU1 provavelmente se originaram de roedores (CUI, LI, SHI, 2018).

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), um novo β -coronavírus, é o principal agente patogênico da pneumonia de rápida disseminação

chamada doença coronavírus 2019 (CHEN *et al*, 2020). Wuang *et al*, (2020) estimam que, em média, cada paciente infectado está transmitindo infecção para 2,2 pessoas.

O primeiro evento após a inalação de coronavírus SARS é a invasão de células epiteliais e pneumócitos tipo II através da ligação da proteína spike SARS aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 – ACE2, facilitando assim a entrada do vírus na célula alvo (NETEA *et al*, 2020).

A entrada viral e a infecção celular desencadeiam a resposta imune do hospedeiro, e uma cascata inflamatória é iniciada pelas células imunes inatas. O receptor e os mecanismos de sinalização realmente responsáveis pela indução de mediadores inflamatórios, como citocinas ou quimiocinas, pelo SARS-CoV-2 ainda não foram identificados (NETEA *et al*, 2020).

Diferentes cepas de SARS-CoV isoladas de vários hospedeiros variam em suas afinidades de ligação para ACE2 humano e, conseqüentemente, em sua infectividade de células humanas. A cepa epidêmica hTor02 foi isolada de humanos durante a fase final do surto em 2002-2003. Possui alta afinidade para o ACE2 humano e alta infectividade em células humanas e, conseqüentemente, foi transmitido de forma eficiente entre humanos (CUI, LI, SHI, 2018).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, de pessoa para pessoa através de contato próximo (0-2m) por meio de secreções respiratórias (gotículas) quando o indivíduo infectado espirra ou tosse (MELO *et al*, 2020), semelhante à propagação da gripe (NETEA, *et al*, 2020) e pode ser transmitido via fecal oral, fômites e superfícies contaminadas (SOUZA *et al*, 2020). O número de reprodução básico estimado (R_0) e o intervalo de série são 2,2 e 5-6 dias, respectivamente, um tempo de duplicação do número de indivíduos infectados a cada 3 dias (NETEA, *et al*, 2020).

Para Ahlawat *et al*, (2020) o SARS-CoV-2 provavelmente ainda não foi contido por apresentar altas taxas de transmissão assintomática sendo que, apresenta a menor taxa de mortalidade (~4%) em comparação com outras zoonoses como Ebola, SARS e MARS com taxas de mortalidade variando de 15 a 90%, já contidas.

A transmissão e infecção relacionada ao ambiente hospitalar foi observada por Wang *et al*, (2020) em 138 pacientes hospitalizados. Deste grupo 40 pacientes eram profissionais de saúde. Dos profissionais de saúde infectados, 31 (77,5%) trabalhavam em enfermarias gerais, 7 (17,5%) em pronto-socorro e 2 (5%) em UTI.

Melo *et al*, (2020) em revisão integrativa pode observar que não há na literatura atual evidências clínicas que sustentem a transmissão vertical do vírus SARS –CoV-2 no período neonatal através da amamentação.

O espectro clínico do SARS-CoV-2 varia de doença assintomática a sintomas leves de infecção do trato respiratório superior (febre, dor de garganta, tosse e fadiga) e pneumonia grave com insuficiência respiratória (NETEA *et al*, 2020), falência múltipla dos órgãos causada por hiperinflação e síndrome de tempestade de citocinas e morte (AHLAWAT *et al*, 2020). Na coinfeção por *Staphilococcus áureos* está relacionado a sintomas respiratórios graves com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, SRAG, choque e disfunções orgânicas (SOUZA *et al*, 2020)

Sintomas atípicos em pacientes com COVID-19 são difíceis de serem rastreados, sobretudo no estágio inicial, porém no início da doença os sintomas típicos e mais comuns são febre e tosse, embora a ausência de febre possa ser observada e até mesmo frequente (GUAN *et al*, 2020; LANSBURY *et al*, 2020; LIAN *et al*, 2020, WANG *et al*, 2020, BARRASA *et al*, 2020). Huang *et al*, (2020) relataram que em 41 pacientes, os sintomas comuns eram febre (98%), tosse (76%), dispneia (55%) mialgia e mal-estar geral (44%). Guan *et al*, (2020) ao analisarem 1.099 casos encontraram a febre como um importante sintoma (43,8%) na admissão e 88,7% durante a internação e ainda linfocitopenia, em alguns casos graves. Os sintomas menos comuns são produção de expectoração, cefaleia, hemoptise (HUANG *et al*, 2020) e sintomas gastrointestinais, o que sugere uma diferença no tropismo viral em comparação com SARS-CoV, MERS-CoV e influenza sazonal (GUAN *et al*, 2020).

Chen *et al*, (2020) ao analisar prontuários de 138 pacientes internados em Hospital de Wuhan (China) observaram que as complicações comuns entre os pacientes incluíram choque (12 [8,7%]), SDRA (27 [19,6%]), arritmia (23 [16,7%]) e lesão cardíaca aguda (10 [7,2%]). Pacientes que receberam atendimento na UTI eram mais propensos a ter uma dessas complicações do que pacientes não UTI. Observaram ainda que 100% deles apresentavam envolvimento pulmonar bilateral na tomografia computadorizada de tórax. A distribuição bilateral de sombras irregulares e opacidade em vidro fosco é uma característica típica da tomografia computadorizada para NCIP (WANG *et al*, 2020).

Há evidencias clínicas que o nCoV foi detectado em amostras de fezes de pacientes com sintomas abdominais (WANG *et al*, 2020), indicando que o sistema

digestivo pode ser uma rota potencial de infecção. Ahlawat e Sharma (2020) sugerem que COVID-19 pode, em algum nível, estar ligado à microbiota entérica, o que representa um novo desafio no diagnóstico e controle da infecção com cuidados especiais para saneamento e higiene adequados.

Lian *et al*, (2020) em estudo retrospectivo com 788 pacientes com idade variável de 3 meses a 96 anos, onde 136 eram maiores de 60 anos, relataram que pacientes idosos apresentam características clínicas e epidemiológicas, além de anormalidades laboratoriais específicas, incluindo sexo feminino significativamente maior, diferentemente de Wang *et al* (2020), Zhou *et al* (2020) e Barrasa *et al* (2020), onde a maioria eram homens (75 [54,3%], [53,7%] e 27 [56,2%] respectivamente) enquanto Ma *et al* (2020) não encontraram nenhuma diferença significativamente estatística. Nos estudos de Lian *et al* (2020) os pacientes apresentam ainda comorbidades onde hipertensão, diabetes, doença cardíaca crônica e DPOC atingiram significância estatística e ainda diagnóstico de doença clínica grave (grupos mais velhos vs mais jovens: 16,18% vs 5,98%, $P < 0,001$) ou crítica (8,82% vs 0,77%, $P < 0,001$) (LIAN *et al*, 2020). Para Richardson *et al* (2020) que analisaram 5.700 pacientes de 12 Hospitais de Nova York as comorbidades mais comuns foram hipertensão (3.026; 56,6%), obesidade (1.737; 41,7%) e diabetes (1.808; 33,8%).

Para Ahlawat *et al* (2020) o envelhecimento está relacionado ao comprometimento do sistema imunológico adquirido, caracterizado por senescência imunológica e envelhecimento inflamatório ou pela lenta ocorrência de inflamação subclínica crônica. Assim, é proposto que a infecção por SARS-CoV-2 em homens idosos com hiperinflamação desregulada, imunidade adquirida dirigida por linfócitos B drasticamente reduzida, células dendríticas plasmocitoides (DCs) prejudicadas na via do interferon tipo I (IFN) e expressão reduzida de ACE2 induz alta mortalidade.

Crianças são suscetíveis ao SARs=CoV-2 como os adultos, contudo as características clínicas são ainda pouco descritas. Os sintomas mais comuns já relatados no início da doença são febre e tosse seca (ZHENG *et al*, 2020; XIA *et al*, 2020) , com resultados mais favoráveis do que em adultos, embora crianças menores de 3 anos exijam atenção extra durante internação e tratamento domiciliar (ZHENG *et al*, 2020). Os estudos conduzidos por Xia *et al*, (2020) concluíram que deve-se prestar atenção à elevação da procalcitonina (16/20, 80%), o que não é comum em adultos e ainda que a coinfeção (8/20, 40%) é comum em pacientes pediátricos.

COINFECÇÃO POR *Staphylococcus aureus* EM COVID-19

Evidências acumuladas mostram que a coinfeção microbiana aumenta o risco de gravidade da doença em humanos (ZHOU *et al*, 2020). A pandemia de gripe espanhola de 1918 viu cerca de 50 milhões de mortes atribuídas a coinfeções bacterianas e, durante a pandemia de gripe H1N1 de 2009, até 34% de todas as mortes foram resultado de coinfeções bacterianas (MANOHAR *et al*, 2020, MIRZAEI *et al*, 2020).

Uma porção considerável dos pacientes com COVID-19, quando hospitalizados, adquire infecções bacterianas secundárias (SBIs) (LI *et al*, 2020), embora menos frequentes do que em pandemias de influenza anteriores (FATTORINI *et al*, 2020, LANSBURY *et al*, 2020), pode chegar a 50% entre os não sobreviventes (LAI *et al*, 2020) e se internado em Unidade de Terapia Intensiva as taxas de coinfeção aumentam, diminuindo significativamente a sobrevida dos pacientes (FATTORINI *et al*, 2020), donde se infere que a coinfeção microbiana é um fator importante e não desprezível no SARS-CoV-19 (CHEN *et al*, 2020). Lv *et al* (2020) em estudo realizado em Wuhan, na China, observaram que 23,5% dos casos graves e 24,4% dos casos críticos estavam coinfectados com outros patógenos respiratórios.

Diferentes fungos, vírus e bactérias contribuem para o agravamento do processo de ocorrência, desenvolvimento e prognóstico de SARS-CoV-19 e até mesmo aumenta os sintomas e a alta mortalidade da doença (CHEN *et al*, 2020; LI *et al*, 2020). Estes patógenos coinfectantes podem ser detectados em intervalos variáveis durante o curso da doença (MA *et al*, 2020), inclusive na apresentação inicial da SARS-CoV-19 (HUGHES *et al*, 2020). Na medida que o vírus se replica no trato respiratório e começa a infectar os alvéolos, os sintomas pioram e o hospedeiro responde gerando fatores inflamatórios nos tecidos alveolares que podem resultar em pneumonia (MANOHAR *et al*, 2020). O tecido alveolar inflamado é um habitat ideal para o crescimento bacteriano de patógenos com *S. aureus*.

Para Manohar *et al* (2020) a resposta imune a um patógeno pode alterar a imunidade a outro agente infeccioso, resultando em aumento da prevalência de infecções bacterianas secundárias induzidas por vírus, vez que danificam a camada mucosa e levam a aderência bacteriana.

No estudo de série de casos retrospectivo em um único centro, incluindo 55 pacientes graves e 166 pacientes não graves com pneumonia por SARS-CoV-2

confirmada em laboratório, Guqin Zhang *et al*, (2020) descobriram que os pacientes gravemente afetados sofreram uma taxa significativamente maior de coinfeção com bactérias (25,5%), enquanto as taxas de coinfeção bacteriana dos pacientes que não foram gravemente afetados foram de 0,8%. Outro estudo conduzido na Itália mostrou que entre os 16.654 pacientes que morreram de infecção por SARS-CoV-2, 11% desses casos foram relatados como coinfeção com outras bactérias e fungos. (HUTTNER *et al*, 2020).

Zhu *et al* (2020) ao analisar a coinfeção multipatogênica por meio de esfregaços de garganta de 257 pacientes internados no Hospital da Província de Jiangsu (China), observaram que 94,2% (243) dos pacientes com COVID-19 apresentavam coinfeções, sendo que 236 (91,8%) coinfeção bacteriana. Destes pacientes 21 (8,2%) o patógeno da coinfeção foi *S. aureus* com altas taxas em diferentes idades e em diferentes tempos de início em casos sintomáticos leves, moderados, graves/críticos.

Estudo sistemático e meta-análise realizado por Lansbury *et al* (2020) evidenciou a presença de coinfeção bacteriana por *Staphylococcus aureus* em pacientes portadores de COVID-19, demonstrando assim sua importância clínica, porém concluíram que uma baixa proporção de pacientes com COVID-19 tem uma coinfeção bacteriana daí o uso sustentável e criterioso de antibióticos no tratamento da infecção confirmada por COVID-19. No estudo de centro único conduzido por Li *et al*, (2020) no Hospital Wuhan Union – China, foram isoladas um total de 159 cepas de bactérias. Dentre as principais bactérias o *Staphylococcus aureus* apresentou resistência à metilina em 100% dos casos, o que coincide com os achados de Manohar *et al* (2020) que evidenciaram a não resistência à vancomicina. Neste mesmo sentido são os achados de Sharifipour *et al* (2020) em estudo realizado no Irã em pacientes internados em UTI, onde *S. aureus* resistente a metacilina foi detectado e isolado de paciente que morreu, enquanto outra cepa de *Staphylococcus aureus* foi suscetível aos medicamentos testados e sensível à metilina, concluindo pela grande preocupação com as grandes superinfecções em pacientes com COVID-19.

Outro estudo conduzido por Wang *et al*, (2020) com 138 pacientes hospitalizados revelou que a idade média de pacientes internados em UTI e não UTI foi de 66 anos e 51 anos, respectivamente, com mortalidade de 4,3%. Do total de pacientes, 64 (46,4%) tinham 1 ou mais condições médicas coexistentes: hipertensão (43 [31,2%]), diabetes (14 [10,1%]), doença cardiovascular (20 [14,5%]) e malignidade

(10 [7,2%]) (LIAN *et al*, 2020). Resultado semelhante obteve Richardson *et al* (2020) ao analisarem a série de casos de 5.700 pacientes hospitalizados com COVID-19 na área da cidade de Nova York, onde as comorbidades mais comuns foram hipertensão (3.026; 56,6%), obesidade (1.737; 41,7%) e diabetes (1.808; 33,8%).

No estudo de coorte retrospectivo realizado por Hughes *et al* (2020) em dois hospitais de Londres durante a primeira onda da doença coronavírus no Reino Unido, num total de 836 pacientes com SARS-CoV-2, evidenciaram baixa frequência de coinfeção bacteriana na apresentação inicial do COVID-19 e nenhuma evidência de infecção fúngica concomitante nesse período. Contudo, isolados bacterianos confirmados revelaram que o *Staphylococcus aureus* foi o patógeno respiratório mais comum isolado na coinfeção adquirida na comunidade (4/24; 16,7%) (HUGHES *et al*, 2020).

Neste mesmo sentido, Cantou *et al* (2020) ao realizarem na França estudo cujo objetivo era avaliar a taxa de coinfeções bacterianas e virais em pacientes internados na UTI por pneumonia grave por SARS-CoV-2, encontraram uma taxa de 28% de coinfeção na admissão à UTI de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 e um total de 32 bactérias foram isoladas de cultura e/ou PCRs, sendo *Staphylococcus aureus* sensível à metilina ($n = 10/32$, 31%), *Haemophilus influenzae* ($n = 7 / 32$, 22%), *Streptococcus pneumoniae* ($n = 6/32$, 19%), Enterobacteriaceae ($n = 5/32$, 16%), *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 2/32$, 6%), *Moraxella catarrhalis* ($n = 1 / 32$, 3%) e *Acinetobacter baumannii* ($n = 1/32$, 3%). Cantou *et al* (2020) relatam ainda que nenhuma coinfeção viral foi detectada no estudo de coorte o que conflita com Kim *et al* (2020) que relataram uma taxa de 21% ($n = 24/116$) de coinfeções virais com um patógeno respiratório não SARS-CoV-2, principalmente rinovírus / enterovírus, vírus sincicial respiratório e não SARS-CoV-2 *Coronaviridae*.

Em outro estudo de coorte observacional de paciente internados no Hospital Clinic de Barcelona para COVID-19, Garcia-Vidal *et al* (2020), observaram que de um total de 989 pacientes com COVID-19, 72 (7,2%) tinham 88 outras infecções confirmadas microbiologicamente: 74 eram bacterianas, sete fúngicas e sete virais. A coinfeção adquirida na comunidade no diagnóstico de COVID-19 foi incomum (31/989, 3,1%) e causada principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Um total de 51 superinfecções bacterianas

adquiridas no hospital, principalmente causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, foram diagnosticadas em 43 pacientes (4,7%).

Duployez *et al* (2020), em Lille França, relataram um caso fatal de pneumonia necrosante induzida por *Staphylococcus aureus* secretor de leucocidina Pantón-Valentine, que é uma infecção rara, mas com risco de vida, descrita em paciente após ser infectado com síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e que tinha doença coronavírus (COVID-19).

Souza *et al* (2020) em relato de casos de coinfeção por SARS-CoV-2 e *S. aureus* em pacientes internados em UTI pediátrica de Hospital Federal do Rio de Janeiro, concluíram que a infecção estafilocócica contribuiu para a piora dos pacientes pediátricos, já que nesta população a COVID-19 ocorre de forma branda na maioria dos quadros clínicos. Manohar *et al* (2020) evidenciaram que nas infecções secundárias em crianças, os médicos prescreveram meropenem e linezolida para crianças com uma taxa de tratamento profilático entre 19,4 e 100,0%

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Das pandemias virais do século XXI, cujo agente patogênico é o coronavírus (SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2) a SARS-CoV-2 é a de menor taxa de letalidade. Contudo, pacientes internados com COVID-19, em diferentes idades e em diferentes tempos de início da doença, quer seja em casos sintomáticos leves, moderados ou graves/críticos, apresentam significativos percentuais de coinfeção por outros microrganismos, sendo as bactérias as principais.

O gênero *Staphylococcus*, representado pela espécie *Staphylococcus aureus*, como demonstrado nessa revisão, é comumente relacionada a coinfeções bacterianas em pacientes acometidos pela COVID-19, resultando em aumento da morbimortalidade dos casos, dificultando o manejo clínico e complicando a progressão da doença.

A situação se agrava quando a disponibilidade terapêutica é limitada devido a coinfeção por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), assim como a infecção por cepas de maior virulência, agravando os quadros de síndrome respiratória, principalmente pela capacidade dessas bactérias causarem pneumonias necrotizantes.

Diante das considerações elencadas nessa revisão chama atenção o risco de agravamento dos casos de infecção pelo Sars Cov 2 devido a coinfeção pelo *Staphylococcus*, sendo necessário reforçar as medidas preventivas de transmissão desses patógenos, assim como a prescrição de antibioticoterapia quando oportuno.

REFERÊNCIAS

- ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. Normas ABNT 2020. Disponível em: <https://www.normasabnt.org/> Acesso em 02 de outubro de 2020.
- ASSIRI, A.; AL-TAWFIC, J. A; AL-RABEEAH, A. A; AL-RABIA, F. A et al. Epidemiological, demographic and clinical characteristics of 47 cases of respiratory syndrome in the Middle East coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* Setembro de 2013; 13 (9): 752–76. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185445/>
- AHLAWAT S.A.; SHARMA, K.K. Immunological coordination between intestine and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. Setembro 2020; 286: 198103. [[Artigo grátis](#) [PMC](#)]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7380259/>
- AZEKAWA, S.; NAMKOONG, H.; MITAMURA, K.; KAWAOKA, Y. et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. *Elsevier Volume 20*, 2020 , e00775. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250920300834?via%3Dihub>
- AZHAR, E. I. et al. The Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus – A continuing risk to global health security. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 972: 49-60. [[Artigo grátis](#) [PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27966107/> Acesso em 02 de outubro de 2020.
- BARRASA, H.; RELLO, J.; TEJADA, S.; MARTÍN, A. et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: initial experience with 15-day survival in Vitória. Publicado online em 9 de abril de 2020 doi: [10.1016 / j.accpm.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001). PMID: 32278670 [[Artigo grátis](#) [PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144603/>
- BRASIL – Ministério da Saúde - ANVISA. Boas Práticas. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo4/intr_sta.htm Acesso em 02 de outubro de 2020.
- CHEN, X.; LIAO, B.; CHENG L.; PENG X. et al. Microbial co-infection in COVID-19. *Microbiol Biotechnol* Set 2020; 104 (18): 7777-7785. [[Artigo grátis](#) [PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780290/> Acesso em 02 de outubro de 2020.
- CANTOU, D.; CLAUDINON, A.; PAJOT, O.; MICOELO, M. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Annals of Intensive Care*. Springer Open [[Artigo grátis](#) [PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-020-00736-x>

- CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* . 2019; 17 (3): 181–192. [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097006/>
- DING Q.; LU, P.; YUHUI V.; XIA Y et al The clinical features of pneumonia patients co-infected with new coronaviruses and influenza viruses of 2019 in Wuhan, China. *J Med Virol* . 30 de março de 2020: 10.1002 / jmv.25781.doi: [10.1002 / jmv.25781](#) [Epub ahead of print]. PMCID: PMC7228290 PMID: [32196707](#) [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)]
- DUPLOYEZ, C.; LEGEURN, R.; TINEZ, C.; LEJEUNE, A.L. et al. Panton-Valentine Leukocidin-Secreting *Staphylococcus aureus* Pneumonia Complicating COVID-19. *Emerg. Infect. Dis. J.* 2020; 26 Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-1413_article
- FATTORINI, L. ET AL. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. Jul-Set 2020; 56 (3): 359-364. doi: 10.4415 / ANN_20_03_14 [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959802/> Acessado em 02 de outubro de 2020.
- GARCIA-VIDAL, C.; SANJUAN G.; MORENO-GARCIA, E.; MARTÍNEZ, J.A. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Article in press. *Clin. Microb. Infec.* Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30450-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30450-X/fulltext)
- GUAN W.J.; NI Z.Y.; HU Y.; LIANG W.H. et al. Características clínicas da doença coronavírus 2019 na China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056 / NEJMoa2002032. [[Artigo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)]
- HUANG, C.; WANG Y.; LI X.; REN L. Clinical characteristics of 2019 new coronavirus infected patients in Wuhan, China. *Lancet* 2020 15-21 de fevereiro; 395 (10223): 497–506. [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/> Acessado em 02 de outubro de 2020.
- HUGHES, S.; TROISE, O.; DONALDSON, H. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. 2020. [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603803/> Acessado em 02 de outubro de 2020.
- HUTTNER, B.; CATHO, G.; PANO-PARDO, J.R.; PULCINI, C. et al COVID-19: don't neglect the principles of antimicrobial administration! *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (7): 808–810. doi: 10.1016 / j.cmi.2020.04.024. [[Artigo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)]
- HWUANG, D. M.; CHANBERLAIN D. W.; POUTANEN S. M. et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol* Janeiro de 2005; 18 (1): 1-10 [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15272286/> Acessado em 02 de outubro de 2020.
- KIM, D.; QUINN J.; PINSKY B.; SHAH N.H. et al Taxas de co-infecção entre SARS-CoV-2 e outros patógenos respiratórios. *JAMA.* 2020; 323: 2085–6. [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293646/>
- LANSBURY, L.; LIM, B.; BASKARAN, V.; LIM, W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* . Agosto de 2020; 81 (2): 266–275. *Elsivier Public Health Emergency Collection* . [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255350/>

[LAI, C.; WANG, C.; HSEUH, P.](#) Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? [J Microbiol Immunol Infect](#) . Agosto de 2020; 53 (4): 505–512 doi: [10.1016 / j.jmii.2020.05.013](#) PMID: [32482366](#) Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245213/>

[LI J.; WANG J.; YANG Y.; CAI P. et al.](#) Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. setembro de 2020; 9 (1): 153. doi: 10.1186 / s13756-020-00819-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962731/>

[LIAN, J.; JIN, X.; HAO, S.; CAI, H. et al.](#) Análise de características epidemiológicas e clínicas em pacientes idosos com doença do vírus corona 2019 (COVID-19) de Wuhan. Clin Infect Dis (2020), [10.1093 / cid / ciaa242](#) pii: ciaa242

[LU R.; ZHAO X.; LI J.; NIU P.; YANG B.; WU H. et al.](#) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–574. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30251-8/fulltext)

[LV, Z.; CHENG, S.; LE, J.; HUANG, J et al](#) Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Microbes and Infection. 22(2020)195-199.

[MA L.; WANG W.; LE GRANGE J.M. et al.](#) Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. agosto de 2020; 13: 3045-3053. doi: 10.2147 / IDR.S267238. eCollection 2020. [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922049/>

[MANOHAR, P.; LOH, B.; NACHIMUTHU, R.; HUA, X. et al](#) Secondary Bacterial Infections in Patients with Viral Pneumonia. Mini Review Artigo Frente. Med., 05 de agosto de 2020 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00420>

[MELO, L.P.C.; DIAS, M.E.S.; SANTANA, M.S.; DINIZ, P.R. et al.](#) Aleitamento materno em tempos de COVID-19: uma revisão integrativa. Res., Soc. and Devel., v. 9, n.9, e129997074, 2020(CC BY 4.0) Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7074/6255>

[MIRZAEI, R.; GOODARZI, P.; ASADI, M.; SOLTANI, A. et al](#) Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. IUBMB Life, 2020; 1-15. Wileyonlinelibrary.com/journal/iub

[MOHER, D. et al.](#) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Research Methods e Reporting. Published 21/july/2009. [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#inbox/FMfcgwxJXpccDmxjgrDVNXCr mclNKlf?projector=1&messagePartId=0.2>

[NETEA M.G.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS E.J.; DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J; CURTIS N. et al.](#) Trained immunity: a tool to reduce the susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection. Cell. 2020; 181 (5): 969–977. doi: 10.1016 / j.cell.2020.04.042. [[Artigo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)]

Organização Mundial da Saúde. Doença de Corona vírus (COVID-19) pandemic. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> . Acessado em 02 de outubro de 2020.

(a) Manejo clínico de infecção respiratória aguda grave quando há suspeita de nova infecção por coronavírus (nCoV): orientação provisória. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/internal-publishing-detail/clinico->

[management-of-grave-aguda-respiratória-infecção-quando-novo-coronavírus-\(ncov\) -infecção-é-suspeita](#)

[RICHARDSON, S.; HIRSCH, J.S.; NARASIMHAN, M.; CRAWFORD, J.M. et al.](#) Apresentando características, comorbidades e resultados entre 5700 pacientes hospitalizados com COVID-19 na área da cidade de Nova York. JAMA. 22 de abril de 2020 doi: 10.1001 / jama.2020.6775. [Epub ahead of print] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M. C.](#) Estudos de Revisão Sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Ver. Bras. Fisioter, v.11, n.1, p.83-89. São Carlos, jan./fev., 2007. [[Artigo grátis PMC](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n1/12.pdf>

[SANTOS, A. L. et al.](#) *Staphylococcus aureus*: visiting a strain of clinical importance. J. Bras. Patol. Med. Lab. vol.43 no.6 Rio de Janeiro Dec. 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442007000600005 Acesso em 02 de outubro de 2020.

[SHARIFIPOUR, E.; SHAMS, S.; ESMKHANI, M.; KHODADADI, J. et al](#) Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. BMC Infectious Diseases (2020); 20:646. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05374-z>

SING, S. K. Pathogenesis of the Middle East respiratory syndrome virus. Semin Respir Crit Care Med. Agosto de 2016; 37 (4): 572-7. Acessado em 02 de outubro de 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486737/>

[SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. \(2010\).](#) Revisão integrativa: o que é e como fazer? Einstein, 8(1): 102 -106. doi: 10.1590/s1679 - 45082010rw113.

[SOUZA, V. R. R.; MOREIRA, S. V.; OLIVEIRA, L. L. F.; COSTA, L.M.S. et al.](#) Coinfecção por SARS-CoV-2 e S. aureus em pacientes internados em UTI pediátrica de hospital federal no Rio de Janeiro: relato de dois casos clínicos. Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/rp030920a04.pdf>

TESINI, B. L. Coronavírus e síndromes respiratórias agudas (covid-19, mers, sars) Manual MSD Versão para profissionais de Saúde. 2020 Disponível em <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/v%C3%ADrus-respirat%C3%B3rios/coronav%C3%ADrus-e-s%C3%ADndromes-respirat%C3%B3rias-agudas-covid-19-mers-e-sars>

[WANG, D., HU B., HU C., et al.](#) Clinical characteristics of 138 patients hospitalized with new coronavirus-infected pneumonia of 2019 in Wuhan, China. JAMA doi: 10.1001 / jama.2020.1585 .Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>

[XIA, W.; SHAO, J.; GUO, Y.; PENG, X. et al.](#) Clinical and tomographic characteristics in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. Pediatr Pulmonol. Maio de 2020; 55 (5): 1169–1174. doi: 10.1002 / ppul.24718. [[Artigo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)]

[ZHANG, G.; HU, C.; LUO, L.; FANG, F. et al.](#) Características clínicas e resultados de curto prazo de 221 pacientes com COVID-19 em Wuhan, China. J Clin Virol. 2020; 127 : 104364. doi: 10.1016 / j.jcv.2020.104364.

[ZENG, F.; LIAO, C; FAN Q; CHEN H. et al.](#) Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. Curr Med Sci 24 de março de 2020: 1–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095065/>

[ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B, SONG J](#). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[ZHU X.; GE Y.; WU T.; ZHAO K. *et al.*](#). Coinfection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res* . Agosto de 2020; 285: 198005. doi: [10.1016 / j.virusres.2020.198005](#)