



AMANDA GROSSELLI TOLEDO

INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA

BOTUCATU  
2022

**UNIVERSIDADE ESTADUAL “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” INSTITUTO DE  
BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU**

**Infecções fúngicas em pacientes internados com COVID-19: uma revisão de literatura**

Amanda Grosselli Toledo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biomédicas, da Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biomédicas

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Lia Mondelli

Co-orientadora: Suelen de Souza Assunção Nishio

BOTUCATU  
2022

T649i Toledo, Amanda Grosselli  
Infecções fúngicas em pacientes internados com COVID-19 : uma  
revisão de literatura / Amanda Grosselli Toledo. -- Botucatu, 2022  
29 f. : tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências  
Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de  
Bióciências, Botucatu  
Orientador: Alessandro Lia Mondelli  
Coorientadora: Suelen de Souza Assunção Nishio

1. COVID-19. 2. Infecções fúngicas. 3. *Aspergillus* spp.. 4. *Candida*  
spp.. 5. Mucorales. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de  
Bióciências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

AMANDA GROSSELLI TOLEDO

INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19: UMA REVISÃO  
DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biomédicas, da Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biomédicas

Botucatu, 11 de março de 2022

---

Prof. Dr. Alessandro Lia Mondelli  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

---

Prof. Dr. Eduardo Bagagli  
Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

---

Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano  
Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

BOTUCATU  
2022

## SUMÁRIO

RESUMO	5
INTRODUÇÃO	6
METODOLOGIA	12
RESULTADOS	13
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22
APÊNDICE A	28

## RESUMO

Em dezembro de 2019 ocorreu a aparição de um grupo de casos de pneumonia, em Wuhan, na China, causados por um agente microbiano não identificado, que posteriormente foi identificado como um  $\beta$ -coronavírus e a doença foi nomeada oficialmente como coronavírus 2019, e seu agente microbiano como SARS-CoV-2. O Coronavírus 2019 pertence a uma família de vírus de RNA de fita simples, com envelope, denominados *Coronaviridae* e classificados na ordem dos *Nidovirales*. Esta família de vírus consiste em patógenos de muitas espécies, capazes de infectar animais e humanos, e já são descritos há mais de 50 anos. A cepa mais recente do coronavírus tem como característica ser um vírus altamente patogênico e contagioso na população humana. Inicialmente, o SARS-CoV-2, causa uma rápida ativação da resposta imune inata com um aumento sérico dos níveis circulantes de citocinas no organismo, e em alguns pacientes em estado da doença podem apresentar uma resposta hiper-inflamatória, eventualmente levando à falência de múltiplos órgãos. A fim de reverter essa resposta, é indicada a utilização de drogas imunossupressoras. Uma combinação de imunossupressão induzida por vírus e drogas provavelmente aumenta a suscetibilidade a infecções secundárias. O objetivo desta revisão foi investigar a epidemiologia, a patogênese, as manifestações clínicas e tratamento para as principais infecções fúngicas em pacientes internados com COVID-19, através da pesquisa na base de dados MEDLINE/Pubmed dos estudos elegíveis até 06 de novembro de 2021, sem restrições de idiomas, utilizando termos de pesquisa previamente definidos. Foram excluídos os estudos que não se tratavam apenas de infecções secundárias fúngicas e os que o grupo estudado não se encontravam internados. Foram retornados 250 estudos elegíveis, dos quais 16 enquadraram-se nos parâmetros pré-estabelecidos, oito (50%) tinham como temática principal a aspergilose, três (18,75%) a candidíase, quatro (25%) abordavam as duas doenças e um (6,25%) tem como a temática principal a mucormicose. A espécie mais isolada do gênero *Aspergillus* foi o *A. fumigatus*, enquanto nos casos de candidemia foi a *C. albicans*. Os principais meios de diagnóstico foram pela cultura de amostras respiratórias, hemocultura e teste de galactomanana. Foi possível observar que a maior parte dos pacientes que necessitavam de cuidados intensivos possuíam condições crônicas subjacentes e fizeram tratamento com anticorpos monoclonais, principalmente o Tocilizumabe ou tiveram a prescrição de corticosteróides, aumentando assim os fatores de risco para a infecção fúngica. Mostrou-se necessário um diagnóstico precoce e uma terapia antifúngica adequada para melhorar o prognóstico do paciente e diminuir as taxas de mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19, infecções fúngicas; *Aspergillus*, *Candida spp.*, *Mucorales*

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 ocorreu a aparição de um grupo de casos de pneumonia, em Wuhan, na China, causados por um agente microbiano não identificado (LU et. al., 2020), que posteriormente foi identificado como um  $\beta$ -coronavírus (GUO et al., 2020) e provisoriamente nomeado como novo Coronavírus 2019 (2019-nCov) pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em fevereiro de 2020, a OMS nomeou oficialmente a doença como coronavírus 2019 (COVID-19) e o Coronavirus Study Group (CSG) do Comitê Internacional propôs nomear o novo coronavírus como SARS-CoV-2.

A OMS, em 13 de março de 2020, declarou o início de uma pandemia originada pelo COVID-19.

O Coronavírus 2019 pertence a uma família de vírus de RNA de fita simples, com envelope, denominados *Coronaviridae* e classificados na ordem dos *Nidovirales*. Esta família de vírus consiste em patógenos de muitas espécies, capazes de infectar animais e humanos, e já são descritos há mais de 50 anos. Em 2003 foi observado um novo coronavírus humano, capaz de causar uma síndrome respiratória aguda grave (SARS). (WEISS et. al., 2005) e em 2012 na Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). (GUO et. al., 2020). A cepa mais recente do coronavírus, o SARS-CoV-2, tem como característica ser um vírus altamente patogênico e contagioso na população humana. (AMAWI et al., 2020)

Em 03 de novembro de 2021, apresenta um total de 248 milhões de casos globais, sendo 21,8 milhões de infectados confirmados no Brasil, com 5,01 milhões de óbitos, 608 mil confirmados no Brasil. (RITCHIE et. al. 2021)

Inicialmente, o SARS-CoV-2 causa uma rápida ativação da resposta imune inata com um aumento dos níveis circulantes de citocinas no organismo. E em alguns grupos os pacientes em estado grave da doença podem apresentar uma síndrome de “tempestade de citocinas”, deflagrando uma resposta hiper inflamatória, e eventualmente levando à falência de múltiplos órgãos.(JAMILLOUX et. al., 2020) A fim de reverter essa ativação desregulada do sistema imunológico, é indicada a utilização de drogas imunossupressoras.(METHA et. al., 2020) Uma combinação de imunossupressão induzida por vírus e drogas provavelmente aumenta a suscetibilidade a infecções secundárias. (RIPA, et. al., 2021). Os pacientes em estado crítico, principalmente os internados nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) e que precisam de ventilação mecânica, ou os que passaram longos períodos internados também estão mais propensos a desenvolverem essas infecções. (GANGNEUX et al., 2020)

### 1.1. Infecções Fúngicas.

Os fungos representam um grupo globalmente difundido que tem como o principal objetivo degradar matéria orgânica (MURRAY et al., 2018), quando em contato com o organismo humano é capaz de causar doenças denominadas micoses, que podem apresentar manifestações cutâneas, subcutâneas e sistêmicas, de acordo com sua via de infecção e disseminação no organismo do hospedeiro.(BRASIL, 2013)

Geralmente, quando ocorre um desenvolvimento de um quadro clínico sistêmico, as infecções fúngicas são denominadas como doenças fúngicas invasivas (DFIs) e muitas vezes apresentam uma falta de diagnóstico laboratorial correto, acarretando em um atraso do tratamento ou até mesmo um diagnóstico errado do patógeno. (CALDERONE et al., 2014) As micoses sistêmicas são originadas principalmente pelas vias aéreas. (TRABULSI et al., 2018)

As micoses oportunistas atingem principalmente os pacientes imunocomprometidos por doenças crônicas subjacentes, como diabetes e hipertensão, ou aqueles que são submetidos a tratamentos com o uso prolongado de corticosteróides, imunossupressores e antibioticoterapia. (TRABULSI et al., 2018)

No contexto da pandemia, as infecções fúngicas mais comumente apresentadas são a aspergilose pulmonar invasiva, candidemia e mucormicose, principalmente em pacientes que necessitam de cuidados intensivos por períodos prolongados. (PARAÍBA., 2021)

#### 1.1.1. Aspergilose

*Aspergillus spp.* é um fungo com ampla distribuição na natureza, e tem como a via de contágio mais comum a aérea, e comumente não faz parte da microbiota de indivíduos saudáveis (TRABULSI et al., 2018) apresenta risco de infecção grave em pacientes imunodeprimidos, como pacientes com neutropenia prolongada, com infecção avançada por HIV e pacientes que foram submetidos a transplantes de pulmão ou medula óssea. (WALSH et al., 2008) O *Aspergillus fumigatus* é o agente mais comum da aspergilose invasiva, seguido por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus terreus*. (BARNES et al., 2008) Na maioria dos casos de aspergilose pulmonar invasiva é difícil determinar se as infecções são adquiridas dentro ou fora do ambiente hospitalar, o provável é que alguns indivíduos sejam colonizados antes da sua admissão e venham a desenvolver o quadro clínico invasivo quando neutropênicos. (RICHARDSON; WARNOCK, 2003).

A cultura é o método diagnóstico mais utilizado para a aspergilose pulmonar invasiva, uma vez que torna possível a diferenciação de outras infecções fúngicas filamentosas, como a fusariose. As hemoculturas são de utilidade limitada, uma vez que os resultados tendem a ser negativos mesmo



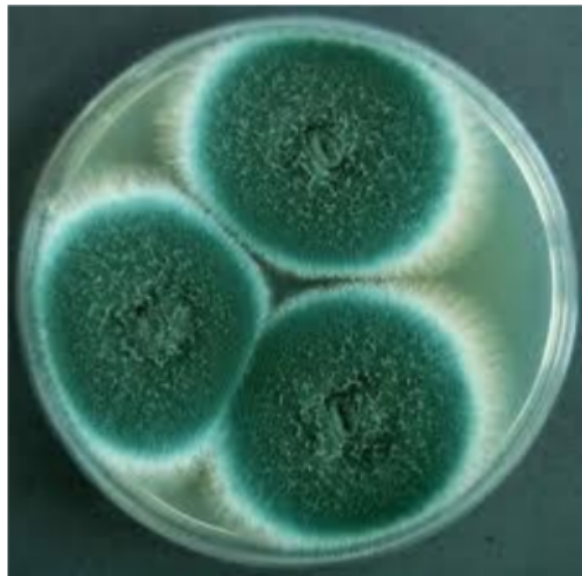
em uma infecção sistêmica. (WALSH et al., 2008) A amostra obtida a partir da lavagem broncoalveolar é o procedimento padrão para estabelecer o diagnóstico, pois podem revelar hifas septadas dicotômicas características no exame microscópico direto e/ou *Aspergillus spp.* na cultura. (WALSH et al., 2008), como demonstrados nas figuras 1 e 2.

Figura 1 - Caracterização de conidióforo de *Aspergillus fumigatus*



Fonte: CDC (disponível em <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=300>)

Figura 2 - Cultura de *Aspergillus fumigatus*



Fonte: FRAGA, C.V et al (disponível em: [https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/64062/Poster\\_25393.pdf?sequence=2](https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/64062/Poster_25393.pdf?sequence=2))

Outra forma que contribui para o diagnóstico é a partir da detecção da galactomanana sérica ou de amostras de líquido de lavagem broncoalveolar. O teste a partir do soro tem uma maior sensibilidade em pacientes neutropênicos. (PEDROZA et al., 2013) A galactomanana está presente na parede celular de várias espécies de fungos, principalmente do gênero *Aspergillus*, e consiste em um heteropolissacarídeo termoestável, que é liberada durante o crescimento da hifa no tecido infectado. (AQUINO et al., 2007) A liberação da galactomanana não está bem definida, fatores como estado imunológico do hospedeiro, local da infecção, fase de crescimento do agente podem influenciar nas concentrações liberadas. A concentração de galactomanana liberada é proporcional ao crescimento fúngico nos tecidos, mesmo na ausência de manifestações clínicas. (ROCHA, 2018)

Outro marcador em potencial para a detecção da aspergilose inclui a pesquisa de (1→3)-β-D-glucanos. A presença de (1→3)-β-D-glucanos no soro significa a presença de uma invasão fúngica, mas não é específica para *Aspergillus spp.* (PICKERING et al., 2005)

O diagnóstico baseado em PCR, que amplifica geralmente genes de DNA ribossômico específicos de *Aspergillus*, têm surgido como um diagnóstico rápido das infecções fúngicas. (KAMI et al., 2001) A tomografia computadorizada de tórax, por sua vez, é um método comumente utilizado na identificação da aspergilose pulmonar invasiva, onde o principal achado seria a presença de um halo em volta de pequenos nódulos com crescente formação de ar, entretanto, esse método não é específico, uma vez que pode ser relatado em outras doenças pulmonares. (KAMI et al., 2001)

### 1.1.2 *Candida spp*

As leveduras do gênero *Candida* são amplamente distribuídas no meio ambiente (TRABULSI et al, 2018), e frequentemente fazem parte da flora comensal humana. (LUNEL et al., 1999)

A *Candida spp.* é a causa mais comum das infecções fúngicas invasivas, superando a aspergilose invasiva e mucormicose. (GUINEA et al., 2014). As espécies mais comumente isoladas de pacientes hospitalizados são *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* e *C.krusei*.(CHANG et al., 2008). A maior parte das infecções causadas por *C. albicans* é de origem endógena, mas mais recentemente está sendo relatada também a infecção intra-hospitalar (TRABULSI et al, 2018). A maioria das infecções dependem de uma diminuição da imunidade do hospedeiro, podendo ter localizações variadas, desde cutâneo mucosas até disseminadas. A candidemia geralmente é diagnosticada através de hemoculturas, entretanto, apenas metade dos casos de infecções invasivas por *Candida* são detectadas por esse método, contribuindo assim para que a verdadeira epidemiologia e incidência da candidíase permaneça imprecisa. (GUINEA et al., 2014), pode também ser isoladas em ágar Sabouraud glicose, apresentando como colônias

cremosas, de cor creme, formadas principalmente por elementos leveduriformes, ovais ou arredondadas. (TRABULSI et al, 2018), como é possível visualizar na figura 3.

O diagnóstico de candidemia por PCR também vem se desenvolvendo, assim como para o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva.

Figura 3 - Crescimento de *Candida auris* em placa de petri com meio de crescimento desconhecido.

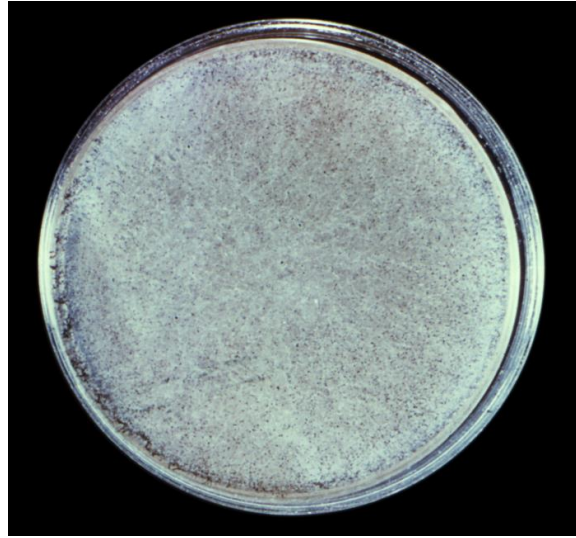


Fonte: CDC, 2016 (disponível em: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=21796>)

### 1.1.3. Mucormicose

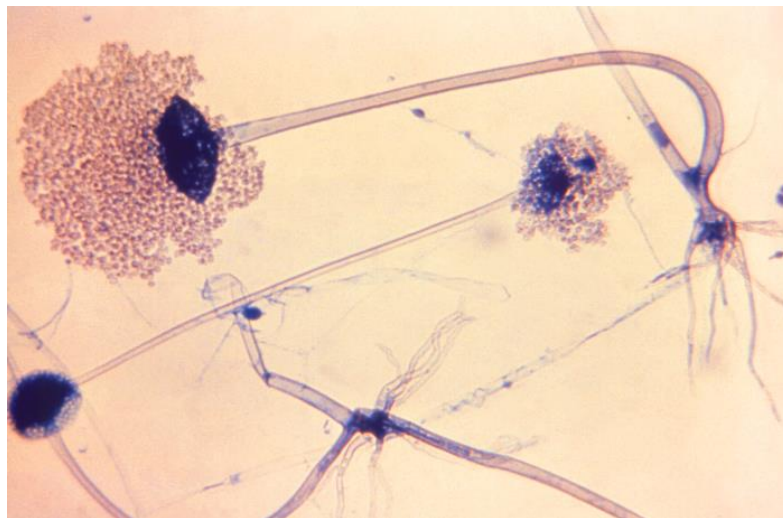
A mucormicose é causada por fungos da ordem Mucorales, que compreende nove gêneros, sendo os principais: *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.* e *Absidia spp.* e a via aérea é a principal forma de contágio. (MARQUES et al., 2010) Geralmente as infecções são de curso agudo e fatais (TRABULSI et al, 2018). O gênero cresce em meios padrão, e é imprescindível para a caracterização etiológica, uma vez que a microscopia identifica somente a classe fúngica. Apresentam crescimento rápido e são identificados pelo aspecto de esporangióforos, rizóides e apresentam termotolerância. (SEVERO et al., 2010)

Figura 4 - Cultura de *Rhizopus spp.* em placa de petri com meio de crescimento desconhecido



Fonte: CDC, 1964 (Disponível em: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=22835>)

Figura 5: Caracterização morfológica de *Rhizopus spp.*



Fonte: CDC, 1965 (Disponível em: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=22835>)

As espécies apresentam angioinvasão, disseminando-se rapidamente pelos vasos sanguíneos, gerando infartos e comprometimento dos tecidos afetados. A forma clínica mais comum da doença é a mucormicose rinocerebral, que se inicia a partir da inalação de esporos, colonizando e comprometendo os seios nasais rapidamente, necrose dos seios paranasais e início da produção de secreção nasal seropurulenta ou serossanguinolenta, como a evolução da doença é rápida o paciente pode apresentar perda da visão, edema periorbital, ptose, paralisia facial e confusão mental (TRABULSI et al. 2018)

A tomografia computadorizada é outro método comumente realizado, pois revela a extensão da lesão, além de indicar o melhor local para a biópsia. (SEVERO et al., 2010) O método de PCR também é indicado para diagnóstico precoce. (SEVERO et al., 2010)

O objetivo desta revisão é investigar a epidemiologia, a patogênese, manifestações clínicas e tratamento para as principais infecções fúngicas em pacientes internados com COVID-19.

## **2. METODOLOGIA**

Pesquisamos no Medline/PUBMED os estudos elegíveis até 06 de novembro de 2021, sem restrições de idiomas, usando os termos de pesquisa: (Patients OR patient OR inpatients) AND (COVID-19 OR COVID-19 Virus Disease OR COVID-19 Virus Diseases OR Disease, COVID-19 Virus OR Virus Disease, COVID-19 OR COVID-19 Virus Infection OR COVID 19 Virus Infection OR COVID-19 Virus Infections OR Infection, COVID-19 Virus OR Virus Infection, COVID-19 OR 2019-nCoV Infection OR 2019 nCoV Infection OR 2019-nCoV Infections OR Infection, 2019-nCoV OR Coronavirus Disease-19 OR Coronavirus Disease 19 OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR 2019-nCoV Disease OR 2019 nCoV Disease OR 2019-nCoV Diseases OR Disease, 2019-nCoV OR COVID19 OR Coronavirus Disease 2019 OR Disease 2019, Coronavirus OR SARS Coronavirus 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infection OR Infection, SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infections OR COVID-19 Pandemic OR COVID 19 Pandemic OR COVID-19 Pandemics OR Pandemic, COVID-19) AND ( Coinfection OR Mixed Infection OR Infection, Mixed OR Infections, Mixed OR Mixed Infections OR Polymicrobial Infection OR Infection, Polymicrobial OR Infections, Polymicrobial OR Polymicrobial Infections OR Co-infection OR Co infection OR Co-infections OR Secondary Infections OR Infection, Secondary OR Infections, Secondary OR Secondary Infection) AND ( Fungus Diseases OR Disease, Fungus OR Diseases, Fungus OR Fungus Disease OR Fungus Infections OR Fungus Infection OR Infection, Fungus OR Infections, Fungus OR Fungal Infections OR Fungal Infection OR Infection, Fungal OR Infections, Fungal OR Fungal Diseases OR Disease, Fungal OR Diseases, Fungal OR Fungal Disease).

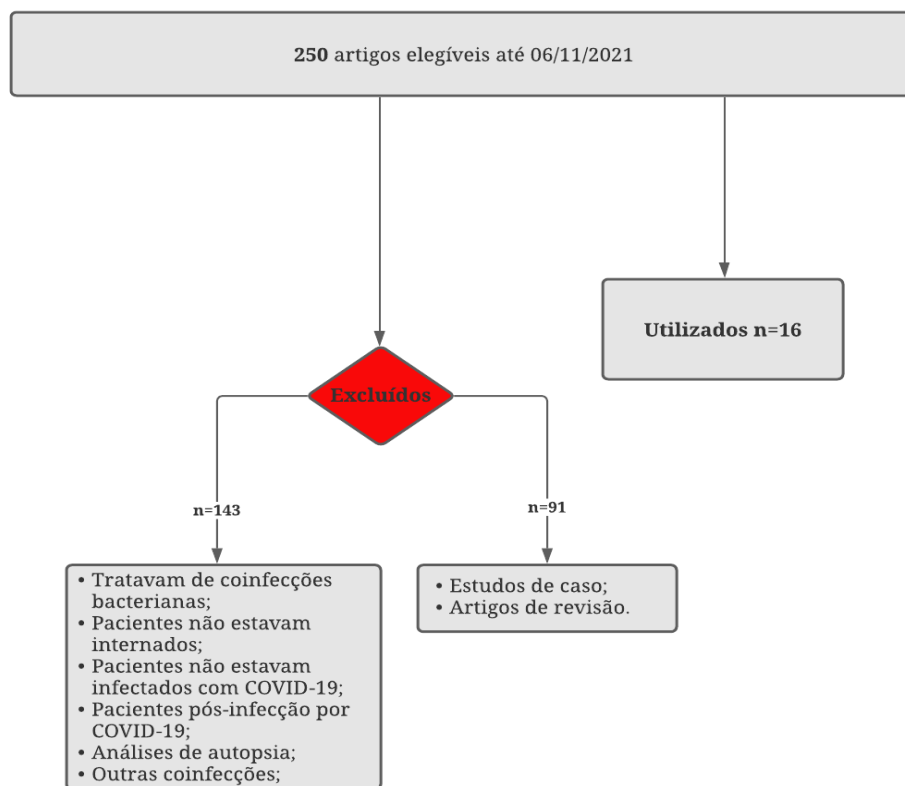
Foram incluídos os estudos que se tratavam de co-infecções fúngicas em pacientes internados, e excluídos os que além das infecções fúngicas possuíam outras co-infecções simultâneas, como por bactérias e vírus, pacientes que não estavam hospitalizados, estudos em que o tema principal era o diagnóstico da infecção fúngica por métodos biomoleculares, ou que o quadro clínico foi estabelecido após informações de autópsia.

Todos os dados extraídos dos estudos que se adequaram aos requisitos foram coletados utilizando um modelo predefinido. Coletamos dados sobre a epidemiologia, características clínicas, métodos diagnósticos e os principais métodos de tratamento.

### 3. RESULTADOS

A busca preliminar de artigos elegíveis até 06 de novembro de 2021 retornou 250 resultados potenciais. Após a triagem do resumo e da metodologia, 16 artigos foram selecionados para compor esta revisão e os demais 234 artigos foram excluídos: 143 por não se enquadrarem nos parâmetros pré-estabelecidos e 91 por se tratarem de estudos de caso e artigos de revisão, como demonstrado na Figura 6.

Figura 6: Fluxograma demonstrando os processos para a seleção de estudos.



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Dos 16 estudos analisados, oito (50%) abordam a aspergilose, três (18,75%) abordam a candidíase, quatro (25%) abordam as duas doenças e um (6,25%) tem como a temática principal a mucormicose. As principais características dos estudos selecionados encontram-se no apêndice A.

### 3. 1. 1. *Aspergillus spp.*

Um resumo das características clínicas observadas nos pacientes com infecção por aspergillus pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1: Características principais dos estudos que se tratavam de aspergilose pulmonar associada à Covid-19

Características clínicas dos pacientes com infecção por <i>Aspergillus</i>						
Autor	Infecção fúngica na infecção por COVID-19	Resposta Imunológica Observada	Condições crônicas subjacentes	Uso de corticoesteróides	Tratamento COVID-19	Terapia antifúngica
Bretagne S. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> ; <i>A. flavus</i> ; <i>A. nigri</i> ; <i>A. terreii</i> )	N.I.	Presença de doença respiratória (doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma grave) (n=31)	49 pacientes	N.I.	Anfotericina B; Caspofungina; Isavuconazol; Voriconazol
Koehler P. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> )	N.I.	Hipertensão (n=2); Extubagista (n=2); tabagista (n=1)	3 pacientes	Hidroxcloroquina; Lopinavir/ritonavir	Caspofungina; Isavuconazol; Voriconazol
Szabo B.G. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> )	Marcadores pró-inflamatórios aumentados (D dímero, ferritina, proteína C reativa)	Hipertensão (n=20); Insuficiência cardíaca crônica (n=12); Diabetes mellitus (n=9);	9 pacientes	Hidroxcloroquina; Favipiravir	Anfotericina B; Caspofungina;
Fekkar A. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> )	Leucocitose; Ferritina aumentada;	Hipertensão (n=6); Obesidade (n=6); Tabagismo (n=1)	3 pacientes	Hidroxcloroquina	Anfotericina B; Caspofungina; Isavuconazol; Voriconazol
Mitaka H. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> )	Leucocitose;	Hipertensão (n=1); Diabetes mellitus (n=1);	4 pacientes	N.I.	Voriconazol; Caspofungina
Martins A.C. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> ; <i>A. flavus</i> )	N.I.	Diabetes mellitus (n=3); Hipertensão (n=3); Doença renal crônica (n=1)	3 pacientes	Nenhum tratamento específico	Voriconazol;
Segrelles-Calvo G. et al., (a)	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> ; <i>A. flavus</i> ; <i>A. niger</i> )	N.I.	Diabetes mellitus (n=3); Hipertensão (n=4)	4 pacientes	Hidroxcloroquina; Azitromicina; Lopinavir/ritonavir;	Anfotericina B; Itraconazol;
Pintado M. V. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>Aspergillus sp.</i> )	Linfopenia; Marcadores pró-inflamatórios aumentados (D- dímero; ferritina; proteína C reativa)	Diabetes mellitus (n=5); Hipertensão (n=4); Sobrepeso (n=8); Obesidade (n=6)	2 pacientes	Hidroxcloroquina; Azitromicina; Lopinavir/ritonavir;	N.I.
Martin C. S. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> )	N.I.	Diabetes mellitus (n=2); Hipertensão (n=3);	3 pacientes	Hidroxcloroquina; Lopinavir/ritonavir	Anfotericina B; Anidulafungina
Lamouth F. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> )	N.I.	Diabetes mellitus (n=1); Hipertensão (n=2)	N.I.	N.I.	Voriconazol
White P. L. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>A. fumigatus</i> )	Sem alterações	Diabetes mellitus (n=13); Hipertensão (n=16); Obesidade (n=10); Doença respiratória crônica (n=14)	18 pacientes	N.I.	Anfotericina B; Anidulafungina; Caspofungina; Voriconazol;
Gouzien L. et al.	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 ( <i>Aspergillus sp.</i> )	Linfopenia	Diabetes mellitus (n=13); Hipertensão (n=23)	12 pacientes	N.I.	Voriconazol

Legenda: N.I. - não informado

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

As espécies mais isoladas do gênero *Aspergillus* são: *A. fumigatus* (86,98%), *A. flavus* (1,86%), *A. nigri* (1,86%), *A. terreii* (0,46%), e 8,84% não tiveram suas espécies identificadas, como demonstrado na tabela 2.

Tabela 2: Frequência das espécies de *Aspergillus* identificados nos estudos

<b>Frequência espécies <i>Aspergillus</i></b>	
<b>Espécies</b>	<b>Frequência (n)</b>
<i>A. fumigatus</i>	187
<i>A. flavus</i>	4
<i>A. nigri</i>	4
<i>A. terreii</i>	1
<i>Aspergillus sp.</i>	19
<b>Total</b>	<b>215</b>

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Os principais métodos para a diagnóstico da infecção por *Aspergillus* foram a galactomanana sérica, utilizada em 10 estudos, seguido por cultura, que foi o método utilizado em nove estudos,  $\beta$ -D-glucana e PCR foram utilizados em dois estudos, como demonstrado na tabela 3.

Tabela 3: Frequência dos métodos utilizados para confirmação do diagnóstico de infecção por *Aspergillus*

<b>Método principal para diagnóstico de <i>Aspergillus</i></b>	
<b>Método</b>	<b>Frequência</b>
Cultura microbiológica	9
Galactomanana (sérica/lavado broncoalveolar)	10
$\beta$ -D-Glucana	2
PCR	2

Fonte: Elaborado pela autora, 2022



As condições crônicas subjacentes mais presentes nos pacientes com coinfeção por *Aspergillus*, foram diabetes mellitus, hipertensão, doenças respiratórias, obesidade, insuficiência cardíaca crônica, tabagismo, ex-tabagismo e doença renal crônica, conforme foi observado principalmente nos estudos de Bretagne S. et al, (2020), Gouzien et al, (2021), Szabo et al, (2021) e White et al (2020).

Foi possível observar, também, que quando disponíveis os resultados dos marcadores pró-inflamatórios estavam sempre elevados, como o D dímero, a ferritina e a proteína C reativa, além do paciente apresentar, em sua maioria, leucocitose e linfopenia, como visto nos estudos de Fekkar et al, (2020), Gouzien et al, (2021), Mitaka et al, (2020), Pintado et al, (2021) e Szabo et al., (2020). Observamos também, que em todos os estudos a maioria dos pacientes receberam corticosteroides.

A terapia antifúngica recebida pelos pacientes era administrada de forma intravenosa, sendo a mais comumente de Voriconazol, escolhida em oito estudos, seguido por Anfotericina B e a Caspofungina, utilizada em seis estudos, o Isavuconazol em três estudos, Anidulafungina em dois e o Itraconazol em um estudo, como demonstrado na tabela 4.

Tabela 4: Frequência da utilização dos fármacos antifúngicos nos estudos.

Terapia antifúngica de escolha nos estudos	
Fármaco	Frequência
Anfotericina B lipossomal	6
Anidulafungina	2
Caspofungina	6
Isavuconazol	3
Itraconazol	1
Voriconazol	8

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

### 3.1.2. *Candida spp.*

Um resumo das características clínicas dos pacientes dos estudos que tinham como tema a candidemia pode ser visualizado na tabela 5.

Tabela 5: Principais características dos pacientes com infecção por *Candida spp.*

Autor	Infecção fúngica na infecção por COVID-19	Características clínicas dos pacientes com infecção por <i>Candida</i>				
		Resposta Imunológica Observada	Condições crônicas subjacentes	Uso de corticoesteróides	Tratamento COVID-19	Terapia antifúngica
Chowdhary A. et al.	Infecções sanguíneas causadas por candida multi-resistente ( <i>C. auris</i> ; <i>C. albicans</i> ; <i>C. tropicalis</i> ; <i>C. krusei</i> )	Linfopenia; Leucocitose; Marcadores pró-inflamatórios aumentados (D dímero; ferritina, PCR)	Hipertensão (n=7); Diabetes mellitus (n=6); Doenças renal e hepática crônicas (n=2)	10 pacientes	Azitromicina; Hidroxicloroquina; Remdesivir; Favipiravir; Tolizumabe	Anfotericina B; Micafungina;
Segrelles-Calvo G. et al., (b)	Candidúria; Candidíase invasiva ( <i>C. albicans</i> ; <i>C. dubliniensis</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. krusei</i> ; <i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. tropicalis</i> )	Linfopenia; marcadores pró-inflamatórios aumentados (D dímero, ferritina)	N.I.	28 pacientes	Hidroxicloroquina; Lopanovir-Ritonavir	Fluquinolona; Carbapenêmicos;
Martins A.C. et al.	Candidemia -um caso com endocardite ( <i>C. albicans</i> ; <i>C. orthopsilosis</i> ; <i>C. krusei</i> ; <i>C. lusitaniae</i> )	N.I.	Diabetes mellitus (n=4); Hipertensão (n=3); Transplante renal (n=2)	4 pacientes	Nenhum tratamento específico	Micafungina, Fluconazol, Anfotericina B;
Szabo B. G. et al.,	Candidemia ( <i>C. albicans</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. metapsilosis</i> )	Marcadores pró-inflamatórios aumentados (D dímero, ferritina, proteína C reativa)	Hipertensão (n=6); Diabetes mellitus (n=2); Insuficiência cardíaca crônica (n=5)	4 pacientes	Hidroxicloroquina; Lopanovir-Ritonavir	Fluconazol; Caspofungina; Anfotericina B; Voriconazol;
White P. L. et al.,	Candidemia ( <i>C. albicans</i> ; <i>C. parapsilosis</i> )	Sem alterações	Hipertensão (n=4); Diabetes mellitus (n=4); Asma (n=2)	1 paciente	N.I.	Fluconazol; Caspofungina; Anfotericina B; Voriconazol;
Bretagne S. et al.,	Fungemia ( <i>C. albicans</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. krusei</i> )	N.I.	Transplante renal (n=1)	18 pacientes	N.I.	Fluconazol; Caspofungina; Anfotericina B; Voriconazol; Fluconazol; Micafungina.
Salehi M. et al.,	Candidíase orofaríngea ( <i>C. albicans</i> ; <i>C. glabrata</i> ; <i>C. dubliniensis</i> ; <i>C. parapsilosis</i> ; <i>C. tropicalis</i> )	Linfopenia, leucocitose, febre prolongada	Diabetes mellitus (n=20); Doenças cardiovasculares (n=28)	25 pacientes	N.I.	Fluconazol; Nistatina; Caspofungina

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

As espécies mais comumente isoladas do gênero *Candida* são: *C. albicans* (63,12%), *C. parapsilosis* (12%), *C. glabrata* (10,22%), *C. auris* (4,44%), *C. dubliniensis* (4%), *C. tropicalis* (3,13%), *C. krusei* (1,33%), *C. lusitaniae*, *C. metapsilosis*, *C. neoformans* e *C. orthopsilosis* (0,44%), como demonstrado na tabela 6.

Tabela 6: frequência de espécies de *Candida* isoladas no estudo

Frequência espécies <i>Candida</i>	
Espécies	Frequência (n)
<i>C. albicans</i>	142
<i>C. auris</i>	10
<i>C. dubliniensis</i>	9
<i>C. glabrata</i>	23
<i>C. krusei</i>	3
<i>C. lusitaniae</i>	1
<i>C. metapsilosis</i>	1
<i>C. neoformans</i>	1
<i>C. orthopsilosis</i>	1
<i>C. parapsilosis</i>	27
<i>C. tropicalis</i>	7
Total	225

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Os principais métodos para diagnóstico para candidemia foram: Hemocultura, utilizada em cinco estudos,  $\beta$ -D-glucana e cultura de amostras respiratórias utilizados em três estudos e o PCR, utilizado como método diagnóstico em dois estudos, como demonstrado na tabela 7.

Tabela 7: Método principal utilizado para diagnóstico de infecção por *Candida* nos estudos

Método principal para diagnóstico de <i>Candida</i>	
Método	Frequência
Cultura de amostra respiratória	3
$\beta$ -D-Glucana	3
Hemocultura	5
PCR	2

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Observamos também, que as principais condições crônicas subjacentes dos pacientes que desenvolveram candidemia foram: diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares crônicas, doenças renais ou hepáticas crônicas, transplante renal e asma, como o demonstrado por Salehi et al. (2020) e Martins et al. (2021)

Assim como os pacientes infectados por *Aspergillus*, os pacientes diagnosticados com candidemia também apresentavam marcadores pró-inflamatórios em níveis elevados, linfopenia, leucocitose e febre prolongada, conforme o observado por Segrelles-Calvo et al., (2021). Além de que também os pacientes também foram submetidos a uma terapia com corticosteróides.

Diferentemente dos pacientes com aspergilose pulmonar invasiva, a terapia antifúngica mais prescrita para os pacientes com candidemia foi a Anfotericina B lipossomal e o Fluconazol, seguido pela Caspofungina, Micafungina e Voriconazol, Carbapenêmicos, Fluoroquinolona e Nistatina, como demonstrado na tabela 8.

Tabela 8: Frequência dos fármacos na terapia antifúngica nos estudos.

Terapia antifúngica de escolha nos estudos	
Fármaco	Frequência
Anfotericina B lipossomal	5
Carbapenêmicos	1
Caspofungina	4
Fluconazol	5
Fluoroquinolona	1
Micafungina	3
Nistatina	1
Voriconazol	3

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

### 3.1.3. Mucorales

As principais características clínicas dos pacientes que apresentavam mucormicose podem ser observadas na tabela 9.

Tabela 9: Principais características clínicas dos pacientes infectados por Mucorales

Características clínicas dos pacientes com infecção por Mucorales						
Autor	Infecção fungica na infecção por COVID-19	Resposta Imunológica Observada	Condições crônicas subjacentes	Uso de corticosteróides	Tratamento COVID-19	Terapia antifúngica
Selarka L. et al.,	Pan-sinusite (Mucorales)	Marcadores pró-inflamatórios aumentados (D dímero, ferritina, proteína C reativa)	Diabetes mellitus (n=36); Hipertensão (n=27); Sinusite (n=6)	45 pacientes	Remdesevir, Favipiravir	Anfotericina B

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Os organismos que fazem parte da ordem Mucorales são: *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Abdida spp.* O método de diagnóstico mais utilizado para essa infecção foi a cultura microbiológica e pela caracterização histológica específicas através de amostras de biópsia.

Assim como nas duas outras co-infecções, os pacientes apresentavam condições crônicas subjacentes, como diabetes mellitus, hipertensão e sinusite, além do tratamento realizado com corticosteróides, além dos níveis séricos aumentados dos marcadores pró-inflamatórios.

A terapia antifúngica prescrita para os pacientes diagnosticados com mucormicose foi a Anfotericina B lipossomal. E o tempo médio de hospitalização entre todos os estudos foi de 27,3 dias, como demonstrado na tabela 10

Tabela 10: Tempo de internação descrito por cada autor.

Tempo médio de internação	
Autor	Tempo (dias)
Bretagne S. et al.,	30
Chowdhary A. et al.,	40
Fekkar A. et al.,	30
Gouzien L. et al.,	24
Koehler P. et al.,	N.I.
Lamouth F. et al.,	20
Martín C.S. et al.,	43,5
Martins A.C. et al.,	25,5
Mitaka H. et al.,	20
Pintado M. V. et al.,	30
Salehi M. et al.,	N.I.
Segrelles-Calvo G. et al., (A)	25
Segrelles-Calvo G. et al., (B)	21
Selarka L. et al.,	7
Szabo B.G, et al.	39
White P.L. et al.,	N.I.
Média	27,30769231

N.I. - não informado

#### 4. DISCUSSÃO

As infecções fúngicas invasivas ocorrem principalmente em pacientes com COVID-19 submetidos à terapia intensiva, os fatores aos que o paciente está exposto, como a ventilação mecânica invasiva, acesso venoso central, antibióticos de amplo espectro e a própria infecção pelo SARS-CoV-2 contribuem para a um aumento nas ocorrências das co-infecções.

A febre persistente não responsiva a antibióticos pode ser observada em casos de co-infecções fúngicas, como observado no estudo de Salehi et al. (2020) e de Mitaka et al. (2020), onde os pacientes apresentaram febre por mais de três dias, podendo ser usado como um sinal de alerta, favorecendo assim o prognóstico do paciente com uma rápida identificação do quadro clínico.

Durante o curso da pandemia, foi sugerido a limitação dos procedimentos para obtenção de amostras de lavado broncoalveolar, devido ao risco de aerossolização do SARS-CoV-2, entretanto, as amostras respiratórias tem grande importância para o diagnóstico correto da infecção por fungos, uma vez que os biomarcadores sanguíneos podem ser considerados menos eficientes, como por exemplo o soro galactomanana que raramente foi positivo como observado (<20%) em Bretagne et al (2021) mesmo sendo prescrito em 85,7% dos pacientes, podendo ser justificado pela ausência de neutropenia em pacientes com COVID-19, principal fator associado à um índice de galactomanana sérica positiva, além de que as opacidades em vidro fosco, obtidas a partir de exames radiológicos, podem caracterizar tanto a COVID-19 quanto a aspergilose pulmonar invasiva.

Assim como o observado no estudo de Yang et al. (2020), a maioria dos pacientes dos estudos dessa revisão apresentavam como condições crônicas subjacentes principalmente hipertensão e diabetes mellitus.

Neste mesmo estudo foi possível verificar que altos níveis de glicose são encontrados no plasma sanguíneo em jejum de pacientes com evolução grave do de COVID-19, mostrando que possivelmente há um papel direto da doença no metabolismo da glicose. O diabetes mellitus, por sua vez, é caracterizado como um estado de inflamação baixo no metabolismo dos portadores, podendo fornecer condições para intensificar o processo inflamatório causado pela COVID-19.

Han et al (2020), por sua vez, determinaram o perfil de citocinas séricas em pacientes com COVID-19, e observaram que esses pacientes tinham os níveis de IL-6 e IL-10 significativamente maiores em casos graves da infecção pelo SARS-CoV-2, quando comparados com os pacientes com quadros leves e moderados da doença, assim, as dosagens dos níveis séricos dessas

interleucinas foram considerados como preditores da gravidade da doença, iniciou-se então o tratamento com o anticorpo monoclonal anti-IL-6, conhecido como Tocilizumabe, que reduziu o caso de mortes de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, entretanto, tem sido associado ao desenvolvimento de infecções oportunistas causadas por micobactérias e fungos, como demonstrado em Antinori et al. (2020)

A terapia com corticosteróides também é recomendada em casos graves de COVID-19, por possuírem um efeito benéfico na mortalidade em 28 dias, além de servirem como uma opção de tratamento mais acessível, como demonstrado na meta-análise de Van Paassen et al (2020). Nos estudos selecionados uma grande quantidade de pacientes fizeram o uso dessa terapia, que é um fator de risco que predispõe os pacientes a infecções fúngicas invasivas, como o observado em Leistner et al. (2022), além de que o uso prolongado de corticosteróides podem também causar um quadro de hiperglicemia, o que também favorece o desenvolvimento de infecções oportunistas.

A partir da suspeita ou diagnóstico confirmado da coinfeção, deve-se iniciar a terapia antifúngica, mesmo que a sua eficácia não seja totalmente estabelecida. Para a aspergilose, as diretrizes internacionais recomendam tratamento de primeira linha com os triazóis: voriconazol ou isavuconazol (PATTERSON et al., 2016), assim como foi o antibiótico de primeira escolha nos estudos aqui relacionados. A Anfotericina B lipossomal, por sua vez, é uma opção que deve ser utilizada para a terapia inicial ou em casos em que o voriconazol não pode ser administrado, como por exemplo em locais com recursos limitados.

As equinocandinas são o tratamento de primeira escolha para as infecções invasivas por *Candida*, como por exemplo as caspofunginas e as micofunginas, entretanto, nessa relação de estudos, os fármacos mais utilizados foram a Anfotericina B lipossomal e o Fluconazol, que segundo diretrizes internacionais devem ser a terapia de segunda escolha. (PAPPAS et al., 2015).

A terapia de primeira escolha recomendada para os casos de mucormicose é a Anfotericina B lipossomal (SPELLBERG et al., 2010), assim como a utilizada no estudo selecionado. Fluconazol, voriconazol e itraconazol não possuem atividade comprovada contra a mucormicose. (SPELLBERG et al., 2010)

## 5. CONCLUSÃO

A infecção fúngica, principalmente causadas por *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, e Mucorales em pacientes com COVID-19 que necessitam de cuidado intensivo não deve ser negligenciada, uma vez que o subdiagnóstico e a falta da terapia antifúngica adequada podem levar a um aumento na morbidade e mortalidade, principalmente em pacientes que apresentam condições clínicas crônicas subjacentes ou fizeram uso prolongado de corticoesteróides.

## 6. REFERÊNCIAS

AMAWI, H. et al. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. **Therapeutic Delivery**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 245-268, abr. 2020. Future Science Ltd. <http://dx.doi.org/10.4155/tde-2020-0035>.

ANTINORI, S. et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia?. **Autoimmunity Reviews**, [S.L.], v. 19, n. 7, p. 102564, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564>.

AQUINO, V. R. et al. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. **Mycopathologia**, [S.L.], v. 163, n. 4, p. 191-202, 5 abr. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-007-9010->

BARNES, P.D. et al. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 545-561, set. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2006.06.001>.

BRASIL. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.**: módulo 8: detecção e identificação de fungos de importância médica. 3. ed. Brasília: Isbn, 2013. 50 p.

BRETAGNE, S. et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, Fungemia, and Pneumocystosis in the Intensive Care Unit: a retrospective multicenter observational cohort during the first french pandemic wave. **Microbiology Spectrum**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 1-12, 31 out. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.01138-21>.

CALDERONE, Richard *et al.* Antifungal drug discovery: the process and outcomes. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 791-805, jun. 2014. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.14.32>.

CHANG, M.R. et al. Candida bloodstream infection: data from a teaching hospital in mato grosso do sul, brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 265-268, out. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652008000500003>.

CHOWDHARY, A. et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, n. 11, p. 2694-2696, nov. 2020. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2611.203504>.

FEKKAR, A. et al. Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 203, n. 3, p. 307-317, 1 fev. 2021. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202009-3400oc>.

GANGNEUX, J.-P. et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. **Journal de Mycologie Médicale**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 100971, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100971>

GOUZIEN, L. et al. Invasive Aspergillosis associated with Covid-19: a word of caution. **Infectious Diseases Now**, [S.L.], v. 51, n. 4, p. 383-386, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2020.12.008>.

GUINEA, J. et al. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 20, p. 5-10, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12539>.

GUO, Y.R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-10, 13 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068984/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

HAN, H. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1123-1130, 1 jan. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>.

JAMILLOUX, Y. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. **Autoimmunity Reviews**, [S.L.], v. 19, n. 7, p. 102567, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>.



KAMI, M. et al. Use of Real-Time PCR on Blood Samples for Diagnosis of Invasive Aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 1504-1512, nov. 2001. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/323337>.

KOEHLER, P. et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. **Mycoses**, [S.L.], v. 63, n. 6, p. 528-534, 15 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13096>.

LAMOTH, F. et al. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 26, n. 12, p. 1706-1708, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.010>.

LEISTNER, R. et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-53, 28 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-03902-8>.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10224, p. 565-574, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8).

LUNEL, Frans M. Verduyn *et al.* Nosocomial fungal infections: candidemia. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 213-220, jul. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0732-8893\(99\)00035-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0732-8893(99)00035-8).

MARQUES, S. A. et al. Mucormicose: infecção oportunística grave em paciente imunossuprimido. Relato de caso. **Diagn. Tratamento**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 64-68, 2010

MARTÍN, C. S. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute respiratory syndrome by COVID-19. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)**, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 48-53, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redare.2021.02.007>.

MARTINS, A.C. et al. COVID-19 and invasive fungal coinfections: a case series at a brazilian referral hospital. **Journal Of Medical Mycology**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 101175, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101175>.

MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, mar. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0).

MITAKA, H. et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19: an observational study from new york city. **Mycoses**, [S.L.], v. 63, n. 12, p. 1368-1372, out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13185>.

MURRAY, P. et al. Classificação, estrutura e replicação dos fungos. In: MURRAY, Patrick *et al.* **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. Cap. 65. p. 605-609.

PAPPAS, P. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 62, n. 4, p. 1-50, 16 dez. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933>

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde. Executiva de Vigilância em Saúde (org.). **Infecções fúngicas invasivas associadas a Covid-19**. 2. ed. S.I, 2021. 14 p

PATTERSON, T. F. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 1-60, 29 jun. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw326>.

PEDROZA, K.C.M.C. et al. Reproducibility of Positive Results for the Detection of Serum Galactomannan by Platelia™ Aspergillus EIA. **Mycopathologia**, [S.L.], v. 176, n. 3-4, p. 295-297, 13 ago. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-013-9670-z>.

PICKERING, J. W. et al. Evaluation of a (1→3)-β- d -Glucan Assay for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. **Journal Of Clinical Microbiology**, [S.L.], v. 43, n. 12, p. 5957-5962, dez. 2005. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.43.12.5957-5962.2005>.

PINTADO, M. V. et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis in a tertiary care center in Mexico City. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 59, n. 8, p. 828-833, 16 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myab009>.

RIPA, M. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 451-457, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>.

RITCHIE, H. et al. **Coronavírus Pandemic (COVID-19): the data. the data.** 2021. Elaborada por Our World In Data. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>. Acesso em: 03 nov. 2021.

ROCHA, S. M. Teste de galactomanana para o diagnóstico de aspergilose invasiva: uma revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 77, p. 1-12, 29 mar. 2018.

SALEHI, M. et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 patients from Iran: species identification and antifungal susceptibility pattern. **Mycoses**, [S.L.], v. 63, n. 8, p. 771-778, 23 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13137>.

SEGRELLES-CALVO, G. et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. **Mycoses**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 144-151, 3 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13219>.

SEGRELLES-CALVO, G. et al. Candida spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: prevalence study and associated risk factors. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 188, p. 106619, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106619>.

SELARKA, Lav et al. Mucormycosis and COVID-19: an epidemic within a pandemic in india. **Mycoses**, [S.L.], v. 64, n. 10, p. 1253-1260, 24 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13353>.

SEVERO, C.B. et al. Capítulo 7 - Zigomicose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 134-141, fev. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132010000100018>.

SPELLBERG, B. et al. Recent Advances in the Treatment of Mucormycosis. **Current Infectious Disease Reports**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 423-429, 10 ago. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-010-0129-9>

SZABO, B. G. et al. Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: first experiences from the national center in hungary. **Journal Of Medical Mycology**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 101198, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101198>

TRABULSI, L.R. *et al.* Micoses oportunistas e outras micoses. In: TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio (ed.). **MICROBIOLOGIA**. 6. ed. S.I.: Atheneu, 2018. Cap. 70. p. 625-632.

VAN PAASSEN, J. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1-22, dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>.

WALSH, T. J. et al. Treatment of Aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 327-360, 1 fev. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/525258>.

WEISS, S.R. et al. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**, [S.L.], v. 69, n. 4, p. 635-664, dez. 2005. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mmbr.69.4.635-664.2005>.

WHITE, P L. et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 73, n. 7, p. 1634-1644, 29 ago. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>.

YANG, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 94, p. 91-95, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.

APÊNDICE A	Título artigo	Escritor	Características pacientes	Tempo médio de hospitalização	Especie de fungo diagnosticada	Local Infecção	Método de diagnóstico	Intervenções	Desfecho (mortalidade ou alta)
	Multidrug-Resistant <i>Candida auris</i> infections in critically ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020	Chowdhary A. et al.,	596 pacientes com COVID-19 internados na UTI, 15 pacientes (2,5%) foram diagnosticados com candidemia. A maioria dos 10 pacientes com infecções por <i>C. auris</i> eram idosos (8 pacientes com 68-88 anos de idade) e homens (7 pacientes), com condições crônicas subjacentes (Diabetes mellitus (n=6), hipertensão (n=7), doença renal e hepática crônica (n=2)).	20-60 dias	Infecção na corrente sanguínea	Cultivados a partir de hemocultura, e a identificação das espécies foi realizada por sequenciamento da região transcrita do DNA ribossômico	Terapia antifúngica com micafungina, anfotericina B lipossomal, ou ambos. 50% dos pacientes receberam ventilação mecânica	Taxa de mortalidade geral de 53%. A mortalidade da <i>C. auris</i> foi de 60%	
	Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU	Fekkar A. et al.,	260 pacientes com COVID-19 internados na UTI, 145 foram rastreados para superinfecções fúngicas, 106 foram descartadas, 39 pacientes tinham pelo menos um critério microbiológico positivo: 25 foram classificados como falso-positivo ou infecções fúngicas irrelevantes e 7 foram diagnosticados por meio de infecções prováveis ou positivas por fungos pulmonares invasivos (PFMIs). Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino, e tinham em média 55 anos, com condições crônicas subjacentes	30 dias	Infecção pulmonar invasiva	Análises respiratórias foram cultivadas em ágar omotômico, ágar Sabouraud e ágar Malt; foram submetidas à coloração com prata e Giemsa. Foi realizado o RT-PCR para a pesquisa de DNA de <i>Aspergillus fumigatus</i> e também o teste de galactomanana lipossomal ou encapsulada	Todos os pacientes receberam ventilação mecânica; A maioria necessitou de suporte e vasopressor (n=94; 70%). A maioria dos pacientes apresentou algum grau de insuficiência dos órgãos (n=100/145). Terapia antifúngica realizada com voriconazol, Anfotericina B lipossomal ou encapsulada	Taxa de mortalidade de 57,14% e 3 tiveram alta (42,86%)	
	COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis in a tertiary care center in Mexico City	Pineda M. V. et al.,	198 pacientes com COVID-19 internados na UTI, 83 tiveram a doença de galactomanana sérica ou do líquido broncoalveolar durante a internação e 16 pacientes (19,2%) foram diagnosticados com aspergilose pulmonar. Os 16 pacientes possuíam média de idade de 64 anos, 11 eram homens, e a maioria possuíam condições crônicas subjacentes	30 dias	Infecção pulmonar invasiva	Galactomanano foi determinado por ELISA em amostras de soro ou lavado broncoalveolar	Todos os pacientes receberam ventilação mecânica invasiva. Pacientes com galactomanana positiva tenderam a receber tratamento com azitromicina	Taxa de mortalidade de 31%	
	Prevalence of opportunism invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia	Segrelles-Culvo G. et al., (a)	215 pacientes com COVID-19 internados na UTI, 49 com diagnóstico de doenças fúngicas oportunistas (22,8%). Sete desses pacientes tiveram infecção por <i>Aspergillus spp.</i> A mediana de idade dos pacientes foi de 59 anos, sendo a maioria do sexo masculino e 6 possuíam condições clínicas subjacentes (todos possuíam hipertensão)	20-30 dias	Infecção pulmonar invasiva	Amostras de secreções respiratórias foram coletadas e processadas para análise microbiológica. Para o diagnóstico de infecções fúngicas foi realizada a detecção do antígeno galactomanano de <i>Aspergillus</i>	Todos necessitaram de intubação orotraqueal e nutrição parenteral. Todos os pacientes foram tratados com interferon tipo II. Três pacientes foram tratados com itraconazol e um deles com Anfotericina B lipossomal.	Taxa de mortalidade de 86%	
	<i>Candida</i> spp. Co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors	Segrelles-Culvo G. et al., (b)	215 pacientes com COVID-19 internados na UTI, 31 pacientes foram positivos para <i>Candida spp.</i> (14,41%). Os pacientes apresentavam média de idade de 62 anos. Houve associação estatisticamente significativa entre a presença de <i>Candida spp.</i> E certos tratamentos prescritos, como o toclizumabe	21 dias	Candidíase sistêmica	Cultura de sangue e de amostras invasivas e teste de diagnóstico sem cultura (teste manano e anti-manano IgG)	Todos os pacientes necessitaram de intubação orotraqueal e nutrição parenteral e tiveram caráter microgêstrico ou vesical e vias de acesso central	Taxa de mortalidade de 87%	
	COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, Fungemia, and Pneumocystosis in the intensive care unit: a Retrospective Multicenter Observational Cohort during the First French Pandemic Wave	Breugnot S. et al.,	257 episódios de 244 pacientes (13 pacientes com duas infecções fúngicas), 190 homens e 54 mulheres com média de idade de 64 anos;	26 - 28,5 dias para Aspergilose pulmonar associada à COVID-19; 33 dias para CA-fungemia; 16 dias para Pneumocistose	Infecção pulmonar invasiva; Fungemia	Cultura positiva de amostras respiratórias, galactomanana sérica, teste sérico de β-D-glicana (BDG)	Os pacientes receberam prescrição antifúngica que incluiu (107/244): E a taxa de mortalidade global para pacientes com COVID-19 com duas infecções foi de 50,6%	Taxa de mortalidade de 43,9% (107/244); E a taxa de mortalidade global para pacientes com COVID-19 com duas infecções foi de 50,6%	
	Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: First experiences from the national centre in Hungary	Szabo B.G. et al.,	90 pacientes com COVID-19 internados na UTI, 20 com diagnóstico de doença fúngica invasiva (22,2%). Os pacientes possuíam em média 75 anos e houve uma tendência à predileção masculina. Na admissão 6 (30%) pacientes tinham doença pulmonar crônica subclínica conhecida, 9 (45%) tinham diabetes mellitus e 5 (25%) tinham neoplasia oncodermatológica. 7 pacientes (35%) tiveram	39 dias	Candidíase e Aspergilose pulmonar invasiva	Cultivados a partir de hemocultura, amostras respiratórias e biomarcadores fúngicos.	Quase todos os pacientes precisaram de suplementação de oxigênio (n=19, 95%). A terapia antifúngica empírica foi espofungina e anfotericina B lipossomal.	Taxa de mortalidade de 60%	
	COVID-19 associated pulmonary aspergillosis	Kochler P. et al.,	19 pacientes com COVID-19 internados na UTI, 5 com diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva. Os pacientes possuíam condições crônicas subjacentes, e três realizaram tratamento com corticosteróides.	N.I.	Infecção pulmonar invasiva.	A identificação de espécies foi realizada por PCR. Também foi realizado o teste do galactomanana	Foi iniciado tratamento com isavuconazol e voriconazol	Taxa de mortalidade 60%	
	COVID-19 and invasive fungal infections: A case series at a Brazilian referral hospital	Marrins A.C. et al.,	716 pacientes internados com COVID-19, 8,8 (1%) foi observado a coinfeção fúngica; 3 casos de aspergilose; 4 de candidemia e uma eripucocose. A mediana de idade dos pacientes foi de 66 anos e 62,7% era homens. Todos os pacientes apresentaram condições crônicas subjacentes; 7 pacientes com diabetes mellitus e 6 com hipertensão. Todos os pacientes receberam corticosteróides	25,5 dias	Infecção pulmonar invasiva; Candidemia; Neurotoxoplasmose	Foi realizado cultura de sangue, cultura de lavagem não broncoscópica e galactomanana sérica	Todos os pacientes receberam tratamento antifúngico com voriconazol, micafungina, anfotericina B lipossomal ou itraconazol	Taxa de mortalidade de 100%	
	Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19- an observational study from New York City	Mitaka H. et al.,	7 pacientes com COVID-19 que tiveram culturas respiratórias positivas para <i>A. fumigatus</i> , quatro foram classificadas com Aspergilose pulmonar invasiva putativa. A média de idade foi de 79 anos	20 dias	Infecção pulmonar invasiva putativa	Culturas respiratórias positivas e galactomanana sérica	Todos os pacientes foram ventilados mecanicamente; Todos os pacientes receberam antifisioterapia de amplo espectro concomitante. Todos os pacientes evoluíram para óbito.	Taxa de mortalidade de 100%	
	A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit	White P.L. et al.,	257 pacientes internados na UTI com COVID-19, 51 pacientes tiveram um ou mais testes micológicos positivos, 17 pacientes tiveram evidência de infecção fúngica invasiva, principalmente por <i>Candida</i> (93,8%), 30 pacientes tiveram um ou mais resultados positivos para <i>Aspergillus</i> . E 4 pacientes tiveram infecção fúngica não especificada	N.I.	Infecção pulmonar invasiva; Candidemia	Hemocultura combinada com teste de glicana	A terapia antifúngica foi iniciada em 19 pacientes com fluconazol, caspofungina, voriconazol	Taxa de mortalidade em pacientes com CAPA foi de 57,9% e em pacientes com outras infecções fúngicas foi de 47,1%	
	Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India	Selarka L. et al.,	2567 pacientes admitidos com COVID-19, 47 (1,8%) foram diagnosticados com mucormicose. A média de idade foi de 35 anos; 36 sofriram de diabetes mellitus (76,6%). A maioria era homens (n=35; 74,5%)	7 dias	Pan-síndrome com invasão orbital	Exame direto em hidróxido de potássio (KOH) 10%, e posteriormente foi comprovado por cultura microbiológica ou características histológicas específicas de espécime de biópsia	20 pacientes necessitaram de ventilação invasiva (42,6%). Todos os pacientes receberam corticosteróides e antibióticos de amplo espectro, 38 pacientes foram submetidos à tratamento cirúrgico (80,9%)	Taxa de mortalidade de 23,4%	
	Invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute respiratory syndrome by COVID-19	Martin C.S. et al.,	15 pacientes internados na UTI com COVID-19, 4 tiveram suspeitas de infecção por aspergilose pulmonar. Dois eram homens e a média de idade foi de 67 anos. Apresentaram deterioração da imagem radiológica	37-50 dias	Infecção pulmonar invasiva	Cultura fúngica com semeadura em Ágar Sabouraud e teste de galactomanana	Terapia antifúngica com isavuconazol ou Anfotericina B lipossomal	Taxa de mortalidade de 25%	

Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern	Salehi M. et al.,	1059 pacientes com infecção confirmada por COVID-19, 53 possuíam candidíase orofaríngea, com média de idade de 63 anos. Os pacientes eram em sua maioria (56,6%) mulheres. As principais condições subjacentes dos pacientes foram doenças cardiovasculares e diabetes. 71% dos pacientes apresentaram hipotensão.	N.L.	<p><i>C. albicans</i> (n=46);  <i>C. glabrata</i> (n=7);  <i>C. dubliniensis</i> (n=6);  <i>C. parapsilosis</i> (n=3);  <i>C. tropicalis</i> (n=2);</p>	Candidíase orofaríngea	A amostragem foi realizada a partir de placas orais, confirmada pela presença de leveduras em preparação e cultura de KOH 10% e em placas de agar Sabouraud. A identificação dos isolados foi realizada por meio do PCR.	Tamapia antifúngica com fluconazol, isavuconina e caspofungina.	Não houve óbitos decorrentes da co-infecção
Invasive Aspergillus associated with Covid-19: A word of caution	Gouzien L. et al.,	76 pacientes admitidos com COVID-19 na UTI, três pacientes foram positivos para aspergilose. Os pacientes tinham em média 64 anos e eram em sua maioria do sexo masculino (67,9%)	24 dias	<i>Aspergillus sp.</i>	Infecção pulmonar invasiva	Cultura micológica de amostras respiratórias e glicetonamiana sérica	Todos os pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva e dois receberam terapia antifúngica	Taxa de mortalidade de 35,8%
Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients.	Lamohi F. et al.,	118 pacientes admitidos com COVID-19 na UTI, 4 (3,8%) pacientes desenvolveram aspergilose pulmonar invasiva. Os pacientes tinham em média 62 anos e todos eram do sexo masculino. Todos possuíam alguma condição crônica subjacente.	20 dias	<i>A. fumigatus</i>	Infecção pulmonar invasiva	Cultura micológica de amostras respiratórias e glicetonamiana sérica	Todos os pacientes receberam terapia antifúngica com voriconazol	Taxa de mortalidade de 33,33%