



Coinfecções e Superinfecções em Pacientes Hospitalizados com Covid-19: A Complexa Interação Patógeno-Hospedeiro e o Desafio da Resistência Antimicrobiana

Coinfections and Superinfections in Hospitalized Patients with Covid-19: The Complex Host-Pathogen Interaction and the Challenge of Antimicrobial Resistance

Paloma Figueiredo Moretzsohn

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0005-9298-1057>

Jordana Santana da Costa

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0009-1722-0070>

Yasmin Bolçoni Costa Elias

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0006-2597-4890>

Thayza Vieira Dantas

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0001-4446-3977>

Danylo Oliveira Martins

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0006-1015-7898>

Rafael Luiz da Silva Neves

Centro Universitário UNIFACIG. <https://orcid.org/0000-0001-5214-4709>

Resumo: A Doença do Coronavírus 2019 (covid-19) é uma infecção letal causada pelo SARS-CoV-2 que resulta em danos orgânicos graves. O curso clínico é frequentemente complicado por infecções bacterianas ou fúngicas secundárias, que aumentam a morbidade e mortalidade (Che Yusof *et al.*, 2023). A prevalência agrupada de infecção bacteriana em pacientes hospitalizados é de 26,84% (IC 95% [23,85–29,83]) (Alshaikh *et al.*, 2022), com taxas significativamente maiores em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde pode atingir 41,46% (Che Yusof *et al.*, 2023). Em contraste, a coinfeção bacteriana confirmada na admissão é baixa, variando de 0,76% a 3,46% (Vaughn *et al.*, 2021; Kaal *et al.*, 2021). Apesar disso, o uso empírico de antibióticos foi excessivamente alto, sendo prescrito a 56,6% dos pacientes hospitalizados nos Estados Unidos (EUA) (Vaughn *et al.*, 2021). Os principais patógenos de superinfecção são Gram-negativos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* (Miri Mizher Al Muhana *et al.*, 2023; Sherif *et al.*, 2023). Fatores de risco para a coinfeção adquirida na comunidade (CO) incluem idade (RR 1.30 por 10 anos) e escore de comorbidade de Charlson (RR 1.20) (Vaughn *et al.*, 2021). Para infecções nosocomiais (HA/SI), a Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) (RR 4.63), demência (RR 2.06) e câncer ativo (RR 1.52) são preditores fortes (Rosa *et al.*, 2024). A infecção bacteriana secundária é um indicador de pior prognóstico, sendo um preditor de morte mais forte em pacientes com covid-19 do que em pacientes com Influenza (Shafran *et al.*, 2021). O manejo racional é apoiado pela Procalcitonina (PCT), cujo valor ≥ 0.2 ng/mL tem

alto Valor Preditivo Negativo (NPV 0.92) para descartar coinfeção (Moreno-García *et al.*, 2022; Giannella *et al.*, 2022).

Palavras-chave: SARS-CoV-2; coinfeção bacteriana; superinfecção; resistência antimicrobiana (AMR); *Staphylococcus aureus*; procalcitonina; UTI.

Abstract: The covid-19 pandemic significantly increased morbidity and mortality due to secondary bacterial and fungal infections (Che Yusof *et al.*, 2023). The overall pooled prevalence of bacterial infection in hospitalized patients is 26.84% (Alshaikh *et al.*, 2022), escalating significantly in Intensive Care Units (ICU) to 41.46% (Che Yusof *et al.*, 2023). Conversely, confirmed bacterial coinfection upon admission is low, ranging from 0.76% to 3.46% (Vaughn *et al.*, 2021; Kaal *et al.*, 2021). Despite this, empirical antibiotic use was highly prevalent, prescribed to 56.6% of US hospitalized patients (Vaughn *et al.*, 2021). Key superinfection pathogens include multidrug-resistant Gram-negatives like *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* (Miri Mizher Al Muhana *et al.*, 2023; Sherif *et al.*, 2023). Risk factors for community-onset (CO) coinfection include age (RR 1.30 per 10 years) and Charlson comorbidity score (RR 1.20) (Vaughn *et al.*, 2021). For nosocomial infections (HA/SI), predictors include Invasive Mechanical Ventilation (IMV) (RR 4.63), dementia (RR 2.06), and active cancer (RR 1.52) (Rosa *et al.*, 2024). Secondary bacterial infection is a stronger predictor of death in covid-19 patients compared to Influenza patients (Shafran *et al.*, 2021). Rational antibiotic management is supported by Procalcitonin (PCT), with values ≥ 0.2 ng/mL demonstrating a high Negative Predictive Value (NPV 0.92) for ruling out co-infection (Moreno-García *et al.*, 2022; Giannella *et al.*, 2022).

Keywords: SARS-CoV-2; bacterial coinfection; superinfection; antimicrobial resistance (AMR); *Staphylococcus aureus*; procalcitonin; ICU.

INTRODUÇÃO

A pandemia de covid-19 demonstrou a vulnerabilidade dos pacientes a infecções secundárias, um fenômeno comum em infecções virais respiratórias graves (Che Yusof *et al.*, 2023; Langford *et al.*, 2020 citado em Adalbert *et al.*, 2021). A incerteza clínica e o medo de uma rápida deterioração do quadro levaram a um uso generalizado e empírico de antibióticos (Vaughn *et al.*, 2021).

O desafio central reside na dicotomia entre a baixa prevalência de coinfeção na admissão e a alta taxa de infecções hospitalares (superinfecções) em UTIs (Garcia-Vidal *et al.*, 2021 citado em Moreno-García *et al.*, 2022). O uso excessivo de agentes de amplo espectro, como as cefalosporinas (classe mais comum em 8 de 18 estudos) (Alshaikh *et al.*, 2022), impulsiona a crise da Resistência Antimicrobiana (AMR) (Sherif *et al.*, 2023).

Esse estudo tem como objetivo fornecer um detalhamento aprofundado da epidemiologia, dos fatores de risco, dos mecanismos de patogênese imunológica e das estratégias de gestão antimicrobiana, utilizando dados específicos e comparativos de diversos coortes.

METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão de literatura fundamentada por meio da pesquisa, seleção, leitura e condensação das constatações encontradas em um banco de artigos científicos acerca da análise da prevalência, dos fatores de risco, dos patógenos (incluindo Gram-negativos multirresistentes) e do impacto das coinfeções e superinfecções bacterianas e fúngicas nos desfechos clínicos (como mortalidade e uso de antibióticos) em pacientes hospitalizados com covid-19.

Para a busca dos artigos, utilizou-se a plataforma PubMed. Os critérios de seleção foram: o descritor em inglês “Bacterial co-infection in covid-19”, o período de publicação entre os anos de 2020 e 2025 e o “free full text”. Todos os trabalhos obtidos estavam na língua inglesa.

A busca obteve 1014 artigos, dos quais foram pré-selecionados 29 trabalhos de acordo com o título e, destes, 22 foram escolhidos para serem utilizados de acordo com a leitura do “Abstract” e análise de adequação ao tema a ser abordado nesta revisão literária.

RESULTADOS

Prevalência e Padrões de Uso de Antibióticos

A frequência de infecções e o manejo com antibióticos diferem significativamente:

- **Prevalência Geral:** A prevalência agrupada de infecção bacteriana foi de 26,84% (Alshaikh *et al.*, 2022). A prevalência foi mais alta na Europa (39,19%) (Alshaikh *et al.*, 2022).
- **Coinfecção na Admissão (CO):** Em grandes coortes hospitalares, a coinfecção confirmada foi de apenas 3,46% (Vaughn *et al.*, 2021) ou 0,76% (Karami *et al.*, 2020 citado em Alshaikh *et al.*, 2022). No entanto, um estudo de Barcelona relatou coinfecção em aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados (Moreno-García *et al.*, 2022; Garcia-Vidal *et al.*, 2021b citado em Moreno-García *et al.*, 2022).
- **Uso Empírico de Antibióticos (EAT):** 56,6% dos 1705 pacientes hospitalizados na coorte MI-COVID19 (EUA) receberam EAT precoce (Vaughn *et al.*, 2021; Baghdadi *et al.*, 2021)

Etiologia Bacteriana e AMR

Os patógenos de superinfecção são frequentemente resistentes:

- **Patógenos Comuns:** Os mais prevalentes em metanálises são *Acinetobacter baumannii* (23,25%), *Klebsiella pneumoniae* (15,24%) e *Pseudomonas aeruginosa* (11,09%) (Che Yusof *et al.*, 2023). No trato respiratório inferior pós-covid-19, *Klebsiella* (15,7%), *Acinetobacter*

- (10.1%) e *Pseudomonas* (6.7%) foram os mais isolados (Sherif *et al.*, 2023).
- **Genes de Resistência:** Em isolados de *P. aeruginosa* de casos graves de covid-19 no Iraque, 90% continham o gene blaOXA-1 e 80% continham o gene blaCTX-M (Miri Mizher Al Muhana *et al.*, 2023).

Fatores de Risco e Prognóstico

Tipo de Infecção	Fator de Risco (Multivariado)	Detalhes Específicos/ RR	Fonte
CO (Admissão)	Idade	RR 1.30 por aumento de 10 anos	(Vaughn <i>et al.</i> , 2021)
	Escore de Comorbidade de Charlson	RR 1.20	(Vaughn <i>et al.</i> , 2021)
	IMC Baixo	RR 0.94 (IMC < 18.5 kg/m ² é fator de risco)	(Vaughn <i>et al.</i> , 2021)
Nosocomial (HA/SI)	Ventilação Mecânica Invasiva (VMI)	RR 4.63	(Rosa <i>et al.</i> , 2024)
	Demência	RR 2.06	(Rosa <i>et al.</i> , 2024)
	Câncer Ativo	RR 1.52	(Rosa <i>et al.</i> , 2024)
UTI (Bélgica)	Tratamento com Corticosteroides	P = 0.004 (Univariado)	(De Bruyn <i>et al.</i> , 2022)
Desfecho Grave (Omicron)	Coinfecção/Superinfecção	aOR 9.145 (vs. aOR 3.767 pré-Omicron)	(Murakami <i>et al.</i> , 2024)

DISCUSSÕES

Excesso de Antibióticos

Os dados revelam uma assimetria fundamental: a coinfecção bacteriana na admissão (CO) é um evento raro (3,46% em Vaughn *et al.*, 2021), mas as infecções adquiridas na UTI (superinfecções) são a regra, afetando até 41,46% dos pacientes críticos (Che Yusof *et al.*, 2023).

O alto uso de antibióticos empíricos (EAT) em 56,6% dos pacientes (Vaughn *et al.*, 2021) pode ter sido influenciado pela necessidade de excluir diagnósticos graves, dada a apresentação clínica semelhante de covid-19 grave e sepse bacteriana, como febre e dispneia (Moreno-García *et al.*, 2022). Em um estudo em UTI na Bélgica, a taxa de infecção secundária atingiu 68,1% dos 94 pacientes (De

Bruyn *et al.*, 2022), e nesses pacientes foi observado um tempo de permanência significativamente maior na UTI e hospitalar ($P < 0.001$ para ambos) (De Bruyn *et al.*, 2022).

O uso inadequado e maciço de antibióticos de amplo espectro na fase inicial (Vaughn *et al.*, 2021) impulsionou a pressão seletiva para cepas resistentes (Sherif *et al.*, 2023). Os patógenos mais prevalentes nas superinfecções respiratórias — *Klebsiella*, *Acinetobacter* e *Pseudomonas* (Sherif *et al.*, 2023) — são conhecidos por sua capacidade de multirresistência. Em pacientes graves, *P. aeruginosa* frequentemente carrega os genes blaOXA-1 (90%) e blaCTX-M (80%), indicando resistência a carbapenêmicos e β -lactâmicos (Miri Mizher Al Muhana *et al.*, 2023). Estes isolados eram idênticos à cepa *P. aeruginosa* PAO1, conhecida por produzir polissacarídeos que promovem a adesão e formação de biofilme (Miri Mizher Al Muhana *et al.*, 2023).

Fatores de Risco e Imunopatogênese

Os fatores de risco para infecção são diferenciados entre a comunidade e o ambiente hospitalar.

O estudo de Vaughn *et al.* (2021) demonstrou que, na coinfeção CO, o envelhecimento (RR 1.30 por 10 anos) e o aumento do escore de comorbidade de Charlson (RR 1.20) são fatores de risco significativos. Curiosamente, um IMC mais baixo (mediana 26.6 kg/m² vs 30.0 kg/m² nos não coinfectados) também foi associado à coinfeção (Vaughn *et al.*, 2021), sugerindo fragilidade e má nutrição (Lubkin *et al.*, 2024; Konturek *et al.* citado em Lubkin *et al.*, 2024).

Em ambientes de UTI, o risco é primariamente guiado por intervenções invasivas e imunossupressão. A VMI (RR 4.63) e o uso de Terapia de Substituição Renal (RRT) (RR 1.62) são os riscos iatrogênicos mais elevados (Rosa *et al.*, 2024). Além disso, o tratamento com corticosteroides foi associado a uma maior probabilidade de adquirir uma infecção bacteriana secundária em análise univariada em pacientes de UTI ($P = 0.004$) (De Bruyn *et al.*, 2022).

O próprio SARS-CoV-2 induz um estado de imunossupressão que facilita a superinfecção. Em um modelo murino, a infecção por um β -coronavírus (MHV) prejudicou a capacidade do hospedeiro de eliminar o patógeno bacteriano invasor (*P. aeruginosa* ou *S. pneumoniae*) e potencializou o dano ao tecido pulmonar (Peng *et al.*, 2022). Este mecanismo está ligado à disfunção lisossomal induzida pelo coronavírus, que interfere na depuração bacteriana (Peng *et al.*, 2022). A inibição da disfunção lisossomal, por meio do tratamento com CA-074Me, foi capaz de limitar a suscetibilidade pós-coronavírus à infecção secundária (Peng *et al.*, 2022), indicando um alvo terapêutico promissor.

Otimização do Diagnóstico com PCT

A coinfeção está fortemente ligada a piores desfechos. A infecção bacteriana secundária é um preditor de morte mais forte em pacientes com covid-19 do que em pacientes com Influenza (Shafran *et al.*, 2021). A gravidade da infecção bacteriana

também aumentou durante as ondas da pandemia: a coinfeção/superinfecção foi associada a um OR ajustado de 9.145 para desfechos graves (doença crítica ou morte) no período Omicron, significativamente maior que o OR de 3.767 no período pré-Omicron (Murakami *et al.*, 2024).

Dada a baixa prevalência de coinfeção na admissão e a necessidade de restringir o uso de antibióticos, os biomarcadores são vitais para o AMS.

- PCT e Regras de Descarte: A Procalcitonina (PCT) demonstrou alta capacidade de Valor Preditivo Negativo (NPV) de 0.92 para o ponto de corte ≥ 0.2 ng/mL (Moreno-García *et al.*, 2022; Giannella *et al.*, 2022; Kaal *et al.*, 2021), sugerindo que pacientes com PCT abaixo deste valor têm baixa probabilidade de coinfeção significativa.
- Modelo Preditivo: Giannella *et al.* (2022) desenvolveram um escore preditivo baseado no Índice de Charlson, Contagem de Leucócitos (WBC) e PCT para estratificar o risco. Para pacientes de risco intermediário (escore 1), é sugerida a utilização do CURB-65 ≥ 2 para decidir pelo tratamento antibiótico (Giannella *et al.*, 2022).
- Outros Preditores: Níveis de saturação de oxigênio 94% (OR 2.47) e níveis de ferritina < 338 (OR 2.63) foram fatores de risco independentes para coinfeção na admissão (Moreno-García *et al.*, 2022), complementando o uso do PCT.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção bacteriana em pacientes com covid-19 é primariamente um problema nosocomial (superinfecção), sendo a infecção na admissão rara. O uso excessivo de antibióticos de amplo espectro, como o demonstrado no estudo de Vaughn *et al.* (2021), exacerba a AMR, manifestada pela prevalência alarmante de *P. aeruginosa* produtora de ESBL e blaOXA-1 em casos graves (Miri Mizher Al Muhana *et al.*, 2023).

Para o manejo, é fundamental que as acadêmicas de medicina compreendam a necessidade de estratégias rigorosas de Antimicrobial Stewardship. O uso do PCT em conjunto com a estratificação de risco clínico (utilizando IMC, Comorbidades de Charlson, e o escore CURB-65) é vital para evitar o tratamento empírico desnecessário, protegendo assim os pacientes do risco de cepas MDR.

O detalhamento dos fatores de risco nosocomiais, como VMI (Rosa *et al.*, 2024) e o uso de corticosteroides (De Bruyn *et al.*, 2022), deve guiar as práticas de controle de infecção para limitar o impacto dessas complicações potencialmente letais.

REFERÊNCIAS

- ADALBERT, J. *et al.* **Staphylococcus aureus coinfection in patients with covid-19: a scoping review.** BMC Infectious Diseases, v. 21, n. 1, 985, 2021.
- ALSHAIKH, F. S. *et al.* **Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis.** PLoS ONE, v. 17, n. 8, e0272375, 2022.
- BAGHDADI, J. D. *et al.* **Antibiotic use and bacterial infection among inpatients in the first wave of covid-19: a retrospective cohort study of 64,691 patients.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, [S.L.], v. 65, n. 9, e01341-21, 2021.
- CHE YUSOF, R. *et al.* **Prevalence of bacterial coinfection, isolated pathogens, and antibiotic resistance in hospitalized covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis.** PeerJ, v. 11, e15265, 2023.
- DE BRUYN, A. *et al.* **Secondary bacterial infections in critically ill covid-19 patients: a single-centre retrospective cohort study.** BMC Infectious Diseases, v. 22, n. 1, 207, 2022.
- GIANNELLA, M. *et al.* **Predictive model for bacterial co-infection in patients hospitalized for covid-19: a multicenter observational cohort study.** Infection, v. 50, n. 6, p. 1243–1253, 2022.
- HIGGINS, E. *et al.* **Polymicrobial Infections in the Immunocompromised Host: The covid-19 Realm and Beyond.** Med. Sci., v. 10, n. 4, 60, 2022.
- KAAL, A. *et al.* **Diagnostic yield of bacteriological tests and predictors of severe outcome in adult patients with covid-19 presenting to the emergency department.** Emergency Medicine Journal, v. 38, n. 10, p. 685–691, 2021.
- LUBKIN, A. *et al.* **SARS-CoV-2 infection predisposes patients to coinfection with Staphylococcus aureus.** mBio, [S.L.], v. 15, n. 5, 2024.
- MENIS, A. A. *et al.* **The Effect on Mortality of Bacterial Co-Infections on Critically Ill Patients with Community-Acquired covid-19 and Influenza Pneumonia: A Systematic Review.** Viruses, v. 17, n. 6, 851, 2025.
- MIRI MIZHER AL MUHANA, B. M. *et al.* **Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) have a considerable risk to public health in the world.** Archives of Razi Institute, v. 78, n. 1, p. 397-403, 2023. DOI: 10.22092/ARI.2022.359035.2360.
- MORENO-GARCÍA, E. *et al.* **Bacterial co-infection at hospital admission in patients with covid-19.** International Journal of Infectious Diseases, v. 118, p. 197–202, 2022.
- MURAKAMI, Y. *et al.* **Difference in the impact of coinfections and secondary infections on antibiotic use in patients hospitalized with covid-19 between the Omicron-dominant period and the pre-Omicron period.** Journal of Infection and Chemotherapy, v. 30, n. 8, p. 853–859, 2024.

PENG, X. *et al.* **Coronavirus infection impairs host immunity against secondary bacterial infections.** The Journal of Immunology, v. 209, n. 7, p. 1314–1322, 2022.

ROSA, P. M. *et al.* **Risk factors for nosocomial bacterial infection in covid-19-hospitalized patients.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, [S.L.], 2024.

SHAFRAN, N. *et al.* **Secondary bacterial infection in covid-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients.** Scientific Reports, v. 11, n. 1, 12703, 2021.

SHERIF, M. A. E. H. *et al.* **Post covid-19 lower respiratory tract co-infections: bacterial and fungal agents.** European Journal of Medical Research, v. 28, n. 317, 2023.

TAYSI, M. R. *et al.* **Secondary infections in critical patients with covid-19 associated ARDS in the ICU: Frequency, microbiologic characteristics and risk factors.** Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, v. 33, n. 2, p. 181–187, 2023.

VAUGHN, V. M. *et al.* **Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (covid-19): a multi-hospital cohort study.** Clinical Infectious Diseases, v. 72, n. 10, p. e533–e541, 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao orientador e professor pela orientação dedicada e incentivo ao rigor científico para a produção deste estudo. Ademais, aos pesquisadores cujos trabalhos embasaram esta revisão.