

Prognóstico da COVID-19 em pacientes com coinfeção viral: revisão de literatura

COVID-19 prognosis in patients with viral coinfection: literature review

Vitor Itiro **ISHISAKI**¹, Amanda Collere **MELARA**¹, Carlos WAHL-FILHO¹, Julia Moura **BARONCINI**¹, Júlia Serbena **TEDESCHI**¹, Letícia Lopes **MACHADO**¹, Mariana Vieira Cavalcante da **SILVA**¹, Marina Teixeira de Freitas **DIAS**¹, Liya Regina **MIKAMI**¹.

RESUMO

Introdução: Casos de infecção pelo coronavírus surgiram em 2019 e fatores de risco podem conduzir complicações, entre elas, a coinfeção viral podendo comprometer a resposta imunológica e interferir no prognóstico.

Objetivos: Analisar estudos sobre coinfeção viral na COVID-19, avaliando prevalência e correlação com seu prognóstico.

Métodos: Foram realizadas buscas em bases de dados utilizando os descritores: SARS-COV 2, coinfeção, vírus, coronavírus, e COVID-19.

Resultados: Foram selecionados 12 artigos com os seguintes vírus: influenza, HIV e herpes. Apesar da coinfeção com influenza ser pouco prevalente, seu reconhecimento permitiu compreender diferentes manifestações clínicas e tratamento adequado. Já a coinfeção com HIV revelou que pacientes com AIDS não tratada tiveram pior prognóstico. Por fim, a coinfeção com herpes resultou em reativação, com os seguintes tipos associados: HSV-1, HSV-3, EBV, CMV e HHV-6.

Conclusão: Não há evidências científicas suficientes para afirmar que a coinfeção com SARS-COV 2 com outros vírus traz pior prognóstico para COVID-19, sendo necessários mais estudos sobre tais interações.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, coinfeção, vírus.

ABSTRACT

Introduction: Cases of coronavirus infection emerged in 2019 and risk factors can lead to complications, including viral coinfection, which can compromise the immune response and interfere with prognosis.

Objectives: To analyze studies on viral coinfection in COVID-19, evaluating prevalence and correlation with its prognosis.

Methods: Database searches were performed using the descriptors: SARS-COV 2, coinfection, virus, coronavirus, and COVID-19.

Results: Twelve articles with the following viruses were selected: influenza, HIV and herpes. Although coinfection with influenza is not very prevalent, its recognition made it possible to understand different clinical manifestations and appropriate treatment. Coinfection with HIV revealed that patients with untreated AIDS had a worse prognosis. Finally, coinfection with herpes resulted in reactivation, with the following types associated: HSV-1, HSV-3, EBV, CMV, and HHV-6.

Conclusion: There is not enough scientific evidence to state that coinfection with SARS-COV 2 with other viruses brings a worse prognosis for COVID-19, and further studies on such interactions are needed.

KEYWORDS: COVID-19. Coinfection. Virus.

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de infecção pelo SARS-COV 2 surgiram no final de 2019 e, rapidamente, se espalharam por todos os países, resultando na pandemia da COVID 19 com grande impacto mundial. Desde lá, muitas pesquisas foram feitas a fim de descobrir a origem do SARS-COV 2.^{1,2,3,4}

Segundo o Our World Data (2022), organização que publica dados estatísticos mundiais, até agosto de 2022 havia sido confirmado, no mundo, 588.982.000 casos de COVID-19, com 6.433.159 óbitos. O país com maior número de casos confirmados foram os Estados Unidos da América, com 92.638.000 pessoas contaminadas, alcançando a marca de 1.001.001 óbitos. Já países como Austrália, Nova Zelândia e Canadá contaram com 9.990.000 casos e 13.734 mortes, 1.730.000 casos e 1.869 mortes e 4.193.977 casos e 44.049 mortes, respectivamente.⁵ No Brasil, foram registrados 34.124.579 casos e 681.006 mortes foram confirmadas, ocupando o terceiro lugar no ranking mundial no número de casos e o segundo no de óbitos. Assim, a incidência observada de COVID-19 no país foi de 16.238,4/100 mil habitantes e mortalidade de 324,1/100 mil habitantes.⁶

Os pacientes infectados pelo SARS-COV 2 podem ser assintomáticos ou apresentarem quadros críticos. O leve é caracterizado por tosse, dor de garganta, coriza, possível anosmia e ageusia, febre, mialgia, fadiga e/ou cefaleia; no moderado, observa-se tosse e febre persistentes, adinamia, prostração, hiporexia, diarreia, além da presença de pneumonia, que pode ser assintomática ou em vários níveis de gravidade. Os quadros graves são marcados pela síndrome respiratória aguda grave (desconforto respiratório, sensação de dor ou pressão torácica, cianose e saturação de oxigênio inferior a 95%). Seps, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva são constatados nos casos mais críticos.⁷

Além das manifestações agudas, potencialmente graves, alterações clínicas prolongadas culminam em quadros denominados COVID longa. Por definição, ela é a condição pela qual os indivíduos afetados não se recuperam por várias semanas ou meses após o início dos sintomas sugestivos de COVID-19.⁸ A maioria dos pacientes apresenta dois ou três sintomas, de forma simultânea. De acordo com Miranda et al. (2022), a COVID longa teve início após infecção leve, moderada e grave, respectivamente em 60%, 13% e 27% dos casos e não se restringiu a faixas etárias específicas.⁸

O sequenciamento genético do vírus permitiu o conhecimento de suas características estruturais e patológicas, auxiliando no desenvolvimento de vacinas e na condução da pandemia pelos profissionais da saúde.⁹ Através desse método, foi possível ainda detectar mutações adaptativas em seu material genético que marcaram o surgimento de variantes do SARS-COV 2. Essas variantes apresentam mutações principalmente no gene que codifica a proteína S, presente na superfície

externa do envelope viral e responsável pela entrada do vírus nas células hospedeiras, através da ligação nos receptores ECA-2. Assim, é possível que essas alterações no genoma estejam relacionadas à maior transmissibilidade, virulência, taxa de reinfecção e resistência aos anticorpos, por maior afinidade provocada entre essa proteína e seus respectivos receptores de membrana.^{9,10}

Os principais fatores de risco para COVID-19, que podem levar a possíveis complicações, são o tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, idade maior ou igual a 60 anos e doenças que acarretam imunossupressão, como diabetes e neoplasias.¹¹ Além disso, alguns biomarcadores - como a proteína C-reativa, o D-dímero, a trombocitopenia e a linfocitopenia - determinam pior prognóstico.¹²

Existe ainda a possibilidade de infecções por outros patógenos virais associados ao quadro de COVID-19 serem fatores de risco para maior gravidade da doença ou pior prognóstico, embora pouco abordado na literatura atualmente. A presença da coinfeção poderia comprometer a resposta imunológica e assim afetar tanto a evolução da doença como o próprio resultado terapêutico.

Nesse sentido, o objetivo do presente artigo foi analisar estudos que relatassem os casos de coinfeção de SARS-COV 2 com outros patógenos virais, a fim de avaliar sua prevalência e determinar se a presença de infecção viral associada estaria levando a pior prognóstico da doença e, assim, fornecer dados para a literatura científica da área.

MÉTODOS

Foram realizadas buscas em bases de dados eletrônicas (PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde) sendo que os descritores utilizados para as pesquisas foram: SARS-COV 2, coinfeção, vírus, coronavírus, COVID-19 e seus correspondentes em inglês. Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigo original, relato de caso, artigos em inglês e português. Foram excluídos artigos que abordassem infecção por outros patógenos não virais e revisão de literatura (Figura 1).

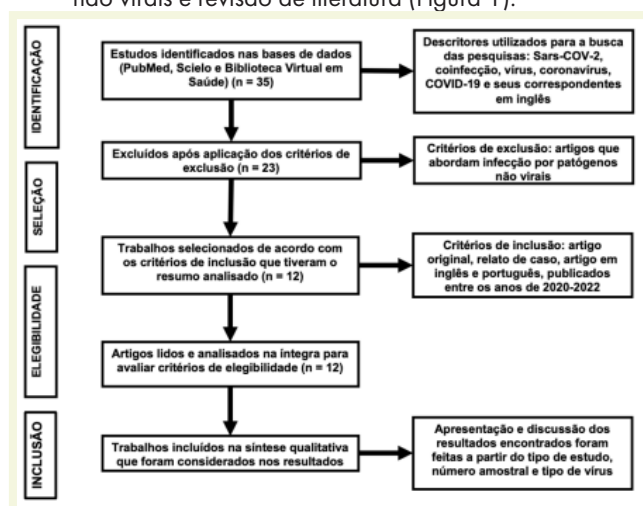


FIGURA 1 - Esquema metodológico utilizado na seleção dos artigos

Para análise dos resultados foram selecionados 12 artigos. A apresentação e discussão dos resultados encontrados foram feitas sobre 3 perspectivas: tipo de estudo, número amostral e tipo de vírus.

Seguindo essa estratégia, houve número maior de referências, garantindo a análise da maioria dos trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos. É válido ressaltar a reduzida quantidade de trabalhos relacionados à temática escolhida na base de dados, sendo as publicações relacionadas à vacinação como as mais prevalentes.

RESULTADOS

A partir dos critérios utilizados, foram selecionados 12 artigos, que se encontram dispostos de forma resumida na Tabela 2.

Observou-se que a coinfeção com o vírus influenza foi relatada em apenas 1 artigo; com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 4; e 7 com herpes, sendo que, desses, foram identificados os tipos HSV-1, HHV-3, EBV, CMV e HHV-6.

Ozars et al. (2020) estudaram 1103 pacientes diagnosticados com coronavírus na Turquia, e deste total, 6 foram diagnosticados também com influenza B. A fim de se verificar possível aumento da gravidade das duas doenças, foi realizado um acompanhamento da evolução dos casos, o qual demonstrou que os pacientes com a coinfeção tiveram doenças de gravidade leve e moderada e nenhum a necessidade de suporte ventilatório. Foram relatadas ainda diferenças no padrão da doença daqueles com dupla infecção em relação aos infectados apenas por coronavírus.¹³ Vale ressaltar que, embora ambos os vírus apresentem características, formas de transmissão, sinais e sintomas semelhantes, o reconhecimento da dupla infecção permitiu a compreensão de diferentes manifestações clínicas e o manejo terapêutico adequado. Com relação à dupla infecção por SARS-COV 2 e HIV, 4 artigos foram selecionados^{14,15,16,17}, destes, Riou et al. (2021) estudaram 133 pacientes e relataram piora nos sintomas da COVID-19, enquanto os outros 3 evidenciaram manifestações clínicas incomuns, como problemas gastrointestinais¹⁷, ou presença de infecções oportunistas associadas, como candidíase orofaríngea.¹⁵ Os sintomas mais prevalentes entre os coinfectados foram tosse, dor de garganta e febre, e não houve piora no prognóstico para a maioria dos casos. A análise

desses artigos deixou evidente que a infecção simultânea do SARS-COV 2 com HIV foi um problema para os pacientes com AIDS que apresentavam a doença não controlada por medicamentos. No entanto, para aqueles com ela controlada, a dupla infecção não foi grande preocupação.

No que diz respeito à coinfeção SARS-COV 2 e herpes, os 7 artigos^{18,19,20,21,22,23,24} relataram a ocorrência de reativações virais e não infecções primárias. Acredita-se que a reativação do vírus herpético seja resultado da desregulação do sistema imunológico desencadeado pela COVID-19, influenciada por fatores como estresse psicológico, exposição à radiação ultravioleta, além da presença de febre ou alterações hormonais. Alguns estudos ainda associam o uso de medicamentos anti-inflamatórios utilizados no próprio tratamento da COVID-19 como possível desencadeador para essa reativação.^{18,23} Dentre os 7 artigos selecionados, estudos observacionais e relatos de caso, foram encontrados os seguintes tipos de vírus herpéticos associados à infecção por SARS-COV 2: HSV-1, HHV-3, EBV, CMV e HHV-6. Dos 3 artigos que estudaram a coinfeção SARS-COV 2/HSV1^{18,19,22}, Franceschini et al. (2021) e Majtanova et al. (2021) relataram não haver agravamento dos sintomas de COVID-19 e não descreveram aspectos relacionados ao prognóstico. Contudo, no estudo observacional retrospectivo realizado por Le Balch et al. (2020) essa dupla infecção tornou os sintomas mais graves, pois os pacientes necessitaram de maior tempo de ventilação mecânica, o que trouxe piora no prognóstico. Os casos relatados da dupla infecção SARS-COV 2/HSV-3 foram de COVID-19 leve a moderada e não apresentaram piora de sintomas ou prognóstico.^{20,21} Simonnet et al. (2021) relataram coinfeção do SARS-COV 2 com os vírus Epstein Barr Virus (EBV), citomegalovírus (CMV) e o herpes vírus 6 humano (HHV-6). Fatores como ventilação mecânica, permanência na UTI e uso de anti-inflamatórios nos pacientes com COVID-19 graves, mostraram-se significativos para a reativação desses vírus herpéticos, porém em nenhum dos casos houve aumento da mortalidade. Entretanto, constatou-se que a presença do EBV em pacientes com COVID-19 aumentou a permanência do paciente na UTI. Vale ainda ressaltar que grande parte dos pacientes reativou para apenas um vírus do herpes; porém, foram relatados casos de reativação de mais de um tipo viral durante a infecção por SARS COV 2. É importante considerar que a maioria

TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ARTIGO	AUTOR	ANO	VÍRUS DA COINFEÇÃO	Nº AMOSTRAL
1. Influenza and COVID- 19 coinfection: Report of six cases and review of the literature	Relato de caso	Ozars et al.	2020	Influenza	1103
2. Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study	Estudo observacional	Franceschini et al.	2021	HSV 1	70
3. Herpes Simplex Keratitis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Series of Five Cases	Relato de caso	Majtanova et al.	2021	HSV 1	5
4. Herpes zoster in COVID-19 patients	Relato de caso	Tartari et al.	2020	HHV 3	4
5. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infections	Relato de caso	Elsoie et al.	2020	HHV 3	2
6. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients	Estudo observacional	Balch et al.	2021	HSV 1	38
7. Relationship of SARS- CoV-2-specific CD4 response to COVID- 19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection	Ensaio clínico	Riou et al.	2021	HIV e TB	133
8. HIV and SARS-COV2 coinfection: A retrospective, record- based, case series from South India	Relato de caso	Marimuthu et al.	2020	HIV	6
9. Case Report: COVID- 19 Recovery from Triple Infection with Mycobacterium, tuberculosis, HIV and SARS-COV2	Relato de caso	Rivas et al.	2020	HIV e TB	2
10. HIV and SARS-COV2 coinfection: A case report from Uganda	Relato de caso	Joseph Baruch Baluku	2020	HIV	1
11. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19	Estudo observacional	Simonnet et al.	2021	EBV, CMV e HHV-6	34
12. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID- 19) patients	Estudo observacional	Chen et al.	2021	EBV	67

TABELA 2 - Resumo dos dados coletados dos 12 artigos selecionados.

dos casos analisados, exceto naqueles de coinfeção por CMV e HHV-6 tiveram tratamento alterado devido à coinfeção, com a adição do fármaco aciclovir associado à analgesia.

Embora os artigos selecionados para essa revisão sejam referentes à reativação do herpes durante a infecção aguda de SARS-CoV 2, Peluso et al (2022), em estudo de coorte, demonstraram que essa reativação pode ainda predispor à manifestação de sequelas pós-agudas ou sintomas de COVID longa. Nos casos de reativação recente por EBV, os pacientes apresentaram maior probabilidade de desenvolver fadiga e sintomas neurocognitivos. Já pacientes com infecção por CMV apresentaram risco reduzido de COVID longa.²⁵

CONCLUSÃO

A coinfeção viral ainda é evento raro tendo sido relatada em poucos pacientes. Assim, ainda não há evidências científicas suficientes para se afirmar que a infecção simultânea com SARS-CoV 2 e outros agentes virais leva a pior prognóstico para os pacientes infectados. Embora a maior parte dos desfechos clínicos tenha se mostrado favorável, são necessários mais estudos analisando maior número de indivíduos para elucidação da interação entre tais patógenos.

Trabalho realizado na

¹ Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência:

Liya Regina Mikami
Email: liyamikami@gmail.com

Financiamento: Nenhum
Conflito de interesse: Nenhum

Contribuição dos autores

Concepção: Vitor Iltiro Ishisaki, Amanda Collere Melara
Análise formal: Carlos Wahl Filho
Metodologia: Julia Moura Baroncini, Júlia Serbena Tedeschi
Administração do projeto: Letícia Lopes Machado, Mariana Vieira Cavalcante da Silva
Redação (esboço original): Marina Teixeira de Freitas Dias
Redação (revisão e edição): Liya Regina Mikami

REFERÊNCIAS

- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Mar 17;26(450–452).
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Feb 3;579(7798).
- Singh D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*. 2021 Apr 16;53.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Feb 3;579(7798).
- Our World Data. Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people. Oxford: Our World Data, 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. Acesso em: 13 ago 2022.
- Coronavirus Brasil. Covid 19 Painel Coronavirus. Brasília: Datasus, 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 13 de agosto de 2022. 7. Brasil. Ministério da Saúde. Sintomas [site]. Paraná: Ministério da Saúde; 2021 de abril 08. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>. Acesso em: 11 de agosto de 2022.

- Miranda DAP, Gomes SVC, Filgueiras PS, Corsini CA, Almeida NBF, Silva RA, et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2022 May 6.
- Michelson CM. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *Rev. bras. anal. clin*. 2021 53(2):109–116.
- Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Atendimento e fatores de risco [site]. Paraná: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/atendimento-tratamento-e-fatores-de-risco>. Acesso em: 13 de Agosto de 2022
- Tiago DC, Vieira T dos S. Biomarcadores prognósticos da covid-19 na residência de clínica médica: Um relato de experiência / Covid-19 prognostic biomarkers in medical clinic residence: An experience report. *Braz J Dev*. 2021 Nov 19;7(11):105934–46.
- Ozars R, Cirpin R, Duran A, Duman H, Arslan O, Bakcan Y, et al. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. *J Med Virol*. 2020 Jun 29.
- Riou C, du Bruyn E, Stek C, Daroowala R, Goliath RT, Abrahams F, et al. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. *J Clin Invest*. 2021 Jun 15;131(12).
- Marimuthu J, Kumar BS, Gandhi P. A. HIV and SARS CoV-2 coinfection: A retrospective, record-based, case series from South India. *J Med Virol*. 2020 Oct 8.
- Rivas N, Espinoza M, Loban A, Luque O, Jurado J, Henry-Hurtado N, et al. Case Report: COVID-19 Recovery from Triple Infection with Mycobacterium tuberculosis, HIV, and SARS-CoV-2. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct 7;103(4):1597–9.
- Baluku JB, Mwebaza S, Ingabire G, Nsereko C, Muwanga M. HIV and SARS-CoV-2 coinfection: A case report from Uganda. *J Med Virol*. 2020 Jun 12;92(11):2351–3.
- Franceschini E, Cozzi-Lepri A, Santoro A, Bacca E, Lancellotti G, Menozzi M, et al. Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study. *Microorganisms*. 2021 Sep 7;9(9):1896.
- Majtanova N, Kriskova P, Keri P, Fellner Z, Majtan J, Kolar P. Herpes Simplex Keratitis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Series of Five Cases. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 24;57(5):412.
- Tartari F, Spadotto A, Zengarini C, Zanoni R, Guglielmo A, Adorno A, et al. Herpes zoster in COVID-19-positive patients. *Int J of Dermatol*. 2020 Jun 12;59(8):1028–9.
- Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. *Dermatol Ther*. 2020 Jun 11;33(4).
- Le Balch P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié J-M, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Aug 28;24(1).
- Simonnet A, Engelmann I, Moreau A-S, Garcia B, Six S, El Kalioubie A, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now*. [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Oct 14];51(3):296–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816954/>.
- Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Sci Rep*. 2021 May 25;11(1). 25. Peluso MJ, Deveau T-M, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, et al. Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection and Reactivation on the Development of Long COVID. *medRxiv*. 2022 Jun 22.