



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
BACHARELADO EM FARMÁCIA

JOSÉ LUCAS SILVA SANTOS

**INFECÇÕES FÚNGICAS OPORTUNISTAS EM PACIENTES COM COVID-19 EM HOSPITAIS
BRASILEIROS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CUITÉ - PB

2022

JOSÉ LUCAS SILVA SANTOS

**INFECÇÕES FÚNGICAS OPORTUNISTAS EM PACIENTES COM COVID-19 EM HOSPITAIS
BRASILEIROS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo.

CUITÉ - PB

2022

S237i Santos, José Lucas Silva.

Infecções fúngicas oportunistas em pacientes com Covid-19 em hospitais brasileiros: uma revisão integrativa. / José Lucas Silva Santos. - Cuité, 2022.

46 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo".

Referências.

1. Microbiologia. 2. Infecções fúngicas. 3. Infecções oportunistas. 4. Candida. 5. Coinfecção. 6. Covid-19. 7. Coronavírus. 8. Paciente – Covid-19 – infecção oportunista. 9. Hospital – Brasil – infecção oportunista. I. Carmo, Egberto Santos. II. Título.

CDU 579.61(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

JOSÉ LUCAS SILVA SANTOS

INFECÇÕES FÚNGICAS OPORTUNISTAS EM PACIENTES COM COVID-19 EM HOSPITAIS BRASILEIROS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 14/12/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Egberto Santos Carmo

Orientador

Profª Drª Julia Beatriz Pereira de Souza

Avaliador(a)

Prof. Me. Artur Alves Rodrigues da Silva

Avaliador



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 14/12/2022, às 22:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **ARTUR ALVES RODRIGUES DA SILVA, TECNICO DE LABORATORIO AREA**, em 15/12/2022, às 12:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 16/12/2022, às 07:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **2988708** e o código CRC **648B39D9**.

Dedico aos meus pais, Maia Odete da Silva Santos e Severino Rufino dos Santos, por tudo que me ensinou e me ensina diariamente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me guiado até aqui. Aos meus pais, Maria Odete e Severino, por todo apoio durante a graduação e toda minha vida, especialmente a minha mãe, que por muito tempo é mãe e pai dentro de nossa casa, nos dando todo suporte. Agradeço meu irmão Diego Silva por todo carinho, parceria e amizade.

A minha namorada, Daniely Freitas por todo carinho, parceria e apoio durante os últimos anos. Sempre me incentivando a ser uma pessoa e um estudante cada vez melhor, não me deixando desistir dos nossos sonhos.

Aos meus colegas e amigos de graduação, nos nomes Ângelo Gabriel, Junior Paiva, Lara Luzia, Olga Couras e Francisco de Assis que foram meus amigos e companheiros na graduação, mostrando em diversos momentos o tamanho de suas amizades. E aos meus melhores amigos de graduação que sempre estiveram comigo durante toda jornada Michel Ruan, Tácio Vinícius, Janaracy Marinho e Evelyn Virgínia, por todos os momentos e ideias compartilhadas e por sempre estarem dispostos a me ajudar.

Aos meus amigos de infância Ian Oliveira, Rennan Miranda, Eudes Oliveira que mesmo nos momentos de distância sempre apoiaram e incentivaram a minha jornada até aqui, com descontração e parceria que nunca nos faltou. E a todos os meus familiares que com apoio e incentivo me fizeram chegar tão longe.

Ao professor Egberto Carmo por toda paciência e ensinamento ao longo dos meses desenvolvendo este trabalho, e por todos os ensinamentos durante o curso. Agradeço a banca no da professora Julia Beatriz Pereira de Souza e o professor Artur Alves Rodrigues da Silva, pela disponibilidade e ensinamentos. E a todos os professores do curso de bacharelado em farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – Centro de Educação e Saúde, campi Cuité-PB, por todos os ensinamentos e aprendizados que me proporcionaram chegar a este momento.

“Abram os olhos – concluiu o homem - e vejam o máximo que puderem antes que eles se fechem para sempre”.

Toda Luz Que Não Podemos Ver – Anthony Doerr

RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), que surgiu como um surto pneumônico de origem até então desconhecida, em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China. É uma doença que pode ter evolução negativa, especialmente em pacientes com comorbidades e/ou com coinfeções oportunistas. Diante da gravidade, que pode alcançar parcela dos casos da COVID-19, o presente trabalho objetivou identificar o perfil das coinfeções fúngicas diagnosticadas em indivíduos com COVID-19 em hospitais brasileiros. Para tanto foi realizada uma revisão de literatura integrativa nos bancos de dados *BVS*, *SciELO*, *ScienceDirect*, *MEDLINE*, *PubMed*, *LILACS*, Periódico CAPES, buscando por estudos realizados nos hospitais brasileiros abordando as coinfeções fúngicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Utilizando-se dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 16 artigos. Entre as infecções fúngicas mais frequentes, destacou-se candidíase, com 160 casos, seguido por aspergilose com oito casos e histoplasmoze com três casos. O risco de morte aumentou para os pacientes coinfectados por fungos. Esses perfis dos hospitais brasileiros foram semelhantes ao encontrados no mundo. Conclui-se que a levedura do gênero *Candida* predominou e que o uso de imunossupressores, técnicas invasivas e doenças subjacentes podem aumentar o risco da coinfeção e, conseqüentemente, o risco de morte, sendo necessário o diagnóstico precoce para melhor efetividade do tratamento fúngico.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; *Candida*; coinfeção.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), which emerged as a pneumonic outbreak of unknown origin in December 2019 in the city of Wuhan, China. It is a disease that can have a negative evolution, especially in patients with comorbidities and/or with opportunistic coinfections. In view of the severity, which can reach part of the cases of COVID-19, the present study aimed to identify the profile of fungal coinfections diagnosed in individuals with COVID-19 in Brazilian hospitals. For this purpose, an integrative literature review was carried out in the BVS, SciELO, ScienceDirect, MEDLINE, PubMed, LILACS, CAPES Periódico databases, searching for studies carried out in Brazilian hospitals addressing fungal coinfections in patients infected with SARS-CoV-2. Using the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were selected. Among the most frequent fungal infections, candidiasis stood out, with 160 cases, followed by aspergillosis with eight cases and histoplasmosis with three cases. The risk of death increased for fungal co-infected patients. These profiles of Brazilian hospitals were similar to those found worldwide. It is concluded that *Candida* genus yeast predominated and that the use of immunosuppressants, invasive techniques and underlying diseases can increase the risk of co-infection and, consequently, the risk of death, requiring early diagnosis for better transmission of fungal treatment.

Keywords: SARS-CoV-2; *Candida*; coinfection.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Artigos encontrados nas bases de dados, associando COVID-19 e infecções fúngicas oportunistas em hospitais brasileiros	23
Quadro 2 - Número de casos de coinfeções descritas em pacientes com COVID-19, em hospitais brasileiros.....	24
Quadro 3 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por <i>Candida</i> e frequência (n) das espécies.....	25
Quadro 4 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por <i>Aspergillus</i> e frequência (n) das espécies.....	29
Quadro 5 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por <i>Histoplasma capsulatum</i> em hospitais brasileiros.....	30
Quadro 6 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por <i>Mucorales</i>	32
Quadro 7 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por <i>Trichosporon asahii</i>	33
Quadro 8 - Características do paciente com COVID-19 coinfectados por <i>Cryptococcus neoformans</i>	35
Quadro 9 - Características do paciente com COVID-19 coinfectados por <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	36
Quadro 10 - Características do paciente com COVID-19 coinfectados por <i>Fusarium spp</i>	37
Quadro 11 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por <i>Scopulariopsis sp</i>	37

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Estrutura do SARS-CoV-2, genoma e domínio funcional da proteína S..16
- Figura 2** – Clamidoconídio de *Candida albicans*.....27
- Figura 3** – *Aspergillus* sp.....29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BVS – Biblioteca Virtual em Saúde
CAPA – Aspergilose Pulmonar Associada ao COVID-19
CIM – Concentração Inibitória Mínima
COVID-19 – Doença do Coronavírus-19
DNA – Ácido desoxirribonucleico
ECA 2 – Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
LDH – Desidrogenase Láctica
MEDLINE – Medical Literature analysis and Retrieval Sistem Online
MERS-CoV – Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MERS – Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS – Organização Mundial da Saúde
PCR – Proteína-C Reativa
RNA – Ácido Ribonucleico
RT-PCR – Reação da Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase
SARS – Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV2 - Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
TGO – Transaminase Oxalacética
TGP – Transaminase Pirúvica
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Vírus	15
3.2 COVID-19	16
3.3 Características estruturais gerais do SARS-CoV-2	16
3.4 Sintomatologias, achados laboratoriais e métodos para diagnóstico	17
3.5 Tratamento	18
3.6 Prevenção e Controle	19
3.7 Infecções oportunistas na COVID-19	20
3.8 Infecções fúngicas	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Delineamento do estudo	22
4.2 Estratégia de busca	22
4.3 Extração dos dados	22
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), que surgiu como um surto pneumônico de origem, até então desconhecida, em dezembro de 2019, na cidade Wuhan, província de Hubei, China. A alta capacidade de transmissão do SARS-CoV-2 ocasionou uma maior taxa de mortalidade do que epidemias causadas por vírus semelhantes como os casos da MERS-CoV e SARS-CoV. E, no dia 12 de março de 2020, essa doença que havia se tornado uma emergência de saúde pública, atingiu nível pandêmico (CIOTTI *et al.*, 2020).

A sintomatologia desta doença mostrou-se variada podendo apresentar sinais como uma gripe leve neste caso o paciente apresenta um quadro caracterizado pela presença de febre, tosse, dispneia, sendo os mais frequentes, entretanto, podem não estar presentes, até a uma pneumonia grave ou uma síndrome respiratória grave, caracterizadas por quadro onde há comprometimento dos pulmões, sendo necessário uso de aparelhos para auxílio da respiração. Nestes casos leves, os indivíduos infectados em grande parte, apresentam febre, mialgia, fadiga, tosse, dor de garganta, congestão nasal e ainda apresentar sintomas no sistema gastrointestinal como, diarreia, náusea e vômito. São sintomas presentes também a perda de olfato e paladar (ISER *et al.*, 2020).

No Brasil o primeiro caso registrado ocorreu no dia 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo. Desde então os casos só aumentam, atualmente o Brasil possui 34.999.495 confirmados e o número de óbitos 688.907 (REIS; VANNIER; FRANKLIN, 2022; BRASIL, 2022).

O quadro clínico da COVID-19 pode em muitos casos, ter complicações e evoluir para um quadro ainda mais grave, como é o caso das coinfeções por bactérias, fungos ou outros vírus. Dentre os fatores de risco para o surgimento destas infecções concomitantes, pode-se citar o uso de drogas imunossupressoras, na tentativa de controlar e parar as atividades inflamatórias da COVID-19 e os recorrentes processos invasivos (FERNANDES *et al.*, 2021).

Reconhecendo-se a gravidade que parcela dos casos COVID-19 pode alcançar, especialmente em pacientes com coinfeções, é que este estudo, através de uma revisão integrativa, baseando-se em pesquisas realizadas em hospitais no Brasil, pretende responder a seguinte pergunta norteadora: qual o perfil das

infecções fúngicas que foram diagnosticadas, concomitante, em indivíduos com COVID-19?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

- Analisar o perfil de infecções fúngicas oportunistas em pacientes com COVID-19 identificadas em hospitais brasileiros.

2.2 Objetivos Específicos:

- Relatar quais as espécies mais comuns de fungos foram identificadas em indivíduos coinfectados por COVID-19 e
- analisar se houve associação de casos de COVID-19 com maior mortalidade quando coinfectados por fungos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Vírus

Na literatura existe uma grande discussão sobre os vírus, suas evoluções e origem. Os vírus são considerados os menores microrganismos e de estrutura mais simples que existem. Estes agentes não possuem capacidade para gerar energia metabólica por conta própria, sendo assim necessário parasitarem células vivas, para exercer sua atividade biológica (FLORES, 2007).

Ainda segundo o autor supracitado estes seres não possuem capacidade de crescerem ou se dividirem, assim como as células eucariontes e procariontes. O seu genoma, seja, ácido ribonucleico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA), é codificado de maneira a ter informações necessárias apenas em função de sua multiplicação.

As estruturas das partículas virais são próximas entre si, porém de acordo com a família de determinado vírus, características como morfologia e dimensões variam. Cada família possui sua própria complexidade. Comumente, e em grande maioria, a dimensão desses indivíduos varia entre 20 e 300 nanômetros, não sendo possível sua visualização em microscopia ótica, fazendo necessário o uso da microscopia eletrônica (FLORES, 2007; LEVINSON, 2010).

Estes microrganismos podem ser reconhecidos em dois grupos principais de acordo com sua estrutura base, os vírus com envelope e sem envelope. Os vírus com envelope são caracterizados por apresentarem uma estrutura um pouco mais complexa, onde seu genoma é recoberto primariamente por um capsídeo, representado por uma camada proteica, e o envelope, uma membrana lipoprotéica que envolve as outras estruturas citadas e que em sua superfície contém glicoproteínas, que desempenham várias funções entre elas, ligação aos receptores celulares, penetração celular e transmissão do vírus entre células. Em sua maioria, o envelope dos vírus é composto por lipídeos derivados da membrana das células hospedeiras e de proteínas virais específicas. Os vírus sem envelope são estruturas de composição mais simples, com genoma recoberto apenas por uma camada proteica o capsídeo. Nestes vírus além do capsídeo ter a função de proteger o material genético, vai ser responsável pelas interações iniciais com as células que servirão de hospedeiras no processo de penetração dos vírus (FLORES, 2007; LEVINSON, 2010).

3.2 COVID-19

A COVID-19, doença que emergiu da china no final de 2019, é causada por um coronavírus, responsável por causar outras pandemias como a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). O coronavírus tem esse nome de origem latim, onde a palavra corona significa “coroa”, em decorrência da principal característica morfológica dessa família de vírus (UMAKANTHAN *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2, nome designado a este novo vírus de acordo com a taxonomia viral, alcançou rápida disseminação global, causando milhares de mortes. Em 12 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde decretou a pandemia. Nos dias atuais, o mundo ainda sofre com as milhões de vidas perdidas, com o desalinhamento econômico e a pobreza atingindo níveis ainda maiores (CIOTTI *et al.*, 2020).

Pacientes acometidos com a COVID-19 podem desenvolver sintomas de vários graus de gravidade. Os sintomas mais comuns relatados foram febre, fadiga e tosse seca. Além destes sintomas como cefaleia, tontura, diarreia, náusea, vômito e dor abdominal também estão entre os sintomas (WANG *et al.*, 2020).

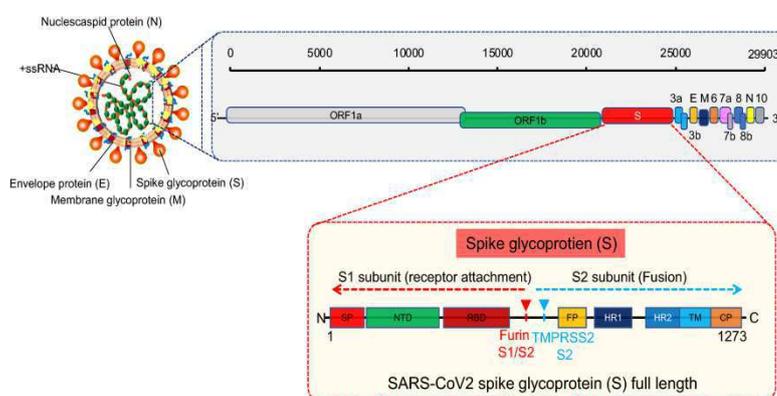
3.3 Características estruturais gerais do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2, vírus da família *Coronaviridae*, um betacoronavirus que apresenta RNA de fita simples positiva como material genético, coberto por cápsula lipoproteica, possuindo em sua superfície proteína S ou proteína *Spike*, a qual possui forte ligação com a enzima de conversão da angiotensina tipo 2 (ECA 2), a qual está presente em várias células do corpo, incluindo as pulmonares. Características semelhantes foram observadas com o SARS e o MERS-CoV, estes encontrados em morcegos e atingiram os humanos respectivamente em 2002 e 2012, e também causaram infecções respiratórias (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

Com a semelhança entre o vírus atual e o SARS, foi possível identificar evidências baseadas na literatura sobre o seu ciclo viral, pois ambos contêm uma proximidade na identidade estrutural (NOGUEIRA; SILVA, 2020). Reforçando as semelhanças entre o SARS de morcegos e SARS-CoV-2, Lu *et al.* (2020) apontam que as identidades de sequência de genes foi superior em 90%.

O SARS-CoV-2 em seu invólucro viral apresenta além de lipídeos a glicoproteína S como citado (Figura 1). Esta proteína é a responsável por direcionar o vírus, ligar o mesmo ao receptor da célula e assim causar a fusão do vírus com a célula do hospedeiro. O receptor ECA 2, é o receptor para esta enzima, estando ele expresso em maior quantidade na superfície das células endoteliais dos pulmões, promovendo maior susceptibilidade para os pacientes acometidos pela infecção do SARS-Cov-2, em desenvolver sintomas respiratórios. O quadro de infecção inicialmente é leve, com possibilidade de agravamento da situação clínica do paciente de acordo com a presença ou não de comorbidades (CHEN, 2020; KUMAR; KHODOR, 2020).

Figura 1 – Estrutura do SARS-CoV-2, genoma e domínio funcional da proteína S



Fonte: Kumar; Khodor, 2020.

3.4 Sintomatologias, achados laboratoriais e métodos para diagnóstico

Como mencionado anteriormente, os pacientes com esta síndrome apresentam como sintomas mais frequentes relatados a febre, tosse e a falta de ar. Entretanto, é relatado entre 2-10% dos pacientes com sintomas gastrointestinais, como, vômitos, diarreia e dor abdominal. O fato da infecção por coronavírus atingir não apenas os pulmões, está atribuído a ampla distribuição de receptores ECA 2 nos demais órgãos, causando danos gastrointestinais, renais, hepáticos, no sistema nervoso central e até oculares (CIOTTI *et al.*, 2020).

Estes quadros clínicos podem acontecer desde de forma leve a casos mais grave, como falência múltipla de órgãos. Grande parte dos pacientes infectados também apresenta ausência de sintomas, sendo os casos assintomáticos, muito presentes nas crianças, embora casos graves e fatais foram relatados (CIOTTI *et al.*, 2020).

Em conjunto com os sintomas aparentes causados pela COVID-19, os infectados geralmente podem apresentar aumento na contagem de leucócitos, neutrófilos, aumento nos níveis séricos de PCR (proteína-C reativa), LDH (desidrogenase láctica), TGO (transaminase oxalacética), TGP (transaminase pirúvica), diminuição na contagem de linfócitos e eosinófilos, são alterações em achados laboratoriais (CIOTTI *et al.*, 2020).

Outras técnicas são utilizadas, como o RT-PCR (reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase) que consiste em transcrição reversa em tempo real, anterior a uma reação em cadeia polimerase. Esta técnica possui uma alta sensibilidade em amostras do trato respiratório, sendo o principal método para diagnóstico de pacientes infectados com COVID-19 e considerado padrão ouro (CHAN *et al.*, 2020).

Com a necessidade de obter-se diagnósticos rápidos e seguros, surgiu inicialmente os testes rápidos, que em grande maioria detecta os anticorpos IgG e IgM, resultados que aparecem após o contágio. Porém, com o avanço das pesquisas o mercado laboratorial lançou testes rápidos que possibilita a detecção do antígeno, o qual tem-se a resposta qualitativa: reagente e não reagente. Este teste imunológico rápido detecta a proteína do nucleocapsídeo viral do SARS-CoV-2, quando positivo significa uma infecção viral ativa. As amostras podem ser coletadas por qualquer profissional de saúde qualificado tecnicamente e são geralmente da nasofaringe do paciente (VARGAS, 2021).

Embora os testes de RT-PCR sejam os mais confiáveis, a presença de pacientes assintomáticos em alguns casos geram incertezas quanto a um diagnóstico. Nos testes imunocromatográficos, a baixa carga viral pode dificultar a sua detecção de anticorpos IgG e IgM. No entanto o teste por quimiluminescência é método mais sensível à detecção destes anticorpos, sendo possível sua detecção após até o décimo terceiro dia de sintomas (PADOAN *et al.*, 2020).

3.5 Tratamento

Diante do cenário da pandemia, medicamentos utilizados em pacientes com MERS e SARS-CoV foram introduzidos e avaliados para o tratamento de pacientes com a COVID-19, mas nem todos com evidências científicas. Entre os tratamentos citados estão à cloroquina, hidroxcloroquina, remdesivir, azitromicina, oseltamivir,

lopinavir, anticorpo monoclonal do receptor de interleucina-6 (tocilizumabe), heparinas, antibióticos, ivermectina, glicocorticosteroides, umifenovir e faviparir (FALAVIGNA *et al.*, 2020; TRIGGLE *et al.*, 2020).

Em cenário oposto aos tratamentos sem evidências, apresenta-se o tratamento com anticorpos monoclonais, que apesar de alguns resultados apontarem resistência ao vírus, apresentam resultados relevantes tanto como na fase aguda como no uso profilático. Entre os anticorpos monoclonais citados na literatura temos o bamlanivimab, itolizumab, sotrovimabe, namilumabe, infliximabe, casirivimab e imdevimab (SILVA *et al.*, 2022).

3.6 Prevenção e Controle

Diante de um cenário preocupante, as autoridades do mundo inteiro buscaram maneiras da doença não atingir altos números de infectados e mortes. Entre as primeiras medidas de prevenção e controle, foi o lockdown, onde países como África do Sul, Alemanha, Espanha, Itália e Nova Zelândia conseguiram implementar essa medida uma redução na incidência diária de novos casos (HOUVÈSSOU; SOUZA; SILVEIRA, 2021).

O uso das máscaras acompanhou o lockdown, tornando-se uma das principais ferramentas para evitar a transmissão do SARS-CoV-2. Seu uso foi preconizado por todo o mundo como medida essencial para proteção. Entretanto, as que conferem maiores proteção são as N95 e a PFF2, seguidas das máscaras cirúrgicas. Com a alta procura e utilização das mesmas em todo o mundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estimulou o uso das máscaras de tecidos ou as denominadas máscaras caseiras (ARARUNA *et al.*, 2021).

Com o passar da pandemia, alguns países e cidades optaram por um lockdown mais flexível e reabertura de comércio para movimentar novamente suas economias. Contudo foram realizadas campanhas de conscientização, explorando a importância de etiquetas respiratórias, da lavagem de mãos, utilização de álcool antisséptico e distanciamento social. Campanhas estas amplamente divulgadas em redes sociais, televisão e rádio (SOARES *et al.*, 2021).

Pacientes infectados receberam a orientação de manterem-se isolados, prevenido a infecção de pessoas próximas, assim como pacientes de risco redobrar seus cuidados, possibilitando um deslocamento apenas para atividades consideradas essenciais (SOARES *et al.*, 2021).

A conquista das vacinas representa a ferramenta mais eficaz para o controle de doenças transmissíveis a mãos. Ao implementar a vacinação foi possível reduzir sobretudo o quadro grave da doença, além de possuir eficácia comprovada no combate ao desenvolvimento da COVID-19 (VILELA FILHO *et al.*, 2022).

3.7 Infecções oportunistas na COVID-19

As infecções oportunistas são caracterizadas por outro patógeno que acomete um organismo em desequilíbrio, quando seu sistema imune encontra-se enfraquecido. Estas infecções podem ser causadas por patógenos como vírus, bactérias, protozoários ou fungos (MORAES-PINTO; FERRARINI, 2020).

A literatura apresenta evidências de que o uso de antibióticos pode levar a um aumento de possíveis superinfecções e coinfeções bacterianas em conjunto com outras infecções virais. Cenário condizente com pacientes infectados com o SARS-CoV-2 onde a ocorrência de infecções secundárias e coinfeções são recorrentes. Algumas das bactérias mais frequentemente identificadas entre os pacientes coinfectados estão a *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (MUSUUZA *et al.*, 2021).

3.8 Infecções fúngicas

Os fungos são organismos eucarióticos divididos em duas formas básicas, leveduras e bolores. Entretanto, podem assumir uma forma ou outra, a depender da temperatura, um fungo a 25°C pode se apresentar como bolor e em temperatura corporal como levedura. A sua forma também influencia a reprodução, uma vez que leveduras reproduzem-se por brotamento e bolores por divisão celular (LEVINSON, 2010).

As infecções oportunistas causadas por fungos ocorrem sob condições favoráveis para o desenvolvimento do potencial patogênico. Estas condições são causadas por fatores como doenças neoplásicas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), diabetes, hipertensão e outras doenças, ou ainda em pacientes com uso prologando de medicamentos antibióticos, corticosteroides e imunossupressores (GOMPERTZ *et al.*, 2015).

Fato importante é a infecção por fungos, que está entre as complicações que podem levar o paciente acometido com a coinfeção à morte. Indivíduos infectados com COVID-19, submetidos a tratamento com imunossupressores e

corticosteroides, desenvolveram aspergilose invasiva e mucormicose sendo observado aumento no tempo de hospitalização e aumentado as taxas de mortalidade (TAVARES *et al.*, 2021).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

O estudo foi realizado por meio de um modelo de revisão integrativa de literatura, com a finalidade de colaborar para o conhecimento e entendimento do referente tema pesquisado.

Para realizar a revisão integrativa é delineado os seguintes passos: 1) estabelecer a questão da pesquisa; 2) estabelecer critérios de inclusão e exclusão; 3) busca na literatura; 4) avaliação e análise dos estudos; 5) interpretação dos resultados; 6) apresentação dos resultados.

4.2 Estratégia de busca

A busca de material ocorreu nos meses de setembro a outubro de 2022 de forma sistemática, nas bases de dados científicos *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Medical Literature analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *SciELO*, *LILACS*, Portal Periódico CAPES e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram selecionados artigos no idioma inglês e português, utilizando como palavras chaves: COVID-19, fungos, infecção fúngica, Brasil, hospital. Para tanto utilizou-se a combinação com o operador booleano AND.

4.3 Extração dos dados

A seleção dos artigos desse estudo ocorreu em três etapas, na primeira foi feita a leitura dos títulos, seguido da leitura dos resumos e excluídos os estudos que não preenchem os critérios propostos e, por último, feita a leitura aprofundada para a extração dos dados.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos relacionados a fungos detectados em pacientes com COVID-19 e realizados em hospitais brasileiros, sendo trabalhos do início da pandemia até o outubro de 2022.

Estudos com informações diferentes das pretendidas, com acesso por meio de pagamento ou idioma diferente dos pretendidos foram excluídos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a realização da busca dos dados foram encontrados 98 estudos, sendo 79 em inglês e os demais em português. Destes foram selecionados 16, adotando-se os critérios de inclusão e exclusão. O quadro 1 mostra a quantidade de artigos encontrados por banco de dados.

Quadro 1 - Artigos encontrados nas bases de dados, associando COVID-19 e infecções fúngicas oportunistas em hospitais brasileiros

Banco de dados	Resultados gerados	Selecionados
PubMed	9	4
ScienceDirect	64	6
MEDLINE	5	3
SciELO	0	0
LILACS	0	0
Periódico Capes	20	3
BVS	0	0
TOTAL	98	16

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

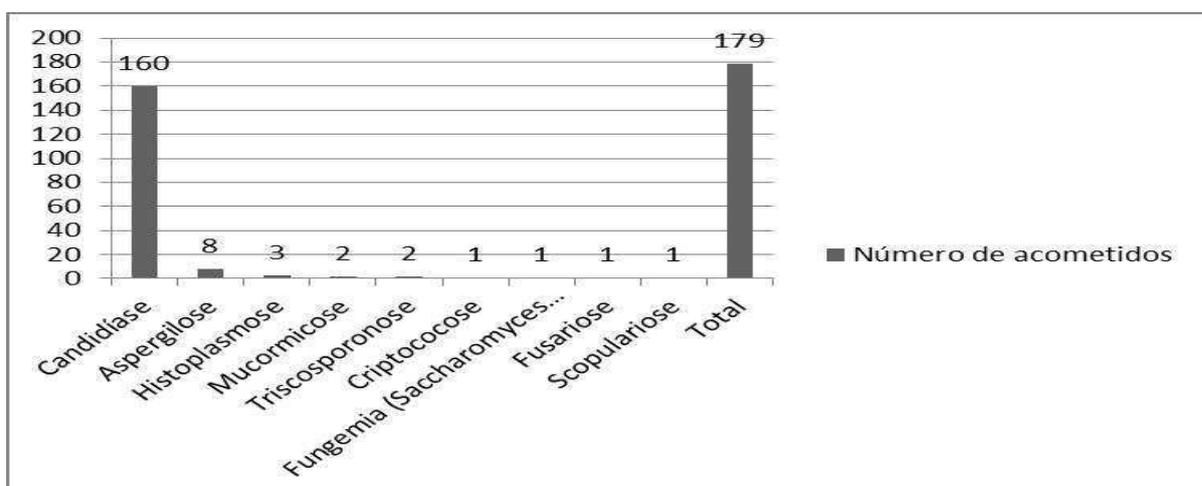
Dos artigos avaliados, foram identificados 179 casos de pacientes acometidos com COVID-19 e que apresentaram coinfeções fúngicas presentes em hospitais brasileiros como representado na tabela 1 e no gráfico 1.

Tabela 1 – Número total de casos por coinfeções em pacientes com COVID-19 identificadas em hospitais brasileiros

Infecção fúngica	Número de acometidos (%)
Candidíase	160 (89,93%)
Aspergilose	8 (4,47%)
Histoplasmose	3 (1,68%)
Mucormicose	2 (1,12%)
Triscosporonose	2 (1,12%)
Criptococose	1 (0,56%)
Fungemia (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	1 (0,56%)
Fusariose	1 (0,56%)
Scopulariose	1 (0,56%)
Total	179 (100%)

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Gráfico 1 - Número total de casos por coinfeções em pacientes com COVID-19 identificadas em hospitais brasileiros



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Entre os 16 estudos, cento e sessenta casos de candidíase foram descritos em sete estudos, oito casos de aspergilose descritos em dois estudos, três casos de histoplasmosse em dois estudos, sendo estas as infecções mais frequentes diagnosticadas conforme representados no quadro 2.

Quadro 2 - Número de casos de coinfeções fúngicas descritas em pacientes com COVID-19, em hospitais brasileiros

Doenças	Nº de casos	Autores
Candidemia/ Candidíase	160	ALMEIDA JUNIOR <i>et al.</i> , 2021; DANESHNIA <i>et al.</i> , 2022; ERJEFÄLT <i>et al.</i> , 2022; MARTINS <i>et al.</i> , 2021; NUCCI <i>et al.</i> , 2020; RICHE; CASSOL; PASQUALOTTO, 2020; SILVA <i>et al.</i> , 2021.
Aspergilose	8	MARTINS <i>et al.</i> , 2021; SILVA <i>et al.</i> , 2021
Histoplasmosse	3	BASSO <i>et al.</i> , 2021; DE MACEDO <i>et al.</i> , 2021
Mucormicose	2	NEVES <i>et al.</i> 2022; PAULI <i>et al.</i> , 2021

Triscosporonose	2	BENELLI <i>et al.</i> , 2022; VIANELLO <i>et al.</i> , 2022
Criptococose	1	MARTINS <i>et al.</i> , 2021
Fungemia (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	1	PINTO <i>et al.</i> , 2021
Fusariose	1	DITZEL; PINTO, 2022.
Scopulariose	1	VOLTARELLI <i>et al.</i> , 2020

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Pacientes infectados por espécies do gênero *Candida*, apresentam perfil como mostrado no quadro 3. As espécies do gênero *Candida* mais frequentes entre os estudos são: *C. parapsilosis* (41,3%), *C. albicans* (31,9%), *C. tropicalis* (11,3%), *C. glabrata* (6,3%), sendo as espécies mais frequentes causadoras de coinfeção.

Quadro 3 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por *Candida* e frequência (n) das espécies

Autor	Patógeno (n)/ Infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado
ALMEIDA JUNIOR <i>et al.</i>, 2021;	<i>Candida auris</i> (10) /Candidemia, candidíase	Acidente Vascular Cerebral, Alcoolismo, Diabetes Mellitus, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Hipertensão, Hipotireoidismo, Insuficiência Cardíaca,	Corticosteróides, antibióticos	Anidulafungina, Fluconazol

		Insuficiência Renal Crônica, Litíase Biliar, Obesidade, Tabagismo, Trombose Venosa Profunda da perna, Obesidade.		
DANESHNIA et al., 2022	<i>Candida parapsilosis</i> (57) /Candidemia	Não informado.	Não informado.	Não informado.
ERJEFÄLT et al., 2022	<i>Candida parapsilosis</i> (8) / Infecção Pulmonar	Asma, Cardiopatia, Câncer de mama, Derrame, Diabetes Mellitus, Doença Renal Crônica, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Hipertensão Arterial, Obesidade.	Não informado.	Não informado.
MARTINS et al., 2021	<i>Candida albicans</i> (1), <i>Candida Krusei</i> (1), <i>Candida lusitaniae</i> (1), <i>Candida ortopilos</i> (1) /Candidemia	Acidente Vascular Cerebral, Diabete Mellitus, Hipertensão, Hemodiálise, Insuficiência Cardíaca, Obesidade, Transplante Renal	Prednisolona	Anfotericina, Fluconazol, Micafungina

NUCCI et al., 2020	<i>Candida albicans</i> (5), <i>Candida Famata</i> (1), <i>Candida glabrata</i> (1), <i>Candida tropicalis</i> (2) /Candidemia	Câncer, Diabetes Mellitus, Insuficiência Renal Crônica, Doença Hepática, Doença neurológica, Doença Cardíaca.	Não Informado	Anidulafungina, Fluconazol
RICHE; CASSOL; PASQUALOTTO, 2020	<i>Candida albicans</i> (8), <i>Candida glabrata</i> (2), <i>Candida tropicalis</i> (1) /Candidemia	Asma, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Doença arterial coronariana, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Hipertensão, Hepatite C, Insuficiência Cardíaca, Miocardiopatia, Fibrilação Arterial	Azitromicina, Cloroquina, Dexametasona, Hidroxicloroquina, Hidrocortisona, Ivermectina, Metilprednisolona, Prednisolona	Anfotericina-B, Anidulafungina, Fluconazol, Voriconazol
SILVA et al., 2021	<i>Candida albicans</i> (37), <i>Candida glabrata</i> (8), <i>Candida parapsilosis</i> (1), <i>Candida tropicalis</i> (15) /Candidemia, Candidíase	Asma, Diabetes Mellitus, Doença Cardiovascular, HIV, Hipotireoidismo, Obesidade.	Amoxicilina, Azitromicina, Claritromicina, Ceftriaxona, Cefepima, Clindamicina, Polimixina, Sulfametoxazol, Tazocina, Teicoplanina, Tigeclicina, Vacomicina.	Fluconazol, Micafulina

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Segundo Silva *et al.* (2021) a taxa de mortalidade em pacientes coinfectados foi maior em pacientes com *Candida* não *albicans* alcançando 90,5%, enquanto a *Candida albicans* (figura 2) obteve uma taxa de 76,3%. A taxa de mortalidade foi de 100% em pacientes que tiveram hemocultura positiva evidenciados por Almeida Junior *et al.* (2021) e Martins *et al.* (2021), enquanto segundo Riche; Cassol; Pasqualotto, (2020) a taxa foi de 72,7%, em Nucci *et al.* (2020) foi de 66,7% e em

Daneshnia *et al.* foi de 59,6%. Em estudo de Erjefält *et al.* (2022), não foi informado a taxa de mortalidade ou tratamento para COVID-19 e antifúngico utilizado.

Figura 2 – Clamidoconídio de *Candida albicans*



Fonte: Acervo do laboratório de Microbiologia Clínica/CES/UFCG, 2022.

Almeida Junior *et al.* (2021), realizaram levantamento da colonização de *Candida auris* em superfícies e objetos inanimados, e observaram a maior taxa de culturas positivas em termômetros digitais (17%), sendo esta a possível forma de transmissão da levedura entre os pacientes, sendo dez pacientes colonizados pela mesma espécie. Dos pacientes colonizados três tiveram infecções da corrente sanguínea e todos vieram a óbito, com uma das mortes atribuída a fungemia.

Como destacado por Antunes *et al.* (2020), esta levedura possui capacidade de causar infecções invasivas e elevar as taxas de mortalidade, devido a sua resistência intrínseca a vários antifúngicos. No entanto, em Almeida Junior *et al.* (2021), as cepas apresentaram concentrações inibitórias mínimas (CIM) baixas em relação a outros estudos como mencionado no próprio estudo.

Nesta revisão, o gênero *Candida* foi o de maior número de casos de coinfeções em pacientes com COVID-19. Segundo Toledo (2022), as espécies mais comumente isoladas pelo mundo, foram a *C. albicans* (63,12%) e *C. parapsilosis* (12%), resultados que diferem dos encontrados nesta revisão em termos de ordens, em que a *C. parapsilosis* foi a mais isolada seguida *C. albicans*.

Com relação aos dados referentes à aspergilose, *A. fumigatus* (37,5%) e *A. flavus* (12,5%) foram às espécies mais frequentes nos pacientes coinfectados. O quadro 4 apresenta o perfil destes pacientes.

Quadro 4- Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por *Aspergillus* e frequência (n) das espécies

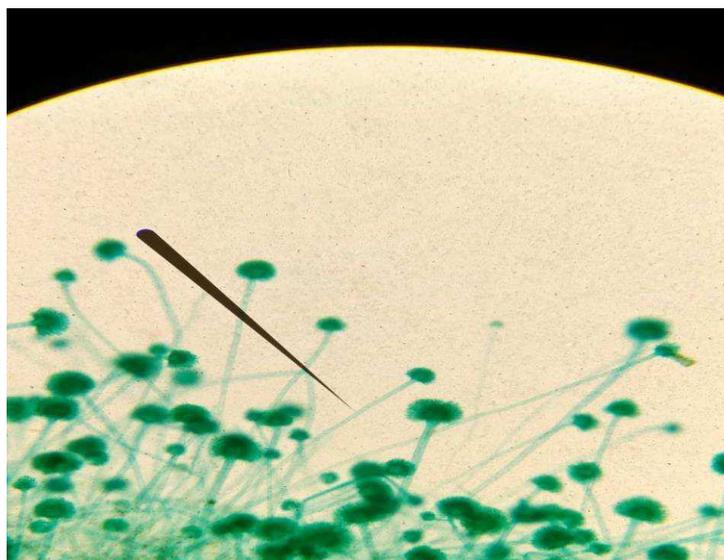
Autor	Patógeno (n)/ Infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado
MARTINS et al., 2021	<i>Aspergillus flavus</i> (1), <i>Aspergillus fumigatus</i> (3) /Aspergilose Pulmonar Invasiva	Diabetes Mellitus, Doença Renal Crônica, Hipertensão, Hemodiálise.	Prednisolona	Voriconazol
SILVA et al., 2021	<i>Aspergillus spp.</i> (4)/ Aspergilose Pulmonar	Asma, Diabetes Mellitus, Doença Cardiovascular, HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), Hipotireoidismo, Obesidade.	Amoxicilina, Azitromicina, Ceftriaxona, Clindamicina, Polimixina, Sulfametoxazol, Vacomicina.	Não informado.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Foi possível observar que nos casos de coinfecção por *Aspergillus* houve uma alta taxa de morte, segundo Martins *et al.* (2021), todos os pacientes vieram a óbito enquanto segundo Silva *et al.* (2021), 66,7% dos pacientes vieram a óbito. Ainda segundo Martins *et al.* (2021), os casos de aspergiloses foram diagnosticados em média sete dias após a admissão na UTI.

Fungos do gênero *Aspergillus* (figura 3), são filamentosos, anemófilos, pertencentes à família *Aspergillaceae*, com mais de 200 espécies conhecidas, algumas delas consideradas oportunistas. Além disso, podem causar reações alérgicas e intoxicações por liberarem micotoxinas (GOMPERTZ *et al.*, 2015; STEENWYK *et al.*, 2019).

Figura 3 – *Aspergillus* sp.



Fonte: Acervo do laboratório de Microbiologia Clínica/CES/UFCG, 2022.

Em estudo realizado por Toledo (2022), a espécie *Aspergillus fumigatus* foi a mais isolada entre pacientes com COVID-19 internados pelo mundo (86,98%), corroborando o resultado desta revisão. E devido às altas taxas de mortalidade encontradas, o estudo de Araújo e Lima-Neto (2021), destaca a necessidade de maior atenção às infecções fúngicas sendo que em cenários de coinfeção com SARS-CoV-2, o *Aspergillus* pode gerar novos mecanismos de resistência e aumento de susceptibilidade.

Na histoplasmose, os pacientes obtiveram seu perfil caracterizado na tabela 5. Foram relatados três casos em dois estudos, o primeiro relato por Basso *et al.* (2021), foi o primeiro caso de histoplasmose disseminada coinfectando paciente com COVID-19 e portador do HIV no Brasil, no estado Rio Grande do Sul. O segundo relato por De Macedo *et al.* (2021), ocorreu na cidade do Rio de Janeiro, no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz e mostrou dois casos em pacientes de idades mais jovens e sem doenças ou condições subjacentes, evidenciando o risco da COVID-19 em facilitar infecções fúngicas.

Quadro 5 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por *Histoplasma capsulatum* em hospitais brasileiros

Autor	Patógeno/ Infecção	Doença condição subjacente	ou	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado

BASSO et al., 2021	<i>Histoplasma capsulatum</i> /Histoplasmose	AIDS, dependência química	Azitromicina, Ceftriaxona	Itraconazol
MACEDO et al., 2021	<i>Histoplasma capsulatum</i> /Histoplasmose	Não Informado	Levofloxacino, Metilprednisolona.	Itraconazol.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

No estudo de Basso *et al.* (2021), a paciente do sexo feminino, com 43 anos, com histórico de 21 anos de infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) e uso de drogas de abuso, não apresentava adesão ao tratamento antirretroviral, ao ser diagnosticada com COVID-19, também positivou em amostra de urina para *Histoplasma capsulatum*. Paciente não apresentou deterioração grave e a equipe buscava readmitir a paciente para internação, sendo recusada.

Outros dois casos foram relatados por Macedo *et al.* (2021), os dois pacientes do sexo masculino com idade de 20 e 32 anos apresentaram histoplasmose pulmonar aguda logo após o quadro da COVID-19. Neste relato ambos os pacientes tiveram boa evolução, resultante da adesão ao tratamento.

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo dimórfico, que apresenta no ambiente livre uma fase filamentosa e ao infectar uma célula apresenta-se como levedura. Ocorre em solo onde há dejetos de aves e morcegos em grandes quantidades, causando infecção pulmonar através da inalação de poeira com restos dos excrementos contaminados (MACEDO *et al.*, 2021; GOMPERTZ *et al.*, 2015).

A histoplasmose disseminada tem maior prevalência geralmente em pacientes imunossuprimidos portadores de HIV, porém segundo o estudo de Basso *et al.* (2021), estes pacientes em associação com a COVID-19 devem ser considerados para possibilidade diagnóstica de coinfeções fúngicas, como o próprio estudo relata um caso desta coinfeção.

Outros dois estudos corroboram esta tese em que pacientes portadores de HIV, contraíram a COVID-19 e posteriormente a histoplasmose, Bertolini *et al.* (2020), relatam um caso, em Buenos Aires, Argentina, de um homem de 43 anos com histórico de infecção por HIV, teve confirmação do diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 e *Histoplasma capsulatum*, inicialmente foi utilizado anfotericina B para tratamento fúngico e posteriormente trocado para itraconazol, paciente recebeu alta e perdeu o acompanhamento em seguida.

Messina *et al.* (2020), também em Buenos Aires, Argentina, relatam o caso de uma mulher 36 anos e portadora do HIV, inicialmente diagnosticada com a histoplasmose, tratada com anfotericina B, após melhora das lesões mucosas e cutâneas, foi trocado a terapia antifúngica para itraconazol, após febre persistente foi diagnosticada a COVID-19, mas apresentou um quadro clínico leve, paciente recebeu alta após período sem febre e com resolução dos sintomas, continuou no tratamento antifúngico com itraconazol e retorno médico com melhora clínica após o retorno.

Os pacientes com a infecção identificada como murcomicose tem seu perfil detalhado no quadro 6. De acordo com Pauli *et al.* (2021), a confirmação da murcomicose no paciente do caso foi por diagnóstico morfológico, através de achados histopatológicos não caracterizando o gênero ou espécie, apenas a ordem *Mucorales*. O paciente do estudo demonstrou a infecção apenas no palato duro, não comprometendo os pulmões ou outros órgãos.

Quadro 6 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por *Mucorales*

Autor	Patógeno/ Infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado
NEVES <i>et al.</i>, 2022	<i>Mucor spp.</i> /Murcomicose	Hipertensão	Prednisona	Anfotericina B, Isavuconzol, Micafulgina
PAULI <i>et al.</i>, 2021	Murcomicose	Diabetes Mellitus	Amoxicilina com clavulanato, anti-inflamatório não esteroidal.	Anfotericina B, Hidrocortisona

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

No estudo de Neves *et al.* (2022) a infecção foi diagnosticada nos seios faciais, onde foi possível observar material necrótico. O paciente de 55 anos teve a intervenção cirúrgica discutida pela equipe, mas diante da disseminação das lesões foi descartada, pois os riscos superariam os benefícios, sendo então mantido a permanência do tratamento farmacológico. Até o momento da publicação do estudo o paciente ainda apresentava lesões persistentes, e levantada a hipótese de uma nova reavaliação para a intervenção cirúrgica.

Os fungos da ordem *Mucorales* são aeróbios saprófitos, causam geralmente infecções invasivas que podem ser potencialmente letais. Representantes desta

ordem são *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*. A doença mucormicose evolui geralmente em pessoas com doenças ou condições subjacentes, imunocomprometidos e pacientes cirúrgicos ou transplantados. Relatados os casos desta revisão, a COVID-19 abre precedentes para esta infecção oportunista, em que a anfotericina B pode gerar bons resultados clínicos em tratamento terapêutico (NEVES *et al.*, 2022; PAULI *et al.*, 2021).

No entanto há estudos como o de Pal *et al.* (2021), traz dados de alta taxa de mortalidade (34%) em caso relacionados de mucormicose com a COVID-19 em vários países. Segundo o autor supracitado, em 85% dos casos, o uso de glicocorticoides foi utilizado para manejo clínico da COVID-19, assim como em 85% dos casos o diabetes mellitus foi prevalente como doença subjacente. Selarka *et al.* (2021), em estudo na Índia relatou uma taxa de mortalidade de 23,4%, em pacientes que receberam tratamento com corticoesteroides. Em Ramphul *et al.* (2021), a taxa de mortalidade foi de 65%, em um grupo de pacientes de vários países com a coinfeção por mucormicose e COVID-19, também foi intensificado que 60% foram tratados com corticoesteroides e que 50% dos pacientes apresentavam diabetes mellitus como doença subjacente.

Pacientes com tricosporonose tem seu perfil detalhado quadro 7. Nos casos encontrados nesta revisão ambos os pacientes apresentavam condições clínicas subjacentes e com o uso de antibioticoterapia de amplo espectro, fatores que favorecem junto a COVID-19 o surgimento da coinfeção.

Quadro 7 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por *Trichosporon asahii*

Autor	Patógeno/ Infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado
BENELLI et al., 2022	<i>Trichosporon asahii</i> tricosporonose	Diabete Mellitus, Hipertensão, Obesidade.	Ceftriaxona, Dexametasona, Heparina, Meropenem, Piperacilina, Tazobactam, Vancomicina.	Anfotericina B, Isavuconzol, Micaftugina

VIANELLO et al., 2022	<i>Trichosporon asahii</i> / triscosporonose urinária	Diabetes Mellitus, Hipertensão	Amicacina, Azitromicina, Ceftriaxona, Dexametasona, Linezolid, Meropenem, Vancomicina.	Anidalufigina
----------------------------------	---	--------------------------------------	--	---------------

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A paciente relatada no estudo de Benelli *et al.* (2022) tinha idade de 58 anos e 17 dias após a confirmação do diagnóstico de COVID-19, obteve a confirmação de fungemia por *Trichosporon asahii*, apesar de iniciado o tratamento, a paciente evoluiu com piora no quadro clínico falecendo três dias após o diagnóstico da coinfeção.

O paciente do sexo masculino tinha 74 anos. Ao ser internado com o diagnóstico da COVID-19, apresentou duas infecções secundárias, uma bacteremia e a infecção do trato urinário por *Trichosporon asahii*, a triscosporonose urinária foi diagnosticada 18 dias após a infecção por SARS-CoV-2, o tratamento para a bacteremia foi efetivo, enquanto a infecção urinária persistiu até a morte do paciente com 40 dias após sua internação (VIANELLO *et al.*, 2022).

O fungo *Trichosporon asahii* é uma levedura, do filo Basidiomycota. Na clínica, esta se torna um patógeno emergente, surgindo no cenário como causador frequente de infecções em pacientes críticos, sendo seus principais alvos de infecções oportunistas, com mortalidade considerável (ALI *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2020).

Os tratamentos não obtiveram os resultados esperados, com ambos os pacientes indo a óbito nos casos mencionados neste estudo. Em Cronyn *et al.* (2021), nos Estados Unidos da América, relatam o caso de um homem de 73 anos com condições subjacentes, apresentando um quadro clínico de acidente vascular cerebral, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão e além de ter positivado para COVID-19. No tratamento terapêutico foi prescrito dexametasona, azitromicina e ceftriaxona, necessitou de intubação e durante o período de internação, da utilização de outros antibióticos de amplo espectro. 53 dias após a sua admissão, a cultura de urina revelou a coinfeção por *Trichosporon asahii*, onde foi tratada com fluconazol e voriconazol com sucesso, entretanto após ser transferido para a continuação do monitoramento, dois dias após a levedura não ser mais identificada na urina, paciente veio a óbito.

Outro caso no Qatar, foi relatado por Ali *et al.* (2021), em um paciente do sexo masculino, com 58 anos de idade, que desenvolveu a fungemia por *Trichosporon asahii* após o uso medicamentoso de esteroides, tocilizumbe, piperacilina-tazobatam e favipiravir para tratar a COVID-19. Paciente apresentava diabetes mellitus e hipertensão como doenças subjacentes. Teve a fungemia tratada por Voriconazol e recebeu alta do hospital após 24 dias.

O paciente com criptococose foi acometido pela espécie *Cryptococcus neoformans*, e apresentou o perfil como mostrado no quadro 8. Paciente do sexo feminino, 28 anos e após 14 dias de acompanhamento veio a óbito.

Quadro 8 - Características do paciente com COVID-19 coinfectedos por *Cryptococcus neoformans*

Autor	Patógeno/ Infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para COVID- 19	Antifúngico utilizado
MARTINS et al., 2021	<i>Cryptococcus neoformans</i> / Neurotoxoplasmose	Transplante Renal	Prednisolona	Anfotericina, Fluconazol

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A criptococose causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, em associação a infecção da COVID-19 é rara e com poucos casos sendo relatados, sendo mais frequentes em pacientes imunossuprimidos, especialmente os portadores da AIDS. *Cryptococcus neoformans* é uma levedura, amplamente distribuída na natureza, presente em dejetos de aves, principalmente de pombos. A infecção acontece por inalação da levedura, sendo a infecção pulmonar a mais comum, podendo atingir outros órgãos e o sistema nervoso central. A falta de dados a respeito desta infecção pode estar ligada a falta de notificação ou por ser uma coinfecção de menor recorrência (LEVISON 2010; MARTINS *et al.*, 2021).

Em estudo de Heller *et al.* (2020), nos Estados Unidos da América é relatado um caso de coinfecção da criptococose com a COVID-19 em paciente com HIV. Diferente do caso de Martins *et al.* (2021), o paciente não fez uso de glicocorticoides, por ser uma classe de medicamento contraindicado em pacientes com infectados por HIV e criptococose. Como a infecção por SARS-CoV não evoluiu, a coinfecção fúngica foi tratada com prioridade, tendo sido utilizado nas

primeiras duas semanas anfotericina B e flucitosina e a manutenção realizada com fluconazol. Paciente evoluiu bem e em dois meses voltou a trabalhar novamente.

Na fungemia causada pela espécie fúngica *Saccharomyces cerevisiae*, o paciente teve um perfil como mostrado no quadro 9. O paciente estava na faixa dos 70 anos e após a utilização de um probiótico para tratar uma diarreia, sintoma decorrente da COVID-19, com esta levedura desenvolveu a fungemia após seis dias. Com o uso do antifúngico o paciente obteve melhora parcial dos sintomas, mas somente após retirada dos cateteres houve melhora significativa o que levantou a possibilidade de contaminação do fungo pelos cateteres centrais. Paciente foi a óbito após 61 dias de internação segundo Pinto *et al.* (2021).

Quadro 9 - Características do paciente com COVID-19 coinfectados por *Saccharomyces cerevisiae*

Autor	Patógeno/ Infecção	Doença condição subjacente	ou	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado
PINTO <i>et al.</i>, 2021	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> / Fungemia	Hemodiálise		Piperacilina, Tazobactam, Meropenem, Vancomicina, Floratil	Fluconazol

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A levedura *Saccharomyces cerevisiae*, utilizada em diversos processos como na produção de pães e vinho, também utilizada como probiótico para tratamento e prevenção de diarreia. No relato de Pinto *et al.* (2021), esta espécie causou uma coinfeção na corrente sanguínea de um paciente com COVID-19 após o uso da suplementação com a espécie. Em estudo de Ventoulis *et al.* (2020), também relatam duas infecções pela *Saccharomyces cerevisiae* pacientes com COVID-19, na Grécia. Ambos os pacientes do sexo masculino, um com 76 anos e outro com 73 anos, apresentavam hipertensão e um deles diabetes. Foram diagnosticados após o uso da suplementação para tratar diarreia, os dois na UTI (Unidade de Terapia intensiva), foram tratados inicialmente com anidulafugina e posteriormente com fluconazol, medicamento também utilizado para o tratamento no caso encontrado por Pinto *et al.* (2021). Até o momento da publicação do estudo, ambos pacientes apresentaram melhora clínica, um teve alta hospitalar e outro transferido para tratar complicações em uma traqueostomia.

O paciente acometido pela fusariose teve seu perfil detalhado no quadro 10. O paciente do sexo masculino com 45 anos, inicialmente tinha suspeita de aspergilose pulmonar associada à COVID-19 (CAPA), devido a quadro clínico grave com hipoxemia, febre secreção pulmonar e sem resposta a antimicrobianos. Após 14 dias do diagnóstico da fusariose e com uso do voriconazol apresentou melhora clínica, porém com o passar dos dias apresentou morte encefálica e sangramento intracraniano (DIETZEL; PINTO, 2022).

Quadro 10 - Características do paciente com COVID-19 coinfectados por *Fusarium spp*

Autor	Patógeno/ Infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado
DITZEL; PINTO, 2022	<i>Fusarium spp./</i> Fusariose	Não informado	Antimicrobianos, Pulsoterapia, Reposição de imunoglobulina, Voriconazol	Voriconazol

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A fusariose, causada pelo fungo *Fusarium*, gênero caracterizado por hifas hialinas septadas ou fungos filamentosos hialinos, disseminados pelo ambiente e causadores de infecções oportunistas invasivas em pacientes imunossuprimidos (DITZEL; PINTO *et al.*, 2022; GOMPERTZ *et al.*, 2015). Os autores supracitados encontraram apenas um caso de coinfecção de fusariose e COVID-19 na literatura. O *Fusarium* tem maior prevalência em pacientes com transplantes e com uso de altas doses de corticosteroides.

No quadro 11, é caracterizado o perfil do paciente com scopulariose. O paciente, com 59 anos, apresentava quadro imunossuprimido, teve sorologia positiva IgG para COVID-19 e com a infecção por *Scopulariopsis sp.*, mesmo sendo iniciado o tratamento com antifúngicos houve piora clínica e após cerca de um mês o paciente foi a óbito por insuficiência respiratória.

Quadro 11 - Características dos pacientes com COVID-19 coinfectados por *Scopulariopsis sp*

Autor	Patógeno/ Infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para COVID-19	Antifúngico utilizado
--------------	---------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	------------------------------

VOLTARELLI et al., 2020	<i>Scopulariopsis</i> sp./ Scopulariose	Doença do Enxerto contra hospedeiro, uso crônico de prednisona	Não informado	Anfotericina lipossomal, Itraconazol	B
--------------------------------	--	--	---------------	--------------------------------------	---

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Segundo Voltarelli *et al.* (2020), a infecção por *Scopulariopsis sp.* pode ser uma infecção difícil a ser combatida, pois não há uma terapia apropriada, e por ser uma espécie resistente as terapias empregadas. No caso relatado a infecção da COVID-19 com o quadro imunossuprimido do paciente foi a possível causa da coinfeção. Segundo Pfaller *et al.* (2022), houve dois outros casos em todo o mundo destacando apenas as espécies *Scopulariopsis brevicaulis* e *Scopulariopsis brumptii*, no ano de 2020, sem mais detalhes sobre os pacientes. A scopulariose, causada por um fungo leveduriforme, não tem outros registros em pacientes com COVID-19, abrindo espaço para mais estudos a respeito desta coinfeção.

Alguns fatores de risco são relacionados ao aumento da vulnerabilidade do paciente com COVID-19 para desenvolver uma infecção secundária, entre eles o uso de corticosteroides, antibacterianos e o cateter venoso central (MARTINS *et al.*, 2021; NUCCI *et al.*, 2020; RICHIE; CASSOL; PASQUALOTTO, 2020; SILVA *et al.*, 2021). Richie, Cassol e Pasqualotto (2020) apresentam dados que demonstram um aumento de 10 vezes na frequência de candidemia em pacientes internados com COVID-19 e recebendo corticosteroides no Brasil. Além disso, fica evidenciado por Nucci *et al.* (2020), que pacientes ao desenvolverem a forma grave da COVID-19 têm um maior risco a desenvolver a candidemia, devido estarem expostos aos fatores de risco supracitados. O mesmo estudo ainda traz os dados de que todos os pacientes com as infecções associadas estavam sob ventilação mecânica e que 77,8% dos pacientes com COVID-19 eram mais propensos a estar em uma UTI.

Achados esses que possibilita a equipe médica, ficarem cientes de que algumas complicações que acomete pacientes com COVID-19 podem ser decorrentes de infecções fúngicas. A ANVISA tem a nota técnica N° 04/2021, que dispõe de orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19, onde há um algoritmo do fluxo laboratorial para amostras biológicas e isolados fúngicos com suspeita de aspergilose e mucormicose em pacientes com a

COVID-19. A norma passou por atualização em 2022, destacando novos achados a fim de diminuir o subdiagnóstico das coinfeções que ainda podem ter índice elevado.

6 CONCLUSÃO

O perfil traçado nos pacientes coinfectados nos hospitais brasileiros assemelha-se aos perfis encontrados em outros estudos realizados no mundo. Caracterizado por pacientes imunossuprimidos, que dificultam o quadro clínico geral, em uso de corticoesteroides e antibióticos de amplo espectro, assim como os submetidos a técnicas invasivas, fatores que facilitam a coinfeção por fungos oportunistas.

Os fungos de maior prevalência foram do gênero *Candida* e *Aspergillus*, respectivamente, responsáveis por quadros de candidíase e aspergilose, os quais são apontados como os maiores coinfectadores em pacientes com COVID-19. Vale destacar a presença de demais espécies como, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Scopulariopsis sp.*, *Trichosporon ashii* e do gênero *Mucorales*.

Em aspectos gerais, a coinfeção fúngica em pacientes com COVID-19, aumenta o risco de morte, principalmente ao ser diagnosticado tardiamente, uma vez que evoluem com muitas complicações clínicas e o tratamento pode não ter a eficácia esperada.

REFERÊNCIAS

ALI, Gawahir A. *et al.* *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. **IDCases**, v. 25, p. e01244, 2021.

ALMEIDA JUNIOR, João Nobrega de *et al.* Axillary Digital Thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil. **Mycoses**, v. 64, n. 9, p. 1062–1072, 2021.

ANTUNES, Francisco *et al.* *Candida auris*: Emergência Recente de um Fungo Patogénico Multirresistente. **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n. 10, p. 680–684, 2020.

ARARUNA, Fernanda Oliveira Sousa *et al.* Máscaras de tecido na prevenção da COVID-19: expectativa ou realidade? **Revista de Saúde Coletiva da UEFS**, v. 11, n. 1, p. e5929-e5929, 2021.

ARAUJO, Eduardo Marques de; LIMA-NETO, Reginaldo Gonçalves de. COVID-19 Associada à Aspergilose Pulmonar (CAPA): uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, 2021.

BASSO, Rossana Patricia *et al.* COVID-19-Associated Histoplasmosis in an AIDS Patient. **Mycopathologia**, v. 186, n. 1, p. 109–112, 2021.

BENELLI, Jéssica Louise *et al.* Fungal Bloodstream Co-infection by *Trichosporon asahii* in a COVID-19 Critical Patient: Case Report and Literature Review. **Mycopathologia**, v. 187, n. 4, p. 397–404, 2022.

BERTOLINI, Mauro *et al.* COVID-19 associated with AIDS-related disseminated histoplasmosis: a case report. **International Journal of STD & AIDS**, v. 31, n. 12, p. 1222–1224, 2020.

BRASIL. CORONAVÍRUS BRASIL. **Painel coronavírus**, 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 19 de novembro 2022.

CHAN, Jasper Fuk-Woo *et al.* Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. **Journal of clinical microbiology**, v. 58, n. 5, p. e00310-20, 2020.

CHEN, Jieliang. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses. **Microbes and infection**, v. 22, n. 2, p. 69-71, 2020.

CIOTTI, Marco *et al.* The COVID-19 pandemic. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

CRONYN, Verschoyle *et al.* *Trichosporon asahii* Urinary Tract Infection in a Patient with Severe COVID-19. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2021, p. 1–6, 2021.

DANESHNIA, Farnaz *et al.* Determinants of fluconazole resistance and echinocandin tolerance in *C. parapsilosis* isolates causing a large clonal candidemia outbreak among COVID-19 patients in a Brazilian ICU. **Emerging Microbes & Infections**, v. 11, n. 1, p. 2264–2274, 2022.

DITZEL, Eduardo Cesar; PINTO, Maicon Ramos. FUSARIOSE PULMONAR PÓS COVID19. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102030, 2022.

ERJEFÄLT, Jonas S. *et al.* Diffuse alveolar damage patterns reflect the immunological and molecular heterogeneity in fatal COVID-19. **eBioMedicine**, v. 83, p. 104229, 2022.

FALAVIGNA, Maicon *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 2, p. 166-196, 2020.

FERNANDES, Tiago Picolo *et al.* Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19: consequências e particularidades associadas. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 34, p. e8687-e8687, 2021.

FLORES, Eduardo Furtado. Estrutura e composição dos vírus. In: FLORES, EDUARDO F. **VIROLOGIA VETERINÁRIA**. Santa Maria: Editora UFSM, 2007. p. 19-36.

GOMPERTZ, Olga Fischman *et al.* Micoses oportunistas e outras micoses. In: TRABULSI, Luiz Rachid; ALTHERTHUM, Flavio. **Microbiologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 601-608.

HELLER, Howard M. *et al.* Case 40-2020: a 24-year-old man with headache and covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 26, p. 2572-2580, 2020.

HOUVÈSSOU, Gbènkpon Mathias; DE SOUZA, Tatiana Porto; SILVEIRA, Mariângela Freitas. Medidas de contenção de tipo lockdown para prevenção e controle da COVID-19: estudo ecológico descritivo, com dados da África do Sul, Alemanha, Brasil, Espanha, Estados Unidos, Itália e Nova Zelândia, fevereiro a agosto de 2020. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 30, n. 1, p. e2020513, 2021.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 3, p. e2020233, 2020.

KUMAR, Manoj; AL KHODOR, Souhaila. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 353, 2020.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia médica e imunologia**. 10^a. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2010.

LI, Haitao *et al.* Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. e169, 2020.

LU, Roujian *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.

MACEDO, Priscila Marques *et al.* Acute Pulmonary Histoplasmosis Following COVID-19: Novel Laboratorial Methods Aiding Diagnosis. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 5, p. 346, 2021.

MARTINS, Antonio Camargo *et al.* COVID-19 and invasive fungal coinfections: A case series at a Brazilian referral hospital. **Journal of Medical Mycology**, v. 31, n. 4, p. 101175, 2021.

MESSINA, Fernando A *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Patient with Disseminated Histoplasmosis and HIV—A Case Report from Argentina and Literature Review. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 275, 2020.

MORAES-PINTO, Maria Isabel de; FERRARINI, Maria Aparecida Gadiani. Infecções oportunistas em pediatria: quando suspeitar e como abordar. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. S1, p. 47-57, 2020.

MUSUUZA, Jackson S *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 16, n. 5, p. e0251170, 2021.

NEVES, Sebastião Afonso Viana Macedo *et al.* Post COVID-19 Disseminated Mucormycosis in a 55-year-old patient in Western Amazon: Case report. **Journal of Human Growth and Development**, v. 32, n. 2, p. 351–356, 2022.

NOGUEIRA, José Vagner Delmiro; SILVA, Carolina Maria. CONHECENDO A ORIGEM DO SARS-COV-2 (COVID 19). **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 11, n. 2, p. 115-124, 2020.

NUCCI, Marcio *et al.* Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. **Mycoses**, v. 64, n. 2, p. 152–156, 2020.

PADOAN, Andrea *et al.* Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1081-1088, 2020.

PAL, Rimesh *et al.* COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. **Mycoses**, v. 64, n. 12, p. 1452–1459, 2021.

PAULI, Monique Abreu *et al.* Painful palatal lesion in a patient with COVID-19. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 131, n. 6, p. 620–625, 2021.

PFALLER, Michael A. *et al.* Impact of COVID-19 on the antifungal susceptibility profiles of isolates collected in a global surveillance program that monitors invasive fungal infections. **Medical Mycology**, v. 60, n. 5, p. myac028, 2022.

PINTO, Gabryela *et al.* Bloodstream infection by *Saccharomyces cerevisiae* in a COVID-19 patient receiving probiotic supplementation in the ICU in Brazil. **Access Microbiology**, v. 3, n. 8, 2021.

RAMPHUL, Kamleshun *et al.* Rising concerns of Mucormycosis (Zygomycosis) among COVID-19 patients; an analysis and review based on case reports in literature. **Acta Biomedica Atenei Parmensis**, v. 92, n. 4, p. e2021271, 2021.

REIS, Caroline Melo Jordão; VANNIER, Mariana Moreira; FRANKLIN, Vivian Teixeira da Silva. Análise epidemiológica da incidência da covid-19 nas regiões brasileiras. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, p. 101782, 2022.

RICHE, Cezar V.W.; CASSOL, Renato; PASQUALOTTO, Alessandro C. Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids? **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 286, 2020.

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

SHEN, Bo *et al.* Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG. **American journal of translational research**, v. 12, n. 4, p. 1348, 2020.

SILVA, Danielle L. *et al.* Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. **Journal of Hospital Infection**, v. 113, p. 145–154, 2021.

SILVA, Gerlane Guedes Delfino *et al.* Terapia da Covid-19 com anticorpos monoclonais. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e20011931668-e20011931668, 2022.

SOARES, Karla Hellen *et al.* Medidas de prevenção e controle da covid-19: revisão integrativa. **Revista eletrônica acervo saúde**, v. 13, n. 2, p. e6071-e6071, 2021.

STEENWYK, Jacob L. *et al.* A Robust Phylogenomic Time Tree for Biotechnologically and Medically Important Fungi in the Genera *Aspergillus* and *Penicillium*. **mBio**, v. 10, n. 4, p. e00925-19, 2019.

TAVARES, Ramiro Moreira *et al.* Aspergilose e mucormicose–micoses sistêmicas de importância em COVID-19: Artigo de revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e59410717101-e59410717101, 2021.

TOLEDO, Amanda Grosseli. **INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Biomédicas) – Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho” Instituto de Biociências de Botucatu, Botucatu, 2022.

TRIGGLE, Chris R. *et al.* COVID-19: learning from lessons to guide treatment and prevention interventions. **Mosphere**, v. 5, n. 3, p. e00317-20, 2020.

UMAKANTHAN, Srikanth *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, v. 96, n. 1142, p. 753-758, 2020.

VARGAS, LilianeEichkoffda Rosa. O USO DE TESTES RÁPIDOS PARA COVID-19 COMO MEDIDA DE SEGURANÇA. **CADERNO DE PESQUISA APLICADA**, v. 1, n. 3, p. 29-37, 2021.

VENTOULIS, Ioannis *et al.* Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 3, p. 98, 2020.

VIANELO, Marco *et al.* Possible *Trichosporon asahii* urinary tract infection in a critically ill COVID-19 patient. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 39, n. 2, p. 54–56, 2022.

VILELA FILHO, Alexander de Sá *et al.* Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 1880-1901, 2022.

VOLTARELLI, C. *et al.* SCOPULARIOSE INVASIVA EM PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO: RELATO DE CASO. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 295, 2020.

WANG, Dawei *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. **Jama**, v. 323, n. 14, p. 1406-1407, 2020.