

## COVID-19 E COINFECÇÃO BACTERIANA COVID-19 AND BACTERIAL COINFECTION

Luan Tardem Veloso Teixeira<sup>1</sup>  
Paula Pitta de Resende Cortes<sup>2</sup>

**RESUMO:** A pandemia mundial do COVID-19, iniciada no ano de 2019 por uma variante do coronavírus, trouxe ao mundo um sentimento de medo pelo grande número de mortos vítimas da doença. A maioria dos infectados pelo vírus em questão desenvolvem sintomas leves, porém um grupo de indivíduos, sobretudo grupos de risco os quais fazem parte pacientes imunocomprometidos, doentes crônicos e comórbidos, podem desenvolver sintomas graves, na qual a síndrome respiratória aguda é a principal complicação descrita. Além disso, uma outra preocupação concomitante aos sintomas do coronavírus, a coinfeção bacteriana, pode levar a desfechos fatais por sua gravidade, principalmente nos pacientes que necessitam de intervenção invasiva, como a ventilação mecânica e acessos profundos com catéter, que podem disseminar esses microorganismos e levar a um quadro de infecção generalizada e sepse. Assim, essa revisão narrativa possui como objetivo sintetizar pontos relacionados à COVID 19 e sua complicação por coinfeção bacteriana.

**Palavras-Chave:** Covid-19. Sars-cov-2. Coinfecção Bacteriana. Pneumonia.

**ABSTRACT:** The global COVID-19 pandemic, started in 2019 by a variant of the coronavirus, brought a feeling of fear to the world due to the large number of deaths from the disease. Most of those infected by the virus in question develop mild symptoms, but a group of individuals, especially risk groups which are immunocompromised patients, chronic and comorbid patients, can develop severe symptoms, in which acute respiratory syndrome is the main complication described. In addition, another concern concomitant with coronavirus symptoms, bacterial coinfection, can lead to fatal outcomes due to its severity, especially in patients who require invasive intervention, such as mechanical ventilation and deep catheter accesses, which can spread these microorganisms and lead to generalized infection and sepsis. Thus, this narrative review aims to synthesize points related to COVID 19 and its complication by bacterial coinfection.

**Keywords:** Covid-19. SARS-CoV-2. Bacterial coinfection. Pneumonia.

---

<sup>1</sup>Acadêmico de medicina. Universidade de Vassouras (UV). Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-3092-0070>

<sup>2</sup>Docente e coordenadora do curso de medicina da universidade de Vassouras. Universidade de vassouras (UV). Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-5935-7045>

## INTRODUÇÃO

No ano de 2019, foi identificado na cidade de Wuhan, na china, uma variante viral da família coronaviridae, denominado SARS-CoV-2, pertencente ao gênero  $\beta$ -coronavírus, capaz de infectar humanos e responsável pelo surgimento de uma pandemia mundial que se faz presente até os dias atuais (KHALIL, 2020). Esse novo agente etiológico, ao infectar seres humanos, se liga a receptores da enzima conversora de angiotensina 2 para penetrar nas células do hospedeiro, principalmente no trato respiratório superior, e utilizar o aparato celular para a replicação viral e infecção de demais células do organismo (PRIMBOOM L, 2020; BAKHIET M, 2021). Diante da infecção, o sistema imunológico recruta células de defesas e, por meio dos mecanismos de combate a infecção, liberam uma tempestade de citocinas inflamatórias que estão diretamente relacionadas à mortalidade da doença (SONG P, 2020).

O quadro clínico desses pacientes está diretamente relacionado à virulência do vírus e a resposta do hospedeiro (TUFAN A, 2020). Em grande maioria, adultos jovens e pessoas previamente hípidas, desenvolvem sintomas mais comuns de síndrome gripal, sendo a febre, tosse, coriza e dor de cabeça os principais e primeiros sintomas a surgirem (LOFTI M, 2020). Já em pacientes imunodebilitados, doentes crônicos e pacientes com comorbidades, o agravamento da doença pode ocorrer por descompensação da patologia prévia, ou desenvolvimento da síndrome respiratória aguda (GIOVANETTI M, 2021).

Para o paciente grave que necessita de internação em centro de terapia intensiva, sobretudo os sob ventilação mecânica invasiva, há um grande risco de coinfeção bacteriana (CHEN X, 2020). Além disso, o uso indiscriminado de antibioticos como terapia para COVID-19 pode culminar no surgimento de resistência bacteriana, e por isso a indicação deve ser precisa, por meio de exames clínicos, complementares ou laboratoriais que comprovem de fato a presença desses microorganismos no indivíduo (TOWNSEND L, 2020).

O objetivo desse estudo foi revisar e sintetizar aspectos da COVID-19, sua forma de apresentação e quadro clínico, além da complicação pela coinfeção bacteriana ao SARS-Cov-2 e ressaltar a importância da identificação precisa desses microorganismos. A detecção exata do agente responsável pela coinfeção, corrobora para a indicação

correta do antibiótico de escolha, evitando, dessa forma, a formação de mecanismos de resistências bacterianas.

## 1. SARS-CoV-2: características e patogenia

A família coronavírus é genotípicamente dividida em 4 gêneros: alfa coronavírus, beta coronavírus, Gamma coronavírus e Delta coronavírus. Os Alfa coronavírus e os Beta coronavírus são os mais susceptíveis a causarem doenças em mamíferos, tendo grande capacidade de adaptação aos organismos e nichos ecológicos, e, por isso, possuem grande potencial para desencadear epidemias globais (WOO PC, 2009;). Além disso, o gênero Beta coronavírus é subdividido em 4 linhagens, A, B, C e D, sendo diferenciadas pela sequência genética de cada exemplar (KIRTIPAL N, 2020). Recentemente, na cidade de Wuhan, na china, foi descoberto e descrito uma nova espécie de coronavírus, denominada SARS-CoV-2, responsável por uma epidemia global ainda em duração até os dias atuais (DERMAKU-SOPJANI M, 2021).

A variante SARS-CoV-2 é classificado do gênero Beta coronavírus linhagem B, RNA fita simples com envelope. A transmissão entre humanos ocorre do tipo oral-fecal, a qual partículas infectadas – principalmente gotículas de saliva expelidas por pessoas contaminadas – chegam a tecidos do trato respiratório superior dos indivíduos, e, proteínas virais, presentes no envelope, utilizam os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE<sub>2</sub>) para penetrar nas células do hospedeiro (YESUDHAS, 2021; SANG J, 2020). Além disso, esse receptor também está presente em outros tecidos corporais, como células renais, alvéolos, células intestinais e leucócitos (ZARANDI PK, 2021). Após a entrada do vírus no citoplasma celular, o seu genoma é liberado, utilizando o aparato celular do hospedeiro para a replicação do seu RNA e formação das estruturas necessárias para produção da suas cópias virais (HARRISON, AG, 2020).

A patogênese da doença está ligada à ação viral no hospedeiro humano e à resposta imunológica decorrente da infecção (WANG MY, 2019). Clinicamente, o paciente pode iniciar os sintomas com uma síndrome gripal, apresentando febre, tosse, coriza e dor de cabeça, e, conforme a gravidade da doença, manifestar sinais sistêmicos ligados à pneumonia viral, chegando a denominada síndrome respiratória aguda (HU B, 2020). A gravidade da doença está ligada à resposta inflamatória à infecção. A presença do patógeno em células corporais, sobretudo no tecido pulmonar, desencadeia a ativação do sistema imunológico, a qual macrófagos e linfócitos liberam citocinas que, podem

resolver a infecção ou desencadear uma resposta inflamatória exagerada, responsável pelas manifestações sistêmicas (TAY MZ, 2020).

Essa resposta inflamatória exagerada, é mediada por células de defesas que liberam citocinas sinalizadoras no organismo (TURNQUIST C, 2020). Em casos mais graves da COVID-19, a tempestade de citocinas liberadas no sangue é responsável pelo surgimento desde manifestações leves como febre e mialgias, à manifestações graves decorrentes do efeito apoptótico celular, como lesões renais, hepáticas e cardíacas (WANG J, 2020). Diante disso, essa resposta imunológica, presente sobretudo nos casos graves da doença, é determinante na sua evolução, pelo fato das chances de falência múltipla de órgão e morte (SONG P, 2020).

Nos quadros infecciosos leves ou assintomáticos, forma de apresentação mais comum em jovens e pessoas rígidas, a infecção viral é neutralizada de forma eficaz pelo sistema imune em poucos dias, sendo febre, tosse, coriza e dor de cabeça como os sintomas mais descritos (HU B, 2020). Esses pacientes não requerem internações sendo monitorados de forma domiciliar, liberados da quarentena em torno de 10 a 14 dias (SIMUDHAS D, 2021).

Nos pacientes que apresentam quadro clínico mais grave, o suporte terapêutico se faz pelo tratamento sintomático, o qual a síndrome respiratória aguda é a forma mais apresentada nos centros de tratamento (RODRIGUEZ A, 2020). Sendo assim, o suporte ventilatório não invasivo, com máscara de oxigênio ou cateter nasal, se faz presente nos pacientes clinicamente estáveis, monitorados pela saturação sanguínea de oxigênio (GARCÍA-SALIDO, 2021). Além disso, pacientes internados em UTI sob ventilação orotraquel estão expostos à patógenos bacterianos ali presentes capazes de causar infecções graves que podem levar à sepse, sendo a pneumonia a principal infecção de origem (ELABBADI A, 2021).

Sendo assim, a coinfeção bacteriana com a COVID-19 em alguns casos, aumenta a gravidade do paciente (NORY, 2021). Essas infecções podem ser decorrente da comunidade, ou seja, o paciente já chega no ambiente hospitalar com ambas, ou pode ser adquirida no ambiente hospitalar conforme a exposição, na qual pacientes em UTI estão mais propícios (SREENATH, 2021)

## 2. Coinfecção bacteriana em pacientes hospitalizados com COVID

Além de toda a patogênese causa pelo SARS-CoV-2, a coinfecção bacteriana associada à COVID-19 implica significativamente no prognóstico e sobrevida do paciente infectado. A resposta do sistema imunológico à infecção viral, tanto pela imunidade inata quanto a imunidade celular, além da resposta inflamatória exacerbada, contribuem para a susceptibilidade de colonização de tecidos por bactérias – sendo o pulmão descrito como principal sítio de coloração – (ARUNACHALAM OS, 2020). As principais bactérias isoladas em amostras dos pacientes são: *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* e *Klebsiella* spp, podendo desenvolver graves respostas sistêmicas e levar à morte por choque séptico (FATTORINI L, 2020).

Imunocomprometidos, comórbidos e pacientes com doenças crônicas prévias, sendo as principais doenças descritas a diabetes, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a obesidade, as doenças cardiovasculares e o HIV, possuem maior risco para o desenvolvimento de coinfeções bacterianas, devido ao comprometimento do sistema imunológico (EJAZ H, 2020). Além disso, pacientes internados em centros de terapia intensiva, sobretudo os que necessitam de ventilação mecânica (FATTORINI L, 2020), estão também mais propícios, devido ao ambiente hospitalar com índice de bactérias resistentes, associado ao surgimento de biofilmes bacterianos nos materiais de procedimento invasivo (ROY R, 2018).

Além disso, no início da pandemia do COVID-19, pode-se observar a prescrição precoce de antibióticos em diversos centros de tratamento (VAUGHN VM, 2021; LANGFOR BJ, 2021). O uso indiscriminado desses fármacos, principalmente sem comprovação científica de eficácia, pode trazer sérios riscos do desenvolvimento de mecanismos de resistências bacterianas (LANGFOR BJ, 2021). Diante ao exposto, fica claro a necessidade de avaliações e diagnósticos por meio de exames clínicos e laboratoriais da presença de bactérias coexistentes ao SARS-CoV-2 para a prescrição correta de determinados antibióticos em pacientes diagnosticados com COVID (ROSSATO L, 2020). Vale ressaltar, que doentes hospitalizados em estado grave, com grande potencial para risco de superinfecções, há a necessidade do início da antibioticoterapia precoce, de modo a não agravar ainda mais seu estado de saúde (GINSBURG AS, 2020).

Sendo assim, alguns métodos são importantes para o diagnóstico de coinfeção bacteriana antes do início de antibioticoterapia (NORI P, 2021). Alguns exames podem ser cruciais para tais diagnósticos, e devem ser realizados durante o manejo dos pacientes em internações por SARS-CoV-2 (ZHU, 2020). O exame clínico do paciente é indispensável e realizado sempre a beira leito, avaliando os sinais e sintomas referentes as complicações patológicas ou surgimento de novas infecções. Ademais, exames laboratoriais podem ser cruciais para o diagnóstico de dessas infecções, sendo comumente disponibilizados em hospitais e centros de tratamento (FATTORINI, 2020). O hemograma completo, cultura, GRAM e exames de imagens podem corroborar para tal diagnóstico, sendo necessária sua realização sempre que possível.

Uma metanálise, na qual selecionou 24 estudos na China, Cingapura, Espanha, Estados Unidos, avaliou 3.506 pacientes nos quais 3.338 pacientes foram avaliados para infecção bacteriana. Desses pacientes, 281 (8,4% dos pacientes testados) tiveram confirmação para infecção por bactérias (LANGFORD, 2020). Quanto à mortalidade, tal prognóstico foi maior nos pacientes com infecção confirmada, sobretudo em pacientes idosos (WANG, 2020). Outro estudo, realizado na Inglaterra, avaliou 254 pacientes desde a admissão até o final da internação em UTI. No total, 83 (32,6%) pacientes foram diagnosticados com infecção bacteriana, e demonstrou-se que o prognóstico deles foi mais grave, aumentando o tempo de internação e taxa de óbito maior quando comparado ao grupo não infectado (BASKARAN, 2021).

Por fim, é importante o domínio do profissional responsável pelo manejo da antibioticoterapia, o conhecimento dos possíveis patógenos mais comuns nos seus sítios de colonização, assim como as bactérias presentes no hospital em que atua (BAKALETZ, 2017). Dessa forma, o tratamento correto do paciente contribui para seu melhor prognóstico e maior sobrevida, evitando futuras sequelas (VAUGHN. 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O surgimento de um novo vírus, da família coronavírus, em 2019, foi responsável por uma pandemia mundial que fez milhares de pessoas de vítimas. O quadro clínico desenvolvido pelos pacientes está diretamente ligado à virulência do vírus e do sistema imunológico do paciente. Pacientes hígidos, jovens e saudáveis desenvolvem na sua maioria sintomatologia leve, de uma síndrome gripal, enquanto um grupo de pacientes, nos quais comórbidos, doentes crônicos e imunodeprimidos fazem parte, podem

desenvolver sintomas graves, na qual a síndrome respiratória aguda é a principal preocupação, necessitando de intervenções mais invasivas.

Além da infecção pelo SARS-CoV-2, uma nova preocupação é a coinfeção bacteriana nos pacientes, agravando seu prognóstico. Como observado nos estudos científicos, apesar de não ser tão prevalente, a coinfeção pode vir com o paciente já na admissão, ou ser adquirida em ambiente hospitalar, principalmente nos pacientes em ventilação mecânica inasiva. Essa associação dos patógenos, virais e bacterianos, pode aumentar o tempo de internação dos pacientes, aumentar o tempo de intervenção invasiva, como a ventilação mecânica, e aumentar também o risco de vida.

Sendo assim, é importante a identificação dessa coinfeção pelos profissionais de saúde por meio de testes diagnósticos específicos, e que a intervenção principalmente com uso de antibióticos ocorra de maneira mais precoce possível. Vale ressaltar que o uso indiscriminado desse medicamento, em casos não confirmados da infecção microbiana, pode trazer danos a saúde do paciente, como toxicidade medicamentosa e resistência bacteriana a antibióticos. Por isso, é necessário o conhecimento do profissional e o cuidado para que a conduta seja adequada a cada caso.

## REFERÊNCIAS

ARUNACHALAM, Prabhu S. *et al.* Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. **Science**, v. 369, n. 6508, p. 1210-1220, 11 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abc6261>. Acesso em: 18 set. 2021.

BAKALETZ, Lauren O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. **Current Opinion in Microbiology**, v. 35, p. 30-35, fev. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>. Acesso em: 19 set. 2021.

BAKHLET, Moiz; TAURIN, Sebastien. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.11.001>. Acesso em: 19 set. 2021.

BASKARAN, Vadsala et al. "Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England." **Journal of medical microbiology**, vol. 70, n. 4, p. 001350, aph. 2021. doi:10.1099/jmm.0.001350. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861190/>. Acesso em: 18 de out. 2021.

CHEN, Xi *et al.* The microbial coinfection in COVID-19. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 18, p. 7777-7785, 11 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>. Acesso em: 18 set. 2021.

DĚRMAKU-SOPJANI, Miribane; SOPJANI, Mentor. Molecular characterization of SARS-CoV-2. **Current Molecular Medicine**, v. 20, 3 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1566524020999201203213037>. Acesso em: 18 set. 2021.

EJAZ, Hasan *et al.* COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1833-1839, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>. Acesso em: 19 set. 2021.

ELABBADI, Alexandre *et al.* Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. **Infection**, 3 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>. Acesso em: 18 set. 2021.

FATTORINI, L *et al.* Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. **Ann Ist Super Sanita**, v. 56, n. 3, p. 359-364, jul-sep. 2020. Disponível em: ANN\_20\_03\_14.pdf (iss.it). Acesso em: 19 set. 2021

GARCÍA-SALIDO, Alberto *et al.* Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). **Anales de Pediatría**, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.005>. Acesso em: 19 set. 2021.

GINSBURG, Amy Sarah; KLUGMAN, Keith P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 12, p. e1453-e1454, dez. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30444-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30444-7). Acesso em: 19 set. 2021.

GIOVANETTI, Marta *et al.* Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.102>. Acesso em: 18 set. 2021.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 41, n. 12, p. 1100-1115, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>. Acesso em: 19 set. 2021.

HU, Ben *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, 6 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Acesso em: 18 set. 2021.

KIRTIPAL, Nikhil; BHARADWAJ, Shiv; KANG, Sang Gu. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104502, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>. Acesso em: 18 set. 2021.

KHALIL, Omar Arafat Kdudsi; KHALIL, Sara da Silva. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473-479, 10 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>. Acesso em: 19 set. 2021.

LANGFORD, Bradley J. *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 4, p. 520-531, abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>. Acesso em: 19 set. 2021.

LOTFI, Melika; REZAEI, Nima. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 1864-1874, 19 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26123>. Acesso em: 19 set. 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, 24 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>. Acesso em: 18 set. 2021.

PRUIMBOOM, Leo. SARS-CoV 2; Possible alternative virus receptors and pathophysiological determinants. **Medical Hypotheses**, p. 110368, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110368>. Acesso em: 18 set. 2021.

RODRÍGUEZ, A. *et al.* Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. **Medicina Intensiva**, v. 44, n. 9, p. 525-533, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.018>. Acesso em: 18 set. 2021.

ROSSATO, Luana; NEGRÃO, Fábio Juliano; SIMIONATTO, Simone. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? **American Journal of Infection Control**, v. 48, n. 9, p. 1129-1130, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.192>. Acesso em: 19 set. 2021.

ROY, Ranita *et al.* Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. **Virulence**, v. 9, n. 1, p. 522-554, 27 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1313372>. Acesso em: 19 set. 2021.

SHANG, Jian *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 6 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>. Acesso em: 19 set. 2021.

SONG, Peipei *et al.* Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. **Clínica Chimica Acta**, v. 509, p. 280-287, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>. Acesso em: 19 set. 2021.

SREENATH, K *et al.* "Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19." **Microbiology spectrum**, v. 9, n. 1, p. 0016321, sep. 2021. doi:10.1128/Spectrum.00163-21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287033/>. Acesso em: 18 ou. 2021.

TAY, Matthew Zirui *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363-374, 28 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>. Acesso em: 18 set. 2021.

TOWNSEND, Liam *et al.* Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 2, n. 3, 25 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa071>. Acesso em: 18 set. 2021.

TUFAN, Abdurrahman; AVANOĞLU GÜLER, Aslıhan; MATUCCI-CERINIC, Marco. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. **TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES**, v. 50, n. SI-1, p. 620-632, 21 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>. Acesso em: 18 set. 2021.

TURNQUIST, Casmir *et al.* Cytokine Storms in Cancer and COVID-19. **Cancer Cell**, v. 38, n. 5, p. 598-601, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.019>. Acesso em: 19 set. 2021.

VAUGHN, Valerie 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**, 21 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>. Acesso em: 19 set. 2021.

WANG, Jin *et al.* Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 108, n. 1, p. 17-41, 13 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jlb.3covr0520-272r>. Acesso em: 18 set. 2021.

Wang, Lang, et al. "Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up." **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 639-645, jun. 2020. Disponível em: <https://scholar.google.com/scholar?hl=en&q=Wang+L%C3%A0+W%C3%90+C+Yu+X%C3%90+C+Hu+D%C3%A0+M%C3%90+C+Liu+H+et+al.+Coronavirus+disease+2019+in+elderly+patients%3A+characteristics+and+prognostic+factors+based+on+4-week+follow-up.+J+Infect+2020+%28%28Liu%2C+Zhou%29+Department+of+Cardiology%2C+Renmin+Hospital+of+Wuhan+University%2C+Wuhan+430060%2C+China%29>. Acesso em: 10 out. 2021.

WANG, Mei-Yue *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 25 nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>. Acesso em: 18 set. 2021.

WOO, Patrick C. Y. *et al.* Coronavirus Diversity, Phylogeny, and Interspecies Jumping. **Experimental Biology and Medicine**, v. 234, n. 10, p. 1117-1127, out. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3181/0903-mr-94>. Acesso em: 19 set. 2021.

YANG, Yicheng *et al.* SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. **Virology Journal**, v. 17, n. 1, 29 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01369-z>. Acesso em: 19 set. 2021.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, 4 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>. Acesso em: 18 set. 2021.

ZARANDI, Peyman Kheirandish *et al.* SARS-CoV-2: From the pathogenesis to potential anti-viral treatments. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 137, p. 111352, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111352>. Acesso em: 18 set. 2021.

ZHU, Xiaojuan *et al.* Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. **Virus Research**, v. 285, p. 198005, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>. Acesso em: 18 set. 2021.