

Infecções fúngicas e bacterianas associadas a pacientes hospitalizados com COVID-19: revisão sistemática de literatura

Ludmila da Rocha Costa¹, Marcelo Ribeiro Santana², Danilo Corazza², Iane de Oliveira Pires Porto³,
Heliara Spina Canela⁴

¹ Graduanda do curso de medicina, Universidade de Rio Verde, aluna de Iniciação Científica – PIBIC/UniRV

² Graduando do curso de medicina, Universidade de Rio Verde.

³ Co-orientadora, Profa. Dra. da Faculdade de Medicina de Aparecida de Goiânia, Universidade de Rio Verde.

⁴ Orientadora, Profa. Dra. da Faculdade de Medicina de Formosa, Universidade de Rio Verde. Email: heliaraspina@unirv.edu.br

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada

Editores de Seção:

Profa. Dra. Ana Paula Fontana

Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Pra. Dra. Muriel Amaral Jacob

Prof. Dr. Matheus de Freitas Souza

Prof. Dr. Warley Augusto Pereira

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/CNPq 2022-2023

Resumo: A pandemia de COVID-19 representou um desafio e ainda existem muitas dúvidas no que diz respeito ao trato do paciente vítima da doença. O presente estudo teve como objetivo descrever as infecções fúngicas e bacterianas associadas a pacientes hospitalizados com COVID-19 por meio de uma revisão sistemática que analisou 18 bibliografias. Observou-se um número significativo de bactérias gram negativas em detrimento dos demais microrganismos, seja bactérias gram positivas ou fungos. Houve maior incidência de infecções no trato respiratório inferior, seguido pelo trato respiratório superior e gastrointestinal. Na abordagem terapêutica medicamentosa, observou-se prevalência de antibióticos, corticoides, inibidores de bomba de prótons, antirretrovirais e hidroxiquina. Os resultados mostraram que uma grande diversidade de patógenos pode acometer os pacientes hospitalizados com COVID-19, o que demonstra que a prevenção de tais infecções, por meio de medidas efetivas, é imperativa para a segurança do paciente.

Palavras-Chave: Infecções hospitalares. Infecções fúngicas invasivas. Infecções por coronavírus. SARS-CoV-2.

Fungal and bacterial infections associated with hospitalized patients with Covid-19: systematic literature review

Abstract: The COVID-19 pandemic represented a challenge and there are still many uncertainties regarding the management of patients affected by the disease. The present study aimed to describe fungal and bacterial infections associated with hospitalized COVID-19 patients through a systematic review of 18 bibliographies. A significant number of gram-negative bacteria were observed, in contrast to

other microorganisms such as gram-positive bacteria or fungi. There was a higher incidence of infections in the lower respiratory tract, followed by the upper respiratory tract and gastrointestinal tract. In terms of drug therapy, there was a prevalence of antibiotics, corticosteroids, proton pump inhibitors, antiretrovirals, and hydroxychloroquine. The results showed that a wide variety of pathogens can affect hospitalized COVID-19 patients, emphasizing the imperative need for effective measures to prevent such infections for patient safety.

Keywords: Hospital infections. Invasive fungal infections. Coronavirus infections. SARS-CoV-2.

Introdução

A *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), doença causada por um vírus da família dos coronavírus, teve seu primeiro caso relatado em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China. Tal infecção é provocada pelo vírus SARS-CoV-2, o qual tem grande capacidade de invasão e infecção das células humanas por meio da interação com o receptor ACE2 (*World Health Organization*, 2020). Tal infecção culminou em milhares de mortes no Brasil e no mundo. Apresenta sintomas iniciais heterogêneos, sendo tosse, febre, dor (muscular, articular, cefaleia, de garganta, nas costas e no peito), mal-estar, perda de olfato e paladar, diarreia, náusea, vômitos e expectoração os mais comuns (Özceylan; Altuntaş, 2022).

Estima-se que 10%-20% dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 foram hospitalizados e 3% a 5% necessitaram de suporte e cuidados intensivos (Nakamichi, 2021). Deve-se notar que as hospitalizações podem resultar em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), compreendidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como a “infecção adquirida após o paciente ser submetido a um procedimento de assistência à saúde ou a uma internação” (ANVISA, 2021, p. 5). É notável que tais infecções aumentaram o tempo de internação, além de apresentarem taxas de mortalidade significativas, configurando um problema de saúde pública (Nakamichi *et al.* 2021).

O imunocomprometimento, a hospitalização prolongada, o uso de determinados medicamentos, como os corticosteróides, e procedimentos invasivos, como a ventilação mecânica e os cateteres venosos centrais, são conhecidos fatores de risco para as IRAS (Nakamichi *et al.* 2021; Nori *et al.*, 2021).

Apesar da COVID-19 não ser mais considerada uma pandemia, segundo a OMS, seu lastro perdurará, tendo em vista a crescente demanda atribuída a pessoas que não receberam a dose de reforço (Miranda, 2023; O'Mary, 2023).

Tendo em vista a importância de estudos para melhor compreensão da COVID-19, o presente estudo objetivou descrever as principais infecções fúngicas e bacterianas que acometeram pacientes hospitalizados em decorrência da infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

Material e Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura relativa às infecções fúngicas e bacterianas em pacientes hospitalizados com COVID-19. Para a elaboração deste estudo, utilizaram-se as orientações dispostas na lista *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Essa revisão foi registrada no Open Science, sob o DOI 10.17605/OSF.IO/QYM6P.

A questão norteadora do presente estudo foi a seguinte: Quais são as principais infecções fúngicas e bacterianas que acometem os pacientes hospitalizados com COVID-19, bem como seu manejo e medidas de prevenção?

Dentre os critérios de elegibilidade foram incluídos estudos de delineamento transversal, caso-controle e coorte, publicados entre janeiro de 2020 e julho de 2022 e que abordaram o tema escolhido. Foram considerados apenas registros publicados em inglês, português e espanhol. Foram excluídos estudos com texto completo indisponível, *preprints*, relatos de caso, revisões de literatura, ensaios clínicos, meta-análises de ensaios clínicos e protocolos. Com relação as fontes de informações o levantamento bibliográfico utilizou as bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed.

A estratégia de busca utilizada na primeira etapa consistiu na busca pela bibliografia nas bases de dados citadas, de acordo com o tema e os critérios de inclusão e exclusão do presente trabalho. Procedeu-se com a pesquisa utilizando a seguinte estratégia: (COVID-19 AND SARS-CoV-2) AND *Healthcare Associated Infections*, conforme a *Medical Subject Headings* (MeSH) e usando seus equivalentes em português estabelecidos pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

A seleção dos estudos foi realizada em diferentes etapas: leitura dos títulos e resumos da bibliografia recuperada no levantamento bibliográfico e leitura dos registros selecionados para leitura na íntegra, informações na Figura 1.

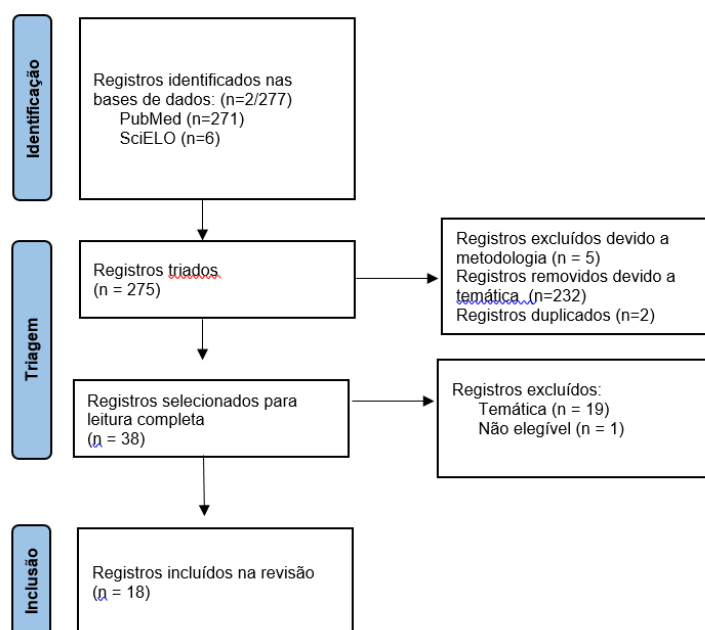


Figura 1 - Fluxograma dos processos de identificação e seleção dos artigos incluídos
Fonte: autoria própria

A organização dos dados foi feita utilizando-se um formulário online na plataforma Google com o intuito de unificar as informações e tornar a extração objetiva e padronizada. Por fim, a última etapa consistiu na análise e interpretação dos resultados para obtenção das respostas ao questionamento levantado na pesquisa.

Resultados e Discussão

Ao todo, foram analisados 18 estudos, dos quais todos utilizaram amostras de conveniência. A Tabela 1 sintetiza as principais características dos estudos selecionados.

Tabela 1 – Principais informações relativas aos artigos selecionados

	Título	Tipo de estudo	País	Amostra
1.	<i>Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram-negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland</i>	Coorte	Suíça	n=40
2.	<i>Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting</i>	Coorte	Reino Unido	n=836
3.	<i>Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave</i>	Coorte	Espanha	n=66
4.	<i>Clostridium Difficile and COVID-19: General Data, Ribotype, Clinical Form, Treatment-Our Experience from the Largest Infectious Diseases Hospital in Western Romania</i>	Caso-controle	Romênia Ocidental	n=40
5.	<i>Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational</i>	Coorte	Inglaterra	n=254

<i>cohort study from England</i>				
6.	<i>Comparative incidence of early and late bloodstream and respiratory tract co-infection in patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia versus Influenza A or B pneumonia versus no viral pneumonia: wales multicentre ICU cohort study</i>	Coorte	País de Gales	n=299
7.	<i>Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region</i>	Coorte	França	n=188
8.	<i>Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India—Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1</i>	Coorte	Índia	n=2.826
9.	<i>Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study</i>	Coorte	França	n=509
10.	<i>Impact of COVID-19 pandemic on prevalence of Clostridioides difficile infection in a UK tertiary centre</i>	Caso-controle	Reino Unido	n=491
11.	<i>Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil</i>	Caso-controle	Brasil	n=8.869
12.	<i>Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study</i>	Coorte	Espanha	n=989
13.	<i>Increased mortality in patients with severe SARS-CoV-2 infection admitted within seven days of disease onset</i>	Coorte	França	n=379
14.	<i>No antibody response in cutaneous manifestations associated with COVID-19: An observational study of 64 cases with microbiological and clinical characterization</i>	Coorte	Espanha	n=64
15.	<i>Our experience with 80 cases of SARS-CoV-2-Clostridioides difficile co-infection: An observational study</i>	Coorte	Romênia	n=80
16.	<i>Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: clinical features and potential inference with lung dysbiosis.</i>	Caso-controle	Itália	n=40
17.	<i>The impact of healthcare-associated infections on COVID-19 mortality: a cohort study from a Brazilian public hospital</i>	Coorte	Brasil	n=51
18.	<i>Timing and causes of death in severe COVID-19 patients</i>	Transversal	França	n=287

Fonte: autoria própria

Dos registros avaliados 72,2% são estudos de coorte, 22,2% caso controle e 5,6% estudos transversais. Quanto ao país de estudo, os países do Reino Unido e da França somaram 22,2% cada um, seguido da Espanha (16,7%), do Brasil (11,1%), da Romênia (11,1%) e da Índia, Itália e Suíça com 5,6%.

Dos estudos incluídos, a média de idade dos pacientes foi de 60,83 anos, sendo que somente dois trabalhos não apresentaram tal informação. Dentre as comorbidades, diabetes e hipertensão arterial sistêmica (HAS) representaram 66,7%. Metade dos participantes estava usando ou haviam usado recentemente imunossupressores; 38,9% estavam com câncer ou em tratamento e 27,8% apresentaram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Vale ressaltar, que doenças crônicas cardíacas, pulmonares e renais foram recorrentes e muitas vezes em conjunto com HAS e diabetes.

Além das comorbidades, os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções secundárias que se destacaram foram: internação em leitos de UTI (83,3%) e ventilação mecânica (72,2%). Outro fator recorrente foi o uso prévio de antibióticos (22,2%), sendo que somente dois estudos mencionaram quais classes de antimicrobianos foram utilizadas, sendo eles a azitromicina (macrolídeo) e cefalosporinas de terceira geração (beta-lactâmicos). Os demais fatores de risco foram: uso de inibidores de bombas de prótons, cateter, suporte de oxigênio, corticosteróides e, em um estudo, a terapia anti-COVID-19 a qual compreendia o uso de tocilizumabe (anticorpo monoclonal).

Durante a internação, certos pacientes dos estudos necessitaram de procedimentos invasivos, entre eles os mais recorrentes foram a oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), ventilação mecânica, hemodiálise e, em um dos registros, a realização do lavado broncoalveolar, caracterizado

como minimamente invasivo. É importante ressaltar que os procedimentos não foram realizados em todos os pacientes das amostras de seus respectivos estudos, como a ECMO, executada em 9,6% da amostra de um estudo. Outrossim, houve casos de práticas conjuntas como a ECMO e a hemodiálise.

A região anatômica mais acometida pelas IRAS foi o trato respiratório inferior (66,7%), composto por traqueia, brônquios e pulmões. Em sequência, tem-se o trato gastrointestinal (22,2%) e trato respiratório superior, urinário, sangue e pele com 11,1% dos registros. Outras regiões como sistema nervoso central, olhos e tecidos moles representaram 5,6% de cada um dos segmentos corporais acometidos.

Dos 18 registros, 5 deles descreveram a infecção como polimicrobiana, sendo 3 deles de infecções com diferentes bactérias, um deles compreendendo bactéria e vírus e um com bactéria e fungo. Em um destes, a pneumonia associada à ventilação (PAV) era multimicrobiana em 39% dos casos relatados no estudo, já em outro, representou somente 7,5% dos casos e para os demais o percentual não foi descrito.

A Tabela 2, a seguir, elenca todas as bactérias gram negativas e positivas, bem como os fungos encontrados na pesquisa.

Tabela 2 – Patógenos descritos nos artigos

Bactérias gram negativas	Bactérias gram positivas	Fungos
1. <i>Achromobacter</i> spp.	<i>Clostridioides difficile</i>	<i>Candida albicans</i>
2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Corynebacterium</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
3. <i>Acinetobacter bereziniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Rhizopus microsporus</i>
4. Filo <i>Bacteroidetes</i>	<i>Firmicutes</i>	<i>Aspergillus</i> spp
5. <i>Burkholderia cenocepacia</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
6. <i>Chryseobacterium</i> spp.	<i>Streptococcus anginosus</i>	
7. <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
8. <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Streptococcus</i> spp	
9. <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	
10. <i>Enterobacterales</i>		
11. <i>Escherichia coli</i>		
12. <i>Fusobacteria</i>		
13. <i>Haemophilus influenzae</i>		
14. <i>Klebsiella aerogenes</i>		
15. <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
16. <i>Moraxella catarrhalis</i>		
17. <i>Proteus mirabilis</i>		
18. <i>Proteus</i> spp.		
19. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
20. <i>Raoultella</i> spp.		
21. <i>Serratia marcescens</i>		
22. <i>Serratia</i> spp.		
23. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
24. <i>Stenotrophomonas</i> spp.		
25. Filo <i>Tenericutes</i>		

Fonte: autoria própria

Há de se ponderar que os estudos foram realizados a nível local e a epidemiologia de uma infecção varia de acordo com a região geográfica. Ainda, a maior ou menor incidência de um patógeno pode estar associada às regiões com maior número de pesquisas em evidência, sendo um quadro local de maior preponderância do patógeno e não necessariamente global.

No que tange a abordagem ao paciente infectado e a sistematização da condução no tratamento da coinfeção, os principais grupos medicamentosos utilizados foram as classes dos antibióticos, corticóides, inibidores de bomba de prótons, antirretrovirais e hidroxicloroquina.

Com a urgência de uma pandemia e sem protocolos pré-estabelecidos, os hospitais implementaram tratamentos utilizando-se a prática baseada em evidências, o que culminou em uma pluralidade de terapias medicamentosas sem um viés único ou correto. Restringindo à parte

medicamentosa, denota-se que o uso de antibióticos foi amplo, sendo empregado em quase todos os procedimentos, seguidos de corticoides e antirretrovirais.

Conclusão

O presente trabalho demonstrou um amplo espectro de bactérias, vírus e fungos que podem acometer de maneira secundária o paciente com COVID-19. Neste contexto, há uma complexidade de manejo, entretanto, as medidas de prevenção às IRAS são essenciais para a diminuição da prevalência de tais infecções. Declarado fim da pandemia pela OMS, o vírus e suas consequências ainda permeiam a sociedade. Há uma nota de uso excessivo de antibióticos, que vem aumentando a incidência de microrganismos multirresistentes que, desta feita, as condutas terapêuticas fúngicas e bacterianas devem ser otimizadas.

Agradecimentos

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) e à Universidade de Rio Verde pela oportunidade de evolução no meio acadêmico e promoção da ciência.

Referências Bibliográficas

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa nacional de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025, 2021. <Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas a Assistência a Saúde (www.gov.br)>

DE ALMEIDA JR, João N. *et al.* COVID-19 Associated Aspergillosis in a Brazilian Referral Centre: diagnosis, risk factors, and outcomes. *Mycoses*, 2022.

DE PASCALE, G. *et al.* Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: Clinical features and potential inference with lung dysbiosis. *Critical Care*, v. 25, n. 1, p. 1–12, 2021.

KAYAASLAN, B. *et al.* Incidence and Risk Factors for COVID-19 Associated Candidemia (CAC) in ICU Patients. *Mycoses*, 10 mar. 2022.

MIRANDA, G. COVID-19: OMS alerta para “tendências preocupantes”. *Medscape*. Disponível em: xxxx Acesso: 26 set. 2023.

NAKAMICHI, Kenji *et al.* Hospitalization and mortality associated with SARS-CoV-2 viral clades in COVID-19. *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.

NORI, Priya *et al.* Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 42, n. 1, p. 84-88, 2021.

O'MARY, L. New COVID strain may evade vaccines, alarming health officials. *Medscape*. Disponível em: xxxx. Acesso: 26 set. 2023.

ÖZCEYLAN, Gökmen; ALTUNTAŞ, Sibel Baktır. Relationship between initial symptoms and prognosis of patients with Covid-19. *Atención Primaria*, v. 54, n. 1, p. 102146, 2022.

SELARKA, L. *et al.* Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*, v. 64, n. 10, p. 1253–1260, out. 2021.

World Health Organization. (2020). Gender and covid-19: Advocacy brief. Recuperado de <https://www.who.int/publications/i/item/gender-and-covid-19>.