



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO - UFOP

ESCOLA DE FARMÁCIA - EFAR

CURSO DE FARMÁCIA BACHARELADO



Prevalência de Candidíase Respiratória em Pacientes com COVID-19

Izabella Martins Alves de Souza

OURO PRETO – MG

2023

Izabella Martins Alves de Souza

Candidíase Respiratória em Pacientes com COVID-19: Uma Revisão Integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, pela disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC 007), como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Isabela Neves de Almeida.

OURO PRETO - MG

2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S729p Souza, Izabella Martins Alves de.
Prevalência de candidíase respiratória em pacientes com COVID-19.
[manuscrito] / Izabella Martins Alves de Souza. - 2023.
49 f.: il.: color., gráf., tab., mapa.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida.
Monografia (Bacharelado), Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Infecções Bacterianas e Micoses. 2. Candidíase. 3. COVID-19
(Doença). I. Almeida, Isabela Neves de. II. Universidade Federal de Ouro
Preto. III. Título.

CDU 579

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

IZABELLA MARTINS ALVES DE SOUZA

Prevalência de Candidíase Respiratória em Pacientes com COVID-19

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica.

Aprovada em 31 de agosto de 2023.

Membros da banca:

Dra. Isabela Neves de Almeida (DEACL-UFOP)

Dr. Iara Furtado Santiago (DECBI-UFOP)

Msc. Ludmila Correia Barbosa (Cipharma-UFOP)

Prof Dra Isabela Neves de Almeida, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 31/08/2023



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Neves de Almeida, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 31/08/2023, às 12:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0583803** e o código CRC **70EB5631**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a minha mãe, Marilza, por não somente apoiar meu sonho, mas por também vive-lo junto comigo, sendo minha maior fortaleza durante toda minha caminhada. Aos meus avós, Jandira e Marcelino, por todo apoio e imensa e constante torcida. Aos meus tios, por toda confiança que sempre mostraram ter em mim.

Aos meus amigos que trilharam esse caminho comigo: Ana Flávia, André, Breno, Carol, Cynthia, Itala e Larissa, por todas as sessões de estudo, todas as trocas e, acima de tudo, por tornaram a faculdade algo mais leve. A Marina, Eduardo, Lorena e Flávia, por dividirem comigo o desafio de sair da própria cidade as 5h da manhã todos os dias pra ir pra faculdade; nossas conversas e nossas risadas logo pela manhã foram, durante todos esses anos, a minha maior dose de energia pra eu começar meu dia. Ao Igor, por ter entrado na minha vida ainda na fila de matrícula, e ter se tornado meu maior companheiro durante esses 5 anos.

Às minhas amigas Camila, Jessica e Kamila, por serem minhas maiores entusiastas e, principalmente, pelo imenso conforto que sempre me trouxeram quando o caminho se mostrava árduo. A minha amiga Ana Cláudia, por ser minha pessoa e sempre torcer por mim e, não menos importante, aos meus amigos da vida: Bruno, Camila, Fran, Jéssica, Lara, Matheus, Thiago e Vitória, por me acompanharem desde o ensino fundamental. Percorremos um longo e lindo caminho juntos.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a Isabela Neves, pelas incríveis aulas de microbiologia que me fizeram apaixonar pela matéria, por aceitar me orientar neste trabalho e por acreditar na minha capacidade.

À Liga Acadêmica de Toxicologia, pelos amigos e ensinamentos que me deu, e a Prof^a. Dr^a. Karina Taciana Santos Rubio, que contribuiu grandemente para o meu crescimento profissional e pessoal.

Aos colegas, técnicos e funcionários no geral da Escola de Farmácia.

À Universidade Federal de Ouro Preto por ter feito esse sonho possível, e por esta experiência que foi, até aqui, a melhor da minha vida.

RESUMO

A pandemia causada pelo coronavírus causador da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) é uma crise emergente que afeta o sistema de saúde pública. O vírus SARS-CoV-2 foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, e a doença posteriormente denominada COVID-19 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Os coronavírus são vírus de RNA positivo, envelopados, e possuem uma proteína em sua superfície que se projetam, conferindo ao vírus um formato de coroa, tal proteína denominada Spike (S). Ela também é responsável pela entrada do vírus nas células hospedeiras. Outras três proteínas fazem parte da estrutura dos coronavírus, são elas: membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N). As características clínicas da COVID-19 podem variar de estado assintomático a síndrome respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos. Os sintomas mais comuns são: febre, tosse, dor de garganta, fadiga, dor de cabeça e falta de ar. O diagnóstico é feito normalmente por PCR (reação em cadeia da polimerase) onde se coleta secreção nasal através de um swab, no entanto esse teste pode gerar resultados falso-negativos, por isso outros testes laboratoriais, clínicos e de imagens podem auxiliar no diagnóstico. Amostras de respiratórias inferiores, como líquido de lavagem broncoalveolar, se mostraram mais sensíveis que as do trato respiratório superior. Após pouco mais de um ano de pandemia, uma das principais vertentes trata-se da emergência de co-infecções em pacientes acometidos pela COVID-19 por patógenos bacterianos e fúngicos, como por espécies do gênero *Candida*. Atualmente, não existem antivirais específicos e pouco se entende sobre os mecanismos imunopatogênicos da COVID-19. Neste contexto, esta revisão de literatura propõe-se a avaliar dados acerca de aspectos microbiológicos, laboratoriais e clínicos de pacientes com COVID-19 que apresentaram coinfeções fúngicas, sobretudo com o gênero *Candida sp.* no trato respiratório. Dados sobre métodos de diagnóstico e mortalidade também foram avaliados. No total, foram avaliados dados de pacientes de vinte e quatro países, nos quais obtiveram alta incidência e alta letalidade. Isso ressalta a importância de adotar medidas preventivas, tais como a imunização em larga escala da população por meio da vacinação, a utilização de equipamentos de proteção individual, a prática do distanciamento social e a implementação de políticas públicas para conter a propagação da COVID-19.

Palavras Chave: *Candida*, Candidíase, COVID-19, Coinfeções, Internação.

ABSTRACT

The pandemic caused by the acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) is an emerging crisis affecting the public health system. The SARS-CoV-2 virus was first identified in December 2019, in Wuhan, China, and the disease later named COVID-19 by the World Health Organization (WHO). Coronaviruses are positive RNA viruses, enveloped, and have a protein on their surface that project, giving the virus a crown shape, such a protein called Spike (S). It is also responsible for virus entry into host cells. Three other proteins are part of the structure of coronaviruses, they are: membrane (M), envelope (E) and nucleocapsid (N). Clinical features of COVID-19 can range from an asymptomatic state to acute respiratory syndrome and multiorgan dysfunction. The most common symptoms are: fever, cough, sore throat, fatigue, headache and shortness of breath. Patients by the end of the first week may progress to pneumonia, respiratory failure, and death. The diagnosis is usually made by PCR (polymerase chain reaction) where nasal secretion is collected through a swab, however this test can generate false-negative results, so other laboratory, clinical and imaging tests can help in the diagnosis. Lower respiratory samples, such as bronchoalveolar lavage fluid, were more sensitive than those from the upper respiratory tract. After just over a year of the pandemic, one of the main aspects is the emergence of co-infections in patients affected by COVID-19 by bacterial and fungal pathogens, such as species of the genus *Candida*. Currently, there are no specific antivirals and little is understood about the immunopathogenic mechanisms of COVID-19. In this context, this literature review proposes to evaluate data about microbiological, laboratory and clinical aspects of patients with COVID-19 who presented fungal co-infections, especially with the genus *Candida* sp. in the respiratory tract. In addition, data on diagnostic methods and mortality were also evaluated. In total, data from patients from twenty-four countries were evaluated, in which they obtained high incidence and high lethality. This underscores the importance of adopting preventive measures, such as large-scale immunization of the population through vaccination, the use of personal protective equipment, the practice of social distancing and the implementation of public policies to contain the spread of COVID-19.

Keywords: *Candida*, Candidiasis, COVID-19, Co-infections, Hospitalization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura Genômica do SARS-CoV-2	13
Figura 2 – Microscopia eletrônica de leveduras potencialmente patogênicas.....	17
Figura 3 - Espécies de <i>Candida</i> , mais prevalentes nas infecções humanas.....	20
Figura 4 – Esquema representativo de alguns dos fatores de virulência das <i>Candidas</i> .	22
Figura 5 – CHROMagar com diferentes espécies de <i>Candida</i> sp. em diferentes cores....	25
Figura 6 – Distribuição do número de artigos avaliados por continente.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Métodos de detecção utilizados na busca de agentes de coinfeção.....29

Tabela 2– Distribuição dos patógenos detectados no estudo.....31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Relação entre doença, agente etiológico e espécie dominante.....	14
Quadro 2 – Estratégia de busca das referências bibliográficas.....	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Fármacos antifúngicos relatados no tratamento da candidíase associada a COVID-19.....	34
--	----

LISTA DE ABREVIACÕES

BDG	β -D-glucanos
IgG	Imunoglobina G
CAGTA	<i>Candida albicans</i> germ tube antibodies
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
FDA	Food and Drug Administration
MALDI-TOF MS	Espectrometria de Massa Time-Of-Flight de Ionização/Dessorção Laser Assistida por Matriz
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CI	Candidíase Invasiva
OMS	Organização Mundial de Saúde
CoV	Corona-virinae
IRAA	Infecção Relacionadas a Assistência à Saúde
MDR	Multidrug-resistant
MEC	Matriz Extracelular
IFN-1B	Interferon 1 Beta
TR	Trato Respiratório
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Coinfecções associadas a COVID-19.....	14
1.2 Fungos e Infecções Fúngicas.....	15
1.3 Infecções associadas aos cuidados de saúde, COVID-19 e o envolvimento de fungos leveduriformes.....	17
1.4 <i>Candida sp.</i>	19
1.4.1 Principais fatores de virulência da <i>Candida</i>	21
1.4.2 Diagnóstico.....	23
1.4.2.1 BDR.....	23
1.4.2.2 IgG de manana e antimanana e CAGTA.....	23
1.4.2.3 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).....	23
1.4.2.4 MALDI-TOF.....	24
1.4.2.5 CHROMagar.....	24
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivos específicos.....	25
3. MÉTODOS.....	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
5. CONCLUSÃO.....	36
6. REFERÊNCIAS.....	37

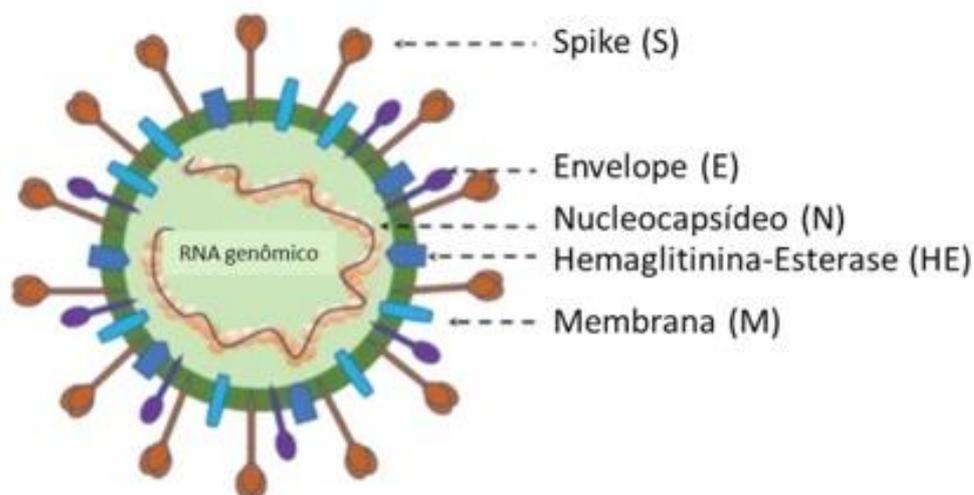
1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 alguns casos de pneumonia de causa desconhecida foram relatados em hospitais da cidade de Wuhan, da província de Wubei, na China. Um fator comum observado em muitos casos era uma exposição ao mercado atacadista de frutos do mar de Wuhan, local em que também havia comercialização de animais vivos. Após investigações etiológicas de amostras respiratórias coletadas de pacientes, em 31 de dezembro de 2019, o surto foi notificado a Organização Mundial da Saúde, e uma semana depois, em 7 de janeiro de 2020, o genoma do vírus foi sequenciado, tratando-se de um novo coronavírus, que posteriormente recebeu o nome de SARS-CoV-2, e a doença intitulada COVID-19 (SINGHAL, 2020).

O primeiro caso fatal foi notificado em 11 de janeiro de 2020, e em 23 de janeiro a cidade de Wuhan, com população de 11 milhões de habitantes, foi colocada em quarentena, com restrições de entrada e saída, bloqueio que posteriormente se estendeu a outras cidades da província de Wubei. Com o aumento exponencial de casos, no mesmo mês, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que a COVID-19 era uma emergência de saúde pública de interesse internacional. A doença rapidamente se espalhou para outros países do mundo e se tornou uma ameaça global, e em 11 de março de 2020 a OMS declarou como uma nova pandemia, após a gripe espanhola de 1918 (H1N1), a gripe asiática de 1957 (H2N2), a gripe de Hong Kong de 1968 (H3N2) e a gripe pandêmica de 2009 (H1N1) (LIU et al., 2020).

Em estudos de estrutura genômica, foi observado que o SARS-CoV-2 trata-se de uma partícula envolta e esférica, com diâmetro de cerca de 120 nm, contendo em seu interior um genoma de RNA que possui sentido positivo, com um único fio, ilustrada na figura 1. Pertence à subfamília Corona-virinae (CoV), família Coronaviridae, e ordem Nidovirales (LIU et al., 2020). Possuem uma proteína em sua superfície que se projetam, conferindo ao vírus um formato de coroa, tal proteína denominada Spike (S), que também é responsável pela entrada do vírus nas células hospedeiras. Outras três proteínas fazem parte da estrutura dos coronavírus, sendo elas: membrana (M), que é responsável por manter sua forma; envelope (E), que possui importância na patogênese viral humana e nucleocapsídeo (N), que trabalha como antagonista do interferon (IFN), se mostrando importante ao trazer benefícios para a replicação viral (OCHANI et al., 2021).

Figura 1 – Estrutura Genômica do SARS-CoV-2



Fonte: MENEZES, 2020.

As características clínicas da COVID-19 podem ser variadas, variando de estado assintomático a síndrome de desconforto respiratório agudo, pneumonia, insuficiência respiratória, disfunção de múltiplos órgãos e morte. Dentre as queixas mais comuns, pode-se citar febre e tosse, podendo haver também sintomas gastrointestinais, como diarreia, embora seja menos frequentemente relatado. Distúrbios gustativos e olfativos também foram apresentados durante o primeiro curso da doença, bem como manifestações cutâneas, neurológicas, cardiovasculares e danos hepáticos, sobretudo devido ao uso de medicamentos. (OCHANI et al., 2021).

Cerca de 25 a 30% dos pacientes afetados necessitaram de internação em terapia intensiva em séries publicadas (SINGHAL, 2020), e desfechos adversos e mortes foram mais observados em pacientes idosos ou com comorbidades subjacentes, sendo estes cerca de 50 a 75% dos casos fatais, sobretudo devido a maior proporção de comorbidades estabelecidas, diminuição da atuação do sistema imunológico.

Associados à COVID-19, foi observado também coinfeções causadas por bactérias, vírus e fungos, fato que também contribuiu para altas taxas de mortalidade, sobretudo em pacientes que foram internados em UTI's sob ventilação mecânica (VM). A prevalência de coinfeções associadas a COVID-19 é variada, podendo chegar a 50% entre os não sobreviventes (LAI et al., 2020).

1.1 Coinfecções associadas a COVID-19

Pacientes com infecção por COVID-19 frequentemente apresentam um número elevado de internações em UTI, juntamente com a necessidade de VM. Somado a este fato, observa-se também um aumento significativo no acometimento desses pacientes por coinfeções ou superinfecções secundárias. Como descrito na literatura nos últimos anos, por diversos autores de diferentes frentes, as coinfeções ocorrem principalmente pelo fato das infecções virais predispor os pacientes a infecções bacterianas, e aqueles com coinfeções bacterianas e/ou fúngicas geralmente apresentam pior resultado em comparação aos que não desenvolvem (FERNANDES et al., 2021; ARASTEHFAR et al., 2020; SALEHI et al., 2020; CHEN et al., 2020).

Estudos que avaliaram pacientes coinfectados e superinfectados identificaram que os patógenos mais comuns são organismos gram-negativos, especialmente da família *Enterobacteriaceae*, como *Escherichia coli*, e *Pseudomonas aeruginosa*, além da bactéria *Staphylococcus aureus*, que também foi encontrada comumente em coinfeções (NASIR N, et al., 2021). Quanto aos sítios de infecção mais comuns, o pulmão é frequentemente afetado, seguido por bacteremia (presença de bactérias no sangue), infecção do trato urinário e pele (FERNANDES et al., 2021).

Coinfecções causadas por fungos também ocorreram durante a pandemia da COVID-19, como é retratado em estudo feito na China, em 2020, onde foram catalogadas as coinfeções em pacientes com COVID-19 por *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* e *Mucorales*, conforme sintetizado na Tabela 1 (SONG et al., 2020).

Quadro 1 – Relação entre doença, agente etiológico e espécie dominante.,

DOENÇA	AGENTE ETIOLÓGICO	ESPÉCIE DOMINANTE
Aspergilose invasiva	<i>Aspergillus sp.</i>	<i>A. fumigatus</i>
Candidíase invasiva	<i>Candida sp.</i>	<i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i>
Criptococose inavisva	<i>Cryptococcus sp.</i>	<i>C. neoformans</i> e <i>C. gatts</i>
Mucormicose invasiva	<i>Mucorales</i>	<i>Rhizopus sp.</i> , <i>Mucor sp.</i> e <i>Lichteimia sp.</i>

Fonte: Adaptado de BUSTAMANTE, 2022.

As coinfeções podem estar relacionadas a diversos fatores, tanto associados ao hospedeiro quanto aos próprios microrganismos. No que diz respeito aos fatores relacionados ao hospedeiro, a imunossupressão é um dos principais fatores de risco para infecções fúngicas. Quando o sistema imunológico do hospedeiro está debilitado, seja devido a doenças subjacentes, como a COVID-19, ou à administração de medicamentos imunossupressores, o organismo fica mais suscetível ao ataque de agentes oportunistas (BUSTAMANTE, 2022).

Os fatores referentes aos microrganismos envolvidos estão relacionados a características morfológicas, metabólicas e moleculares específicas, que facilitam sua patogenicidade e capacidade de causar danos ao hospedeiro. Isso inclui fatores de virulência, que permitem que os microrganismos aderirem ao tecido hospedeiro, inativando os principais mecanismos de defesa do sistema imunológico e, portanto, causando dano e invasão tecidual. (SONG et al., 2020).

Nos últimos dois anos desde que iniciou a pandemia, foi observado que pacientes infectados por COVID-19 e que desenvolveram coinfeções foram mais frequentemente admitidos em UTIs, e nos casos de superinfecções, enfrentaram um período de hospitalização prolongado e conseqüentemente influenciaram nas maiores taxas de mortalidade (VIDAL et al., 2020; ARASTEHFAR et al., 2020). Em Wuhan, cidade chinesa onde a pandemia teve início, 50% dos pacientes que evoluíram para óbito apresentaram infecção secundária, e 31% dos pacientes que necessitaram de intubação apresentaram pneumonia associada à respiração mecânica (FERNANDES et al., 2021).

1.2 Fungos e Infecções Fúngicas

Os fungos são organismos eucarióticos, que constituem um reino próprio denominado Reino Fungi. Essencialmente, possuem uma parede celular rígida composta principalmente de quitina e glicana, além de uma membrana plasmática na qual o ergosterol é o componente principal (OLIVEIRA et al., 2021). Possuem a capacidade de se manifestarem de duas formas morfológicas distintas: como leveduras ou como micélios (ou hifas). A primeira forma é conhecida como morfologia leveduriforme, enquanto a segunda é denominada morfologia filamentosa. (BUSTAMANTE, 2022).

Quanto à estrutura, os fungos filamentosos podem ser encontrados tanto na forma micelial, que consiste em um conjunto de hifas que se entrelaçam para formar uma rede

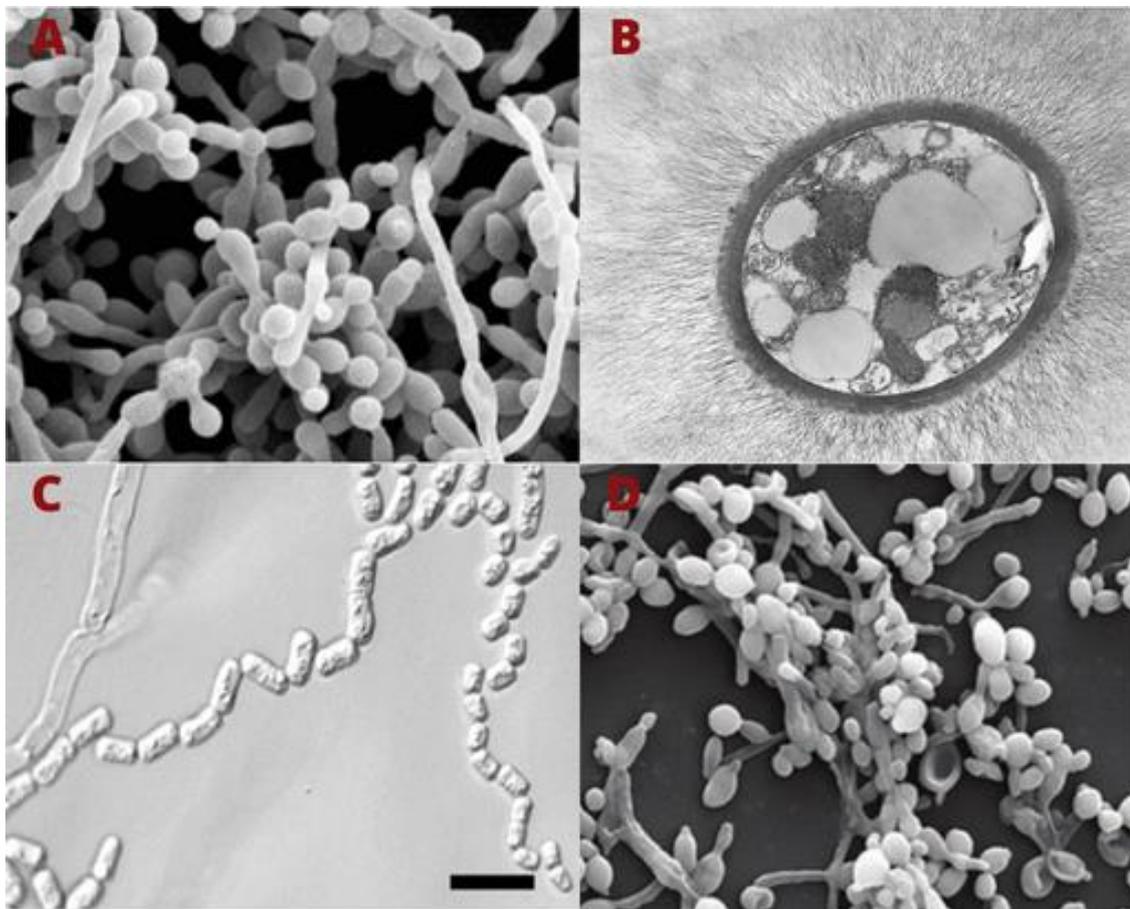
semelhante a um emaranhado, quanto na forma de esporos. Os esporos são estruturas reprodutivas dos fungos e podem ser completamente escuros, apresentando cores escuras. Esses esporos são responsáveis pela dispersão e reprodução dos fungos, permitindo que eles se espalhem e colonizem novos ambientes (ESPOSITO et al., 2010).

Já os fungos leveduriformes são microrganismos unicelulares, de tamanhos e formas variados. Possuem como parede celular uma estrutura rígida que envolve a membrana citoplasmática e fornece suporte estrutural à célula, composta principalmente por manana e glucana, que são sacarídeos (açúcares), além de proteínas e lipídios (ESPOSITO et al., 2010). Tal forma é amplamente conhecida por promover a fermentação de açúcares, produzindo álcool e gás carbônico, se tornando de grande importância no âmbito comercial (BLACKWELL, 2011).

Os fungos também possuem uma notável versatilidade bioquímica na produção de diversos compostos, como ácido cítrico, etanol e glicerol (metabólitos primários), bem como metabólitos secundários, incluindo antibióticos como amanitenos e substâncias tóxicas como as micotoxinas. O crescimento dos fungos pode ser lento e, entre as milhares de espécies existentes, até o presente momento, cerca de 150 foram descritas potencialmente patogênicas aos seres humanos (OLIVEIRA et al., 2021; ARASTEHFAR et al., 2020).

A figura 2 apresenta a microscopia de leveduras que são potencialmente patogênicas.

Figura 2 – Microscopia eletrônica de leveduras potencialmente patogênicas



Legenda: (A) *C. albicans* em formação de biofilme, com presença de hifas e pseudo-hifas (LÓPEZ-RIBOT, 2005); (B) *Cryptococcus neoformans* (UNICAMP, 2023).; (C) *Trichosporon asahii* com presença de arthroconídio (TAKASHI, 2011); (D) Micrografia eletrônica de varredura de *Rhodotorula sp.* mostrando células de levedura globosas em brotamento e isoladas, com pseudo-hifas (NEVES et al., 2019);

1.3 Infecções associadas aos cuidados de saúde, COVID-19 e o envolvimento de fungos leveduriformes

A infecção associada à assistência à saúde (IAAS) se refere a infecções que os pacientes adquirem durante a sua estadia no hospital, mas que não estavam presentes no momento da sua admissão, e atualmente é uma das preocupações significativas em ambientes

hospitalares. Essas infecções podem ser causadas por uma variedade de microrganismos, como bactérias, vírus, fungos e outros agentes infecciosos (GARNER et al., 1996).

As IRAA's são uma preocupação global que afeta ambos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Elas possuem um impacto significativo na saúde pública, contribuindo para taxas mais elevadas de mortalidade e morbidade entre os pacientes hospitalizados (VIDIGAL et al., 2009). Ademais, tais infecções levam a um aumento no tempo de internação, uso de medicamentos e recursos médicos, resultando em consideráveis custos econômicos para os sistemas de saúde (PLOWMAN et al., 1999).

Neste contexto, as infecções fúngicas oportunistas são aquelas provocadas por fungos invasores que penetram no organismo do hospedeiro quando este se encontra em situação de imunossupressão, como é o caso de internações hospitalares por longos períodos de tempo (PLOWMAN et al., 1999).

Até a década de 1970, as infecções sistêmicas causadas por leveduras eram consideradas relativamente raras, e as leveduras não eram frequentemente identificadas como agentes etiológicos principais em infecções hospitalares causadas por microrganismos oportunistas. No entanto, a partir da década de 1980, as infecções fúngicas emergiram como um desafio significativo em relação às infecções hospitalares, especialmente entre pacientes imunocomprometidos ou aqueles que estavam em hospitalização prolongada devido a doenças graves de base (EGGIMANN et al., 2003).

O risco de infecção por espécies fúngicas oportunistas pode aumentar significativamente em pacientes com COVID-19 grave, que recebem tratamento com medicamentos antibacterianos de amplo espectro, nutrição parenteral e exames (YANG, 2022). Song et al, 2020, relata também que pacientes que sofrem de neutropenia prolongada e outros fatores que comprometem o sistema imunológico estão mais suscetíveis a essa infecção (SONG, et al., 2020).

Ainda foi relatado por alguns autores, como Chen Xi et al. (2020), que a infecção por SARS-CoV-2 por si só já tem uma capacidade de comprometer o sistema imunológico. Esse comprometimento ocorre principalmente durante a fase aguda da doença, levando à deterioração dos linfócitos através de um mecanismo de hiperativação, que leva os leva ao estágio final de diferenciação celular, resultando em exaustão e envelhecimento do sistema imunológico, principalmente dos linfócitos B, T e NK (MENEZES, 2020). Esse

enfraquecimento do sistema imunológico pode ser a principal razão para o surgimento de coinfeções por fungos, como o *Aspergillus* sp. e a *Candida* sp. (NEUFELD, 2020).

As espécies de *Candida* são os principais constituintes fúngicos da microbiota habitual humana e a principal causa de infecções fúngicas oportunistas e invasivas, sendo as infecções invasivas por fungos cada vez mais reconhecidas como complicação de COVID-19 grave (ARASTEHFAR et al., 2020).

1.4 *Candida* sp.

As espécies de *Candida* têm surgido como importantes patógenos oportunistas em pacientes imunocomprometidos e são uma das principais causas de infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva (LIMA-NETO, 2014). Atualmente, esse gênero compreende mais de 160 espécies, com um rápido aumento e revisões contínuas em sua taxonomia. Cerca de 20 espécies são responsáveis por causar doenças em seres humanos, embora o número de novos relatos esteja em crescimento (BUSTAMANTE, 2022).

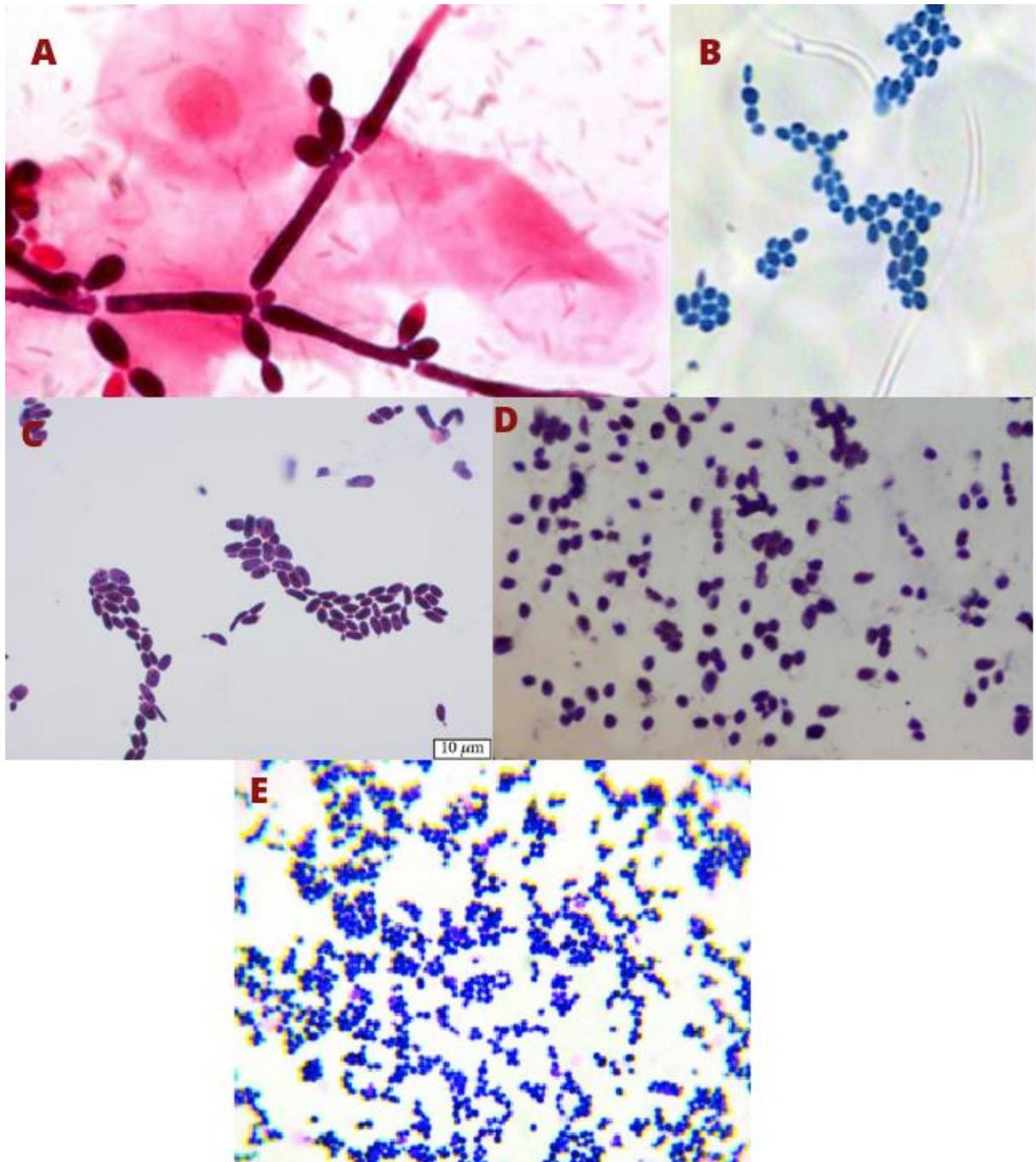
O gênero *Candida* apresenta classicamente fatores de virulência que tornam as diversas espécies capazes invadir os tecidos humanos e causar várias infecções, especialmente em condições de imunocomprometimento (ARASTEHFAR et al., 2020; ROLLING et al., 2020). Em pacientes que apresentam COVID-19 grave alguns fatores podem contribuir para a infecção por estas leveduras, como o amplo uso de antibióticos, corticosteroides, cateteres venosos centrais, juntamente com o dano exercido por SARS CoV-2 em pacientes que desenvolvem a síndrome da dificuldade respiratória aguda, facilitando que as espécies de *Candida* comensais invadam órgãos internos e estabeleçam quadros de infecções secundárias (ARASTEHFAR et al., 2020; CHEN et al., 2020).

As espécies de *Candida*, mais prevalentes nas infecções causadas em várias superfícies mucosas, como a pele e os tratores respiratório, digestivo e urinário incluem *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, e a recém descoberta *Candida auris* (ARASTEHFAR et al., 2020; ROLLING et al., 2020).

Os últimos “*landscape*” sobre candidemia revelam uma incidência crescente de espécies de *Candida* não albicans que apresentam de maneira preocupante resistência intrínseca aos antifúngicos, assim como, com tendência a adquirir resistência antifúngica

rapidamente, associado a recente emergência de *Candida* multirresistentes (MDR) (ARASTEHFAR et al., 2020; LAMOTH et al., 2020).

Figura 3 – Espécies de *Candida*, mais prevalentes nas infecções humanas.



Legenda: (A) *Candida albicans* em coloração de Gram . Células epiteliais com presença de hastes gram-negativas (HUN); (B) *Candida glabrata* em coloração de Gram (LUO et al., 2002); (C) Coloração de Gram de *Candida parapsilosis* em aumento de 1000x.

(ORNELL et al., 2019); (D) Coloração de Gram de *Candida tropicalis* (MAIKAN et al., 2022); (E) Coloração de Gram de *Candida auris* sob lentes de 100x. (BACCHANI et al., 2022).

1.4.1 Principais fatores de virulência da *Candida*

As espécies de *Candida* são parte da microbiota normal de indivíduos saudáveis e podem ser encontradas em várias áreas do corpo, como a pele, boca, trato gastrointestinal e genitais. Acredita-se que a maioria das pessoas abriga uma única cepa ou espécie de *Candida* em diferentes locais do corpo durante um período prolongado. No entanto, em alguns casos, especialmente em pacientes hospitalizados ou com sistemas imunológicos enfraquecidos, é possível que múltiplas cepas ou espécies de *Candida* coexistam simultaneamente (ODDS, 1987).

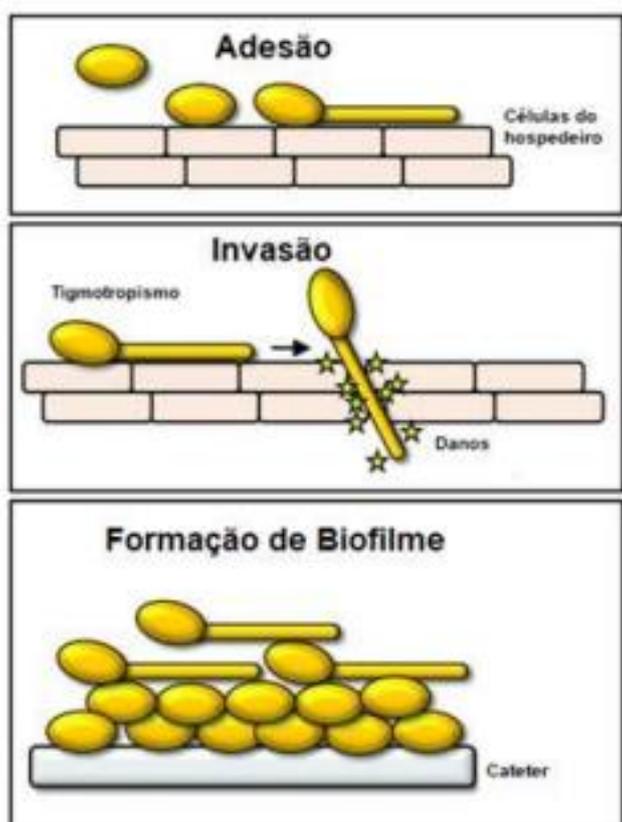
Os fatores de virulência são características específicas dos microrganismos, como estruturas, produtos ou estratégias, que lhes permitem colonizar e causar infecções nos tecidos do hospedeiro (CALDERONE et al., 2001). No caso das espécies de *Candida* e de outros patógenos, esses fatores de virulência desempenham um papel fundamental na sua capacidade de estabelecer infecções invasivas. Entre os fatores de virulência mais investigados, os relacionados à parede celular, adesão e produção de enzimas extracelulares proteolíticas são de particular importância (WHITEWAY, 2004).

A parede celular, que se apresenta como uma estrutura complexa e multifuncional, proporciona o crescimento do patógeno através de receptores de ligação em sua superfície, que permite com que as células fúngicas se liguem a células do hospedeiro, bem como em seus tecidos, permitindo a colonização inicial e o estabelecimento da infecção (CALDERONE et al., 2001). Já as adesinas, que são proteínas localizadas na superfície fúngica que interagem com ligantes específicos da célula hospedeira como componentes da matriz extracelular (MEC), permitem que os microrganismos se aderam às células e tecidos do hospedeiro. No caso das espécies de *Candida*, adesinas específicas podem promover a adesão das células fúngicas às células do hospedeiro, promovendo a colonização e permitindo a invasão de células e tecidos (WHITEWAY et al., 2004). Por conseguinte, as enzimas extracelulares, como as proteases, possuem a capacidade de degradar proteínas presentes nos tecidos do hospedeiro, facilitando a invasão do patógeno

em tecidos saudáveis, permitindo que ele se estabeleça e se multiplique (LUNDSTROM et al., 2001).

Além dos mencionados acima, outros fatores de virulência observados *in vitro* por espécies do gênero *Candida* incluem: produção de hemolisinas, que são enzimas responsáveis por capturar o ferro para o desenvolvimento do microrganismo a partir da destruição de hemácias; o tigmotropismo, que consiste em contato guiado, que vai resultar na adição e liberação de enzimas hidrolíticas, entre elas as fosfolipases, cujos substratos são fosfolipídios, que por sua vez estão presentes na membrana das células humanas (ÁLVARES et al., 2007). Há também a formação de biofilmes, uma espécie de rede de células formadas por colônias do microrganismo, que vão garantir proteção contra as defesas imunes do hospedeiro e, por último, o polimorfismo, que é a capacidade do microrganismo de se apresentar de formas diferentes (RORIG et al., 2008).

Figura 4 – Esquema representativo de alguns dos fatores de virulência das *Candidas*.



Fonte: Adaptado de ROCHA et al., 2021.

1.4.2 Diagnóstico

O diagnóstico de Candidíase Invasiva (CI) é estabelecido por meio de métodos de cultura, tais como cultura de sangue ou outras amostras coletadas em condições estéreis, que são amplamente reconhecidas como o padrão ouro para esse diagnóstico. Os testes diagnósticos sem cultura, como testes de IgG de manana e antimanana, anticorpo de tubo germinativo de *C. albicans* (CAGTA), β -D-glucanos (BDG) e ensaios baseados em PCR, também estão sendo cada vez mais utilizados na prática clínica como complementares às culturas, entretanto, há uma incerteza generalizada sobre sua utilidade na prática clínica (SONG, et al., 2020).

1.4.2.1 BDG

O teste BDG se mostra promissor, uma vez que é um componente chave da parede celular da maioria dos fungos patogênicos, incluindo várias espécies de *Candida*, mas não englobando espécies de *Cryptococcus*, *Blastomyces* e *Mucorales*. Esse componente é amplamente utilizado na prática clínica e altamente recomendado para a detecção sérica, entretanto, possui uma restrição, que é incapacidade de fazer distinção entre *Candida* e outros tipos de fungos (SONG, et al., 2020).

1.4.2.2 IgG de manana e antimanana e CAGTA

Testes de IgG de manana e antimanana, bem como o CAGTA, são utilizados em muitos centros europeus, e uma maior sensibilidade e especificidade são observadas quando combinados com ensaio de manana/antimanana (MIKULSKA et al., 2010).

1.4.2.3 PCR

A Reação em Cadeia da Polimerase é uma tecnologia que consiste na amplificação de uma região específica de DNA. Atualmente, existem testes de PCR promissores, incluindo plataformas multiplex-PCR, embora sua eficácia ainda não tenha sido amplamente validada em estudos multicêntricos, o que impede a aprovação pela FDA para diagnóstico de *Candida*. No entanto, é importante destacar que existem testes comerciais e internos amplamente disponíveis para a detecção de *Candida* (SONG, et al., 2020).

1.4.2.4 MALDI-TOF

A Espectrometria de Massa Time-Of-Flight de Ionização/Dessorção Laser Assistida por Matriz (MALDI-TOF MS) é uma técnica físico-química que tem sido amplamente utilizada para a rápida e confiável identificação de microrganismos. Nela, é gerado um espectro que representa um perfil proteômico individual, com massa molecular variando de 2000 a 20000 Da. Um benefício significativo é a presença de importantes proteínas ribossômicas no espectro, o que as torna vantajosas como biomarcadores, devido à sua facilidade de emprego para fins de identificação (LIMA-NETO, 2014).

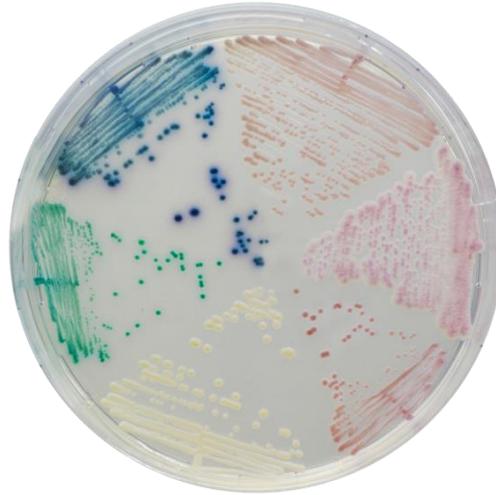
Tal tecnologia MALDI-TOF está cada vez mais presente em diversos hospitais, e sua principal vantagem é a rapidez na identificação de microrganismos de colônias isoladas, levando menos de 5 minutos. Ademais, pesquisadores desenvolveram protocolos que permitem a identificação direta de leveduras a partir de frascos de hemocultura positiva em apenas meia hora, sem a necessidade de realizar uma subcultura (SONG, et al., 2020).

1.4.2.5 CHROMagar

Adicionalmente aos métodos citados, recentemente diversos meios de cultura cromogênicos foram lançados, oferecendo a capacidade de distinguir entre *Candida albicans* e outras leveduras de importância clínica. Esses meios fundamentam-se na alteração da cor das colônias através de indicadores de pH e da fermentação de compostos ou substratos cromogênicos específicos (COOKE, 2002). O meio de cultura CHROMagar, por exemplo, tem sido empregado para o isolamento e a identificação preliminar de *C. albicans*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* e *C. tropicalis* (RIBEIRO et al., 2009).

Este meio de cultura se baseia na atividade da β -glicosaminidase e diferencia as leveduras com base na morfologia e na coloração das colônias. Isso possibilita uma rápida identificação preliminar de infecções fúngicas mistas, além de oferecer uma identificação presuntiva de algumas espécies de leveduras relevantes para o contexto clínico (RIBEIRO et al., 2009).

Figura 5 – CHROMagar com diferentes espécies de *Candida* sp. em diferentes cores.



Fonte: CHROMagar, 2023.

2. OBJETIVO GERAL

Descrever a prevalência de candidíase respiratória em pacientes com COVID-19 a partir de revisão integrativa da literatura.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever aspectos microbiológicos de coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19 que foram submetidos a internação;
- Descrever métodos diagnósticos utilizados para identificação de *Candida* em pacientes que apresentaram coinfeções pelo gênero;
- Descrever os principais esquemas de tratamento utilizados, bem como a sensibilidade e/ou resistência das espécies aos fármacos.
- Descrever a associação da contaminação de outros agentes oportunistas com SARS-CoV-2 e qual a influência no caso clínico dos infectados.

3. MÉTODOS

Para a construção desta revisão de literatura, foram realizadas buscas por artigos escritos na língua inglesa ou portuguesa, que tinham como principal abordagem relatos de casos, ou estudos clínicos descrevendo evoluções e quadros clínicos de pacientes infectados pela SARS-CoV-2 que apresentaram concomitantemente infecção por *Candida* sp. no ambiente hospitalar, no recorte temporal de 2020 a 2022.

Foram realizados levantamentos bibliográficos por meio da busca eletrônica nas plataformas PubMed, Google Acadêmico, SciELO e ScienceDirect, utilizando descritores como “*COVID-19 and candidiasis*”, “*COVID-19 and coinfections*”, “*COVID-19 and respiratory candidiasis*”, “*SARS-CoV-2 coinfections*”, “*coronaviruses*”, “*Candida*”, “*SARS-CoV-2 and Candida infection*” “*Candida infection*” e “*respiratory candidiasis*”, que foram alternados de acordo com a plataforma. A tabela 2 especifica os descritores utilizados em cada plataforma.

Quadro 2 – Estratégia de busca das referências bibliográficas.

PLATAFORMA	DESCRITORES
PubMed	“ <i>COVID-19 and coinfections</i> ”, “ <i>Candida infection</i> ”, “ <i>COVID-19 and candidiasis</i> ”, “ <i>respiratory candidiasis</i> ”, “ <i>SARS-CoV-2 and Candida infection</i> ”.
Google Acadêmico	“ <i>COVID-19 and candidiasis</i> ”, “ <i>COVID-19 and coinfections</i> ”, “ <i>COVID-19 and respiratory candidiasis</i> ”, “ <i>SARS-CoV-2 and Candida infection</i> ”.
SciELO	“ <i>Candida infection</i> ”, “ <i>COVID-19 and candidiasis</i> ”, “ <i>respiratory candidiasis</i> ”, “ <i>SARS-CoV-2 and Candida infection</i> ”.
ScienceDirect	“ <i>COVID-19 and candidiasis</i> ”, “ <i>respiratory candidiasis</i> ”, “ <i>SARS-CoV-2 and Candida infection</i> ”, “ <i>SARS-CoV-2 coinfections</i> ”, “ <i>respiratory candidiasis</i> ”.

Os artigos encontrados foram selecionados com base desenho do estudo. Foram incluídos artigos que apresentaram dados completos sobre as seguintes variáveis: autor, data de publicação, país de estudo, instituição, período de estudo, população (faixa etária e sexo), método diagnóstico da *Candida*, espécies isoladas, tratamento, resistência, desfecho e infecção bacteriana. Foram excluídas publicações que não apresentavam estas variáveis devidamente descritas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, foram inseridos 45 artigos publicados entre 2020 e 2022, com as seguintes variáveis analisadas: autor, data de publicação, país de estudo, instituição,

período de estudo, população (faixa etária e sexo), método diagnóstico da *Candida*, espécies isoladas, tratamento, resistência, desfecho, se em algum momento houve coinfeção por bactéria e, se sim, qual espécie de bactéria.

Foram pesquisados e revisados, ao todo, quarenta e cinco artigos, com origem de publicação em vinte e quatro países diferentes, sendo eles: Índia (1/45), Turquia (5/45), Colômbia (1/45), Irã (6/45), Argentina (2/45), Líbano (3/45), Itália (2/45), Holanda (2/45), Japão (2/45), Espanha (1/45), Egito (1/45), Emirados Árabes (1/45), Romênia (1/45), Estados Unidos (6/45), Israel (1/45), França (2/45), El Salvador (1/45), Brasil (2/45), México (1/45), Sérvia (1/45), Catar (1/45), Grécia (1/45), China (1/45) e Suíça (1/45). Os locais onde os dados da pesquisa foram coletados variam principalmente entre hospitais de atendimento terciário, hospitais universitários e clínicas médicas em geral. A figura 6 ilustra a distribuição de artigos encontrados por continente:

Figura 6 – Distribuição do número de artigos avaliados por continente.



Em relação aos pacientes objetos do estudo, sua grande maioria foi composta de homens (74,6%), e a idade média foi de $62,41 \pm 5$ anos. Dentre eles, 88%, juntando os dados de pacientes de todos os artigos, estavam ou estiveram, em algum momento da internação, sob VM.

As micoses oportunistas, como a candidíase invasiva, se apresentaram como complicações graves no cenário das coinfeções com a COVID-19 em todos os países estudados. Segrelles-Calvo et al. (2020), em seu estudo, demonstra que 14,4% dos pacientes positivos para COVID-19, submetidos a terapia intensiva, apresentaram, em algum momento do quadro clínico, coinfeção por microrganismos do gênero *Candida*, com taxa de mortalidade de 19 a 40%.

Tal fenômeno pode ser explicado por diferenciados fatores: a já frágil condição imunológica dos severamente enfermos pela COVID-19; o uso de VM em casos de insuficiência respiratória aguda, além da antibioticoterapia de amplo espectro por longos períodos de tempo (ROSADO et al., 2011). Tratamentos invasivos, como o uso de cateteres (como cateteres venosos centrais) para administração de medicamentos e monitoramento contínuo também se mostra como um importante fator, como é constatado em estudos feitos por Bardi et al., Nori et al. e Silva et al., onde foram identificadas a presença de espécies de *Candida*, como *C. albicans* e *C. glabrata* em amostras coletadas em ponta de cateter, via já conhecida por facilitar a entrada de microrganismos na corrente sanguínea.

Neste contexto, os sítios anatômicos na qual a *Candida* pode ser propagar são diversos. Dentre os artigos selecionados para análise, vinte e três utilizaram análise de amostras respiratórias, como escarro, aspirado endotraqueal e swab de garganta, para estabelecer o diagnóstico de coinfeção por *Candida spp.* No entanto, é sabido que a *Candida sp.* é um membro da microbiota normal do TR, fazendo com que achados desse microrganismo nesse tipo de amostra não impliquem automaticamente na presença de uma infecção. Além dos resultados provenientes do cultivo das amostras, é crucial considerar os sintomas manifestados pelos pacientes e identificar indícios sugestivos em exames radiológicos pulmonares (PENDLETON et al., 2018).

A região do sistema respiratório é onde ocorre a maioria das infecções fúngicas ou bacterianas. Em muitos pacientes, a colonização representa o estágio inicial no processo de desenvolvimento de infecções pulmonares causadas por agentes fúngicos ou bacterianos (RAFAT et al., 2020).

Essa colonização do TR por tais microrganismo, dentro do ambiente hospitalar, se torna comum em pacientes submetidos a VM por períodos que ultrapassam dois dias

(MURRAY et al., 1997). Isso pode ser resultado da disseminação do patógeno existente em outro local infectado do organismo para o parênquima pulmonar através de via sanguínea, ou da aspiração de conteúdo colonizado, proveniente principalmente da região oral ou gástrica (JEFFREY et al., 2011).

A confirmação da infecção causada por *Candida* é realizada através de análise histopatológica, e a invasão nos pulmões geralmente não apresenta significância clínica comum. Entretanto, estudos realizados por Delisle et al. demonstra uma crescente associação entre a mortalidade hospitalar e a colonização do TR por *Candida*, e tal fator pôde ser melhor observado e estudado especialmente durante a pandemia da COVID-19.

Nos artigos estudados, dentre os métodos utilizados para detecção tanto da *Candida sp.* quanto de outros agentes de coinfeção, o MALDI-TOF se apresentou como o mais relatado, sendo o dispositivo de escolha em um total de vinte e dois artigos (48,88%). Em seguida vem a PCR (15,55%), juntamente com a Cultura (15,55 %), seja ela de lavado bronco alveolar ou de escarro, sendo os métodos que aparecem sendo utilizados em um total de sete artigos. O sequenciamento genético aparece em terceiro lugar, sendo utilizado em quatro artigos (8,88%); seguido dos métodos Vitek MS (6,66%), Broncoscopia 6,66 %), e o método de Microscopia Direta (6,66%), que são relatados em três artigos cada. Por último, a Hemocultura e a Fibrobroncoscopia aparecem sendo utilizadas como principal método diagnóstico em dois artigos (4,44%). A tabela 1 apresenta os dados obtidos na pesquisa, considerando que houveram artigos que utilizaram mais de um método:

Tabela 1 – Métodos de detecção utilizados na busca de agentes de coinfeção.

MÉTODO DE DETECÇÃO	QUANTIDADE DE ARTIGOS	PORCENTAGEM
MALDI-TOF	22	48,88%
PCR	7	15,55%
Cultura	7	15,55%

Sequenciamento Genético	4	8,88%
Vitek MS	3	6,66%
Broncoscopia	3	15,55%
Microscopia Direta	3	15,55%
Hemocultura	2	4,44%
Fibrobroncoscopia	2	4,44%

Nos artigos avaliados, a grande maioria dos autores embasaram o diagnóstico de coinfeção por *Candida sp.* em pacientes com COVID-19 através de sinais e sintomas clínicos suspeitos, que não foram especificados nos artigos, além da detecção de patógeno em amostras do TR. Rafat et al determinou critérios para suspeita de coinfeção fúngica, sendo eles:

- a) o uso de imunossupressores durante longo período de tempo;
- b) manifestações de sintomas sugestivos de infecção pulmonar fúngica, como dispneia, tosse, febre, dor no peito, escarro purulento, perda de peso, hemoptise (tosse com sangue) e sibilos;
- c) infiltrados ou lesões achadas em radiologia, de acordo com avaliação de um pneumologista;
- d) detecção de *Candida sp.* em amostras de escarro ou aspirado endotraqueal.

Alguns autores, como Lu et al. e Zhu et al. basearam-se apenas na detecção de *Candida sp.* em testes laboratoriais para o diagnóstico de coinfeção fúngica, justificando a relevância clínica do estudo no fato de os pacientes internados com COVID-19 receberem tratamentos que os levaram a estados de imunocomprometimento, o que consequentemente levaria a uma ocorrência de infecção.

Yasemin, et al., além do diagnóstico através de sinais e sintomas, propôs também a análise de sequenciamento genético para mapear os microrganismos presentes nas amostras respiratórias, abordagem diferente das reportadas comumente. Como critério de corte, os autores adotaram a premissa de que se mais de 50% do DNA total sequenciado na amostra puder ser atribuído a um gênero ou espécie específica de fungo, a probabilidade de esse organismo estar associado a alguma infecção do sistema respiratório é significativa, considerando sua prevalência considerável na amostra (YASEMIN et al., 2021). Tal análise é utilizada para identificação de patógenos raros, não sendo muito bem estabelecido em ambiente clínico (THOMSEN et al., 2021).

Dentre as espécies isoladas nos estudos de caso, a *Candida albicans* se apresentou como a mais prevalente, sendo relatada em 30 artigos (66,66%); em seguida veio a *C. glabrata* (40%); *C. parapsilosis* (31,11%); *C. tropicalis* (26,66%); *C. auris* (20%); *C. dubliniensis* (13,33%); *C. krusei* (11,11%); *C. lusitaniae* (8,88%); *Candida duobushaemulonii* (4,44%); *C. lipolytica* (4,44%) e, por último, *Candida kefyr* (4,44%). A tabela 2 mostra a relação das espécies isoladas, o número de artigos em que foram relatadas e a porcentagem relacionada ao total de artigos, as duas últimas contabilizadas por espécie.

Tabela 2 – Distribuição dos patógenos detectados no estudo.

ESPÉCIE ISOLADA	ARTIGOS RELATADOS	PORCENTAGEM
<i>Candida albicans</i>	30	66,66%
<i>Candida glabrata</i>	18	40%
<i>Candida parapsilosis</i>	14	31,11%
<i>Candida tropicalis</i>	12	26,66%
<i>Candida auris</i>	9	20%
<i>Candida dubliniensis</i>	6	13,33%

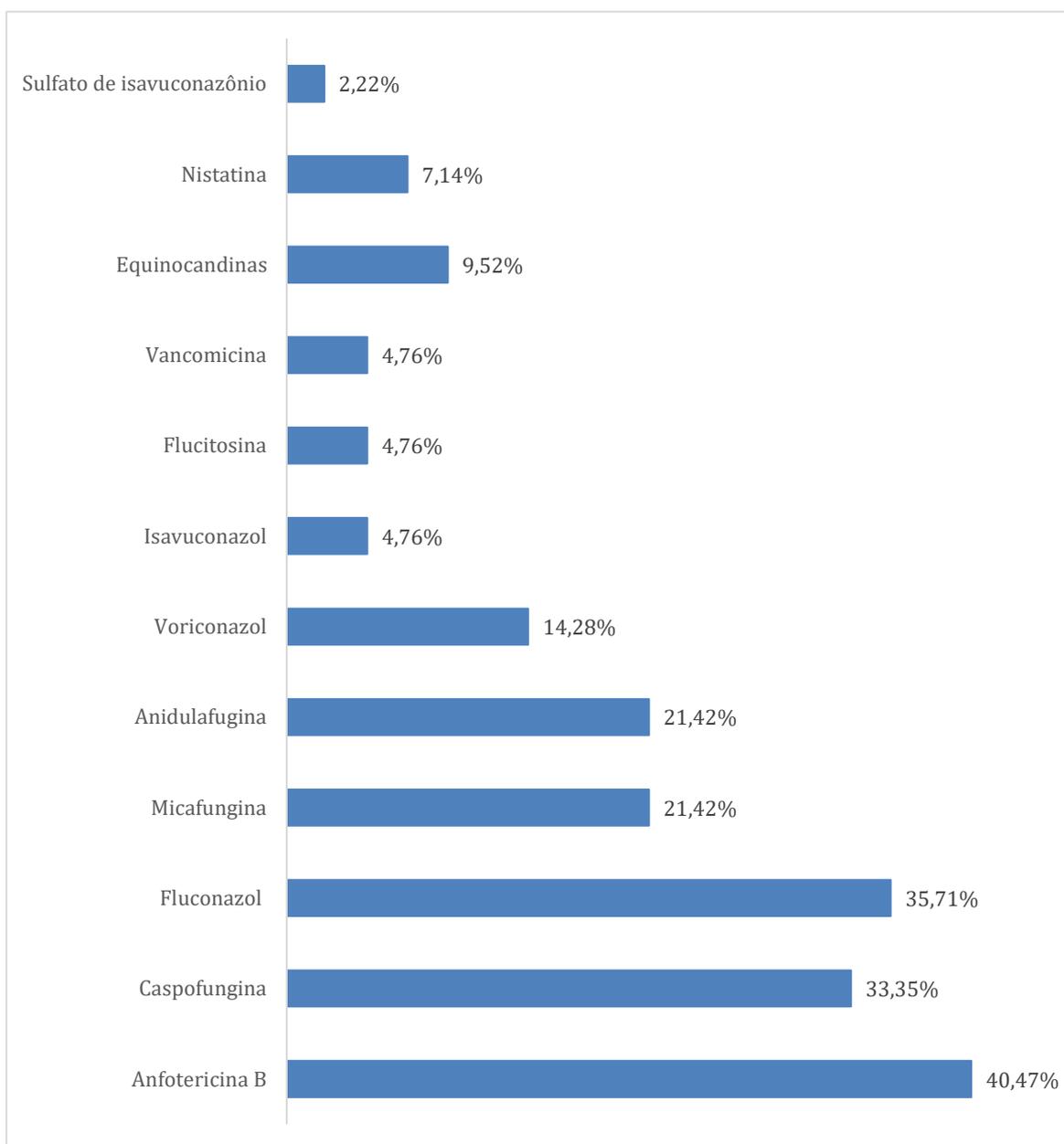
<i>Candida krusei</i>	5	11,11%
<i>Candida lusitaniae</i>	4	8,88%
<i>Candida duobushaemulonii</i>	2	4,44%
<i>Candida lipolytica</i>	2	4,44%
<i>Candida kefyr</i>	2	4,44%
<i>Candida orthopsilosis</i>	1	2,22%

Apesar de *Candida albicans* permanecer sendo uma das espécies mais isoladas em amostras biológicas, como demonstra o estudo aqui feito, ultimamente nota-se a emergência de outras espécies de *Candida* se tornando mais proeminentes em contextos hospitalares, como é exemplificado no estudo de Awada et al., onde as espécies isoladas de amostras de pacientes com coinfeção foram de *Candida duobushaemulonii*, *Candida parapsilosis* e *Candida lusitaniae*. Incluem-se, também, a *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* como outras espécies relatadas com maior frequência. Salehi et al. associa a ampla utilização de azóis no tratamento da candidíase oral à seleção de espécies menos sensíveis, como *C. glabrata* e *C. dubliniensis*, além do surgimento de resistência em cepas de *Candida* que antes eram suscetíveis (SALEHI et al., 2020).

A *C. auris* também foi relatada como agente causador de infecção fúngica em um total de nove estudos, fato preocupante no cenário hospitalar e no cenário da saúde pública no geral, uma vez que tal espécie já se mostra altamente resistente a antifúngicos comumente utilizados no tratamento de infecções por *Candida*. Adicionalmente, a *C. auris* é mais desafiadora de se identificar através de culturas quando comparada com outras variantes, podendo ser equivocadamente associada a *Candida haemulonii*, por exemplo (CDC, 2019).

Conforme ocorrem mudanças nas espécies, também são notadas flutuações na sensibilidade aos antifúngicos (como a anfotericina B e os azólicos). Isso, por sua vez, aumenta as dificuldades na seleção da terapêutica a ser inicialmente adotada (PAPPAS et al., 2003). Quando avaliado os tipos de tratamentos mais relatados no estudo, a Anfotericina B, mais especificamente lipossomal, se apresentou como o principal fármaco, sendo a opção de escolha descrita em 40,47% dos artigos avaliados; em seguida vieram o Fluconazol (35,71%), a Caspofungina (33,3%), a Micafungina e Anidulafugina (21,42% cada), o Voriconazol (14,28%), as Equinocandinas (9,52%), o Meropenem e Nistatina (7,14% cada), o Isavuconazol, Flucitosina e Vanomicina (4,76% cada) e, como os menos utilizados, sendo descritos em apenas 1 artigo cada, estão a utilização de nanopartículas de ouro não modificada (AuNPs), o sulfato de isavuconazônio e o interferon beta 1 B (IFN-1B). O gráfico 1 apresenta os dados obtidos, contabilizados por fármacos:

Gráfico 1 – Fármacos antifúngicos relatados no tratamento da candidíase associada a COVID-19.



De acordo com Salles, o aumento contínuo de casos em que ocorre resistência fúngica em relação às drogas empregadas tem gerado uma notável inquietação no campo médico. Este aumento da resistência frequentemente é associado a fatores como o aumento de pacientes imunocomprometidos, a realização frequente de procedimentos médicos mais invasivos e a administração indiscriminada de antifúngicos (SALLES, 2000).

No contexto da COVID-19, onde foi relatado o excessivo uso de agentes antimicrobianos, as cepas de *Candida* resistentes a medicamentos comumente utilizados se mostraram de grande preocupação para a classe da saúde.

No estudo realizado, quando avaliado o perfil de resistência da *Candida* aos tratamentos aplicados, a classe farmacológica na qual houve um maior perfil de resistência foram os azóis, sobretudo o fluconazol, descrito em 17 artigos (70,83%), o voriconazol, descrito em 10 artigos (41,66%) e o itraconazol, descrito em 9 artigos (37,5%); também houveram fármacos do grupo das equinocandinas na qual foram apresentados perfil de resistência, como a caspofungina, que aparece em 6 artigos (25%). A anfotericina B se apresentou como fármaco na qual os fungos tiveram menor perfil de resistência, sendo descrita em apenas 5 artigos (20,83%), uma das possíveis razões pelo medicamento ter sido o mais utilizado no tratamento. O perfil de resistência foi avaliado em um total de vinte e quatro artigos

Como resultado do desfecho dos pacientes (cura e alta ou óbito), no total, 76,8% foram a óbito devido as complicações causadas pela candidíase adquirida ou, mesmo após tratamento e cura da *Candida*, faleceram em decorrência do vírus da COVID-19. Os outros 23,20% obtiveram resultados satisfatórios com os tratamentos adotados e tiveram alta, em média, 15 dias após o diagnóstico.

De acordo com os resultados obtidos, a presença de coinfeções aumentou significativamente o tempo de internação e o risco de óbito para os pacientes dos estudos. Este aumento do risco de morte quando são identificadas espécies de *Candida* em amostras biológicas de pacientes com COVID-19, dependendo do local de isolamento e da espécie, é um forte indicador de que as espécies estão agindo como patógenos. Este fato é, segundo Silva et al., algo que repercute nos custos da saúde pública e na escassez de leitos disponíveis para novos pacientes.

Quanto a coinfeção por bactérias, 88% dos pacientes apresentaram, em algum momento da internação, infecção por bactérias concomitantemente com a candidíase e a COVID-19. Dentre as espécies de bactérias identificadas em tais casos, as com maiores recorrência foram a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, além de também haver relatos de coinfeções por outros fungos, sobretudo fungos do gênero *Aspergillus sp.* (15%).

5. CONCLUSÃO

Embora as infecções bacterianas sejam mais comuns em pacientes críticos, as infecções fúngicas não devem ser subestimadas, pois também estão associadas ao aumento da mortalidade, maior tempo de internação e aumento dos custos hospitalares. Na revisão de literatura, foi possível a detecção de uma alta prevalência de *Candida sp.* em pacientes já acometidos com COVID-19, especificamente no âmbito hospitalar. A *Candida sp.* é o principal fungo causador de infecções em pacientes críticos, podendo fazer parte da microbiota humana, dificultando a distinção entre colonização e infecção.

Apesar da mortalidade estar relacionada a fatores além das infecções fúngicas, é incontestável que essas infecções contribuem para a deterioração do estado clínico de pacientes já enfraquecidos pela COVID-19, bem como o maior risco de morte por infecções por *Candida não albicans* pode estar relacionado à menor sensibilidade de algumas espécies aos antifúngicos. Vale ressaltar que pacientes com COVID-19 são sujeitos a intervenções que favorecem infecções oportunistas, como VM, antibacteriano de amplo espectro, corticosteroides, nutrição parenteral, cateter venoso central, o que pode acarretar no aumento do número de óbitos.

Em conclusão, a identificação precoce de infecções fúngicas, especialmente aquelas causadas por microrganismos do gênero *Candida*, é de grande importância, uma vez que auxilia a identificar pacientes de alto risco e determinar as intervenções adequadas para reduzir a mortalidade.

6. REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde**. 1. ed. Brasília: 2004.

AESIF, S.W.et al. **Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation**. American Journal of Clinical Pathology, vol. 155, no 4, março de 2021, p. 506–14. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa264>.

ALATABY, H. et al. **A COVID-19 Case Complicated by Candida Dubliniensis and Klebsiella Pneumoniae -Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae**. Journal of Medical Cases, vol. 11, no 12, 2020, p. 403–06. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.14740/jmc3588>.

ÁLVARES, C. A. et al. **Candidíase Vulvovaginal: Fatores Predisponentes Do Hospedeiro e Virulência Das Leveduras**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 43, no 5, outubro de 2007. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000500004>.

AHMAD, S. et al. **Seminested PCR for Diagnosis of Candidemia: Comparison with Culture, Antigen Detection, and Biochemical Methods for Species Identification**. Journal of Clinical Mmicorbiology, v. 40, n. 7, p. 2483–2489, 2002.

ARASTEHFAR, A. et al. **COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions?** J Fungi. 2020; 6: 211. doi:10.3390/jof6040211.

ARAÚJO, C.R. et al. **Identificação das leveduras do gênero *Candida* por métodos Manuais Convencionais e pelo método Cromógeno Chromagar *Candida***. Junho de 2005. repositorio.bc.ufg.br, <http://repositorio.bc.ufg.br/handle/ri/157>.

AVKAN-OĞUZ, V. et al. **Fungal Colonization and Infections in Patients with COVID-19 in Intensive Care Units: A Real-Life Experience at a Tertiary-Care Hospital**. *Respiratory Medicine and Research*, vol. 82, novembro de 2022, p. 100937. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100937>.

AYALON, O. et al. **Invasive Fungal Infections in Critically Ill COVID-19 Patients in a Large Tertiary University Hospital in Israel**. *Journal of Critical Care*, vol. 69, junho de 2022, p. 154004. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154004>.

BACCHANI, D. et al. **“Prevalence, Epidemiology and Clinical Outcome of *Candida Auris* Infections: Experience from a Tertiary Care Hospital in Jaipur”**. *Tropical Doctor*, vol. 51, no 4, outubro de 2021, p. 508–13. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/00494755211028685>.

BARDI, T. et al. **Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome**. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 40, n. 3, p. 495–502, mar. 2021.

BAUMGARTNER, C. et al. **Direct identification and recognition of yeast species from clinical material by using Albicans ID and CHROMagar *Candida* plates**. *J Clin Microbiol* 34: 454- 456, 1996.

BAYONA, JVM. et al. **Evaluation of a novel chromogenic medium for *Candida* spp. identification and comparison with CHROMagar™ *Candida* for the detection of**

***Candida auris* in surveillance samples.** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, v. 98, p. 115168, 2020.

BLACKWELL, M. **The Fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 million species?** American Journal of Botany, v. 98, n. 3, p. 426–438, 2011.

BLAIZE, M. et al. **Occurrence of Candidemia in Patients with COVID-19 Admitted to Five ICUs in France.** J. Fungi 2022, 8, 678. <https://doi.org/10.3390/jof8070678>.

BÖLÜKBAŞI, Y. et al. **First Case of COVID-19 Positive Candida auris Fungemia in Turkey.** Mikrobiyoloji Bulteni, vol. 55, no 4, outubro de 2021, p. 648–55. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.5578/mb.20219716>.

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, organizado por Christina A. Cuomo, vol. 9, no 2, outubro de 2021, p. e01138-21. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01138-21>.

BUSTAMANTE, K. **COVID-19 E COINFEÇÕES FÚNGICAS.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso – Bacharelado em Biotecnologia – Universidade Federal de São Paulo, São José dos Campos, 2022.

CALDERONE, R.A. et al. **Virulence factors of Candida albicans.** Trends Microbiol, v. 9, p. 327-335, 2001.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **About Invasive Candidiasis.** 2021a. Disponível em: . Acesso em: 19 set. 2022.

CHEN, N. et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study.** Lancet 2020, 395, 507–513.

CHEN, X. et al. **The microbial coinfection in COVID-19.** Applied Microbiology and Biotechnology, v. 104, n. 18, p. 7777– 7785, 2020.

COOKE, V.M. et al. **New chromogenic agar medium for the identification of Candida spp.** Appl Envir Microbiol 68: 3622-3627, 2002.

DELISLE, M.S. et al. **The clinical significance of Candida colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients.** J Crit Care, v. 23, p. 11-17, 2008.

EGGIMANN, P. et al. **Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients.** Lancet Infect Dis, v. 3, p. 685-702, 2003.

ESPOSITO, E; AZEVEDO, JL. **Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia.** 2ª edição revisada e ampliada. EDUCS – Editora da Universidade de Caxias do Sul. P. 09-15, 2010.

FARIAS, LABG. et al. **Candidemia Associada À Infecção Por Sars-Cov-2: Um Relato De Dois Casos.** Braz J Infect Dis. 2021 Jan;25:101385. Portuguese. doi: 10.1016/j.bjid.2020.101385. Epub 2021 Mar 6. PMID: PMC7936786.

FERNANDES, TP. et al. **Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19: consequências e particularidades associadas.** Revista Eletrônica Acervo Científico, 34, e8687. <https://doi.org/10.25248/reac.e8687.2021>

GARNER, J.S. et al. **CDC definitions for nosocomial infections.** In: Olmsted RN, ed.: APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice. St. Louis: Mosby, 1996, pp.A1-A-20.

GAUTAM, S. et al. **Case Report: Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH) and Candida auris Fungemia in Post-acute COVID-19 Syndrome: A Clinical Challenge.** Front Med (Lausanne). 2022 Jun 17;9:835421. doi: 10.3389/fmed.2022.835421. PMID: 35783658; PMCID: PMC9247387.

GEORGINA, B.R. et al. **Pulmonary Candidiasis Associated with Severe COVID-19: Case Report.** International Journal of Clinical Case Reports and Reviews. Auctores Publishing LLC, vol. 8, no 5, outubro de 2021, p. 01–06. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.31579/2690-4861/166>.

GLENDENING, J. et al. **A report of fungal empyema following recovery of severe sars-cov-2 infection.** Chest, vol. 158, no 4, outubro de 2020, p. A566. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.532>.

GORAVEY, W. et al. **Ominous combination: COVID-19 disease and Candida auris fungemia-Case report and review of the literature.** Clin Case Rep. 2021 Sep 12;9(9):e04827. doi: 10.1002/ccr3.4827. PMID: 34532055; PMCID: PMC8435228.

GORKEM, A. et al. **Coronavirus disease and candidemia infection: A case report.** J. Mycol. Med. 2021, 31, 101155.

HAGE, C.A. et al. **Testes laboratoriais microbiológicos em o diagnóstico de infecções fúngicas na prática pulmonar e de terapia intensiva.** Diretriz de prática clínica oficial da American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200 (10):1326.

JENKS, J.D. et al. **Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk?**. *Mycoses*, v. 63, n. 10, p. 1021–1032, 2020.

KAYAASLAN, B. et al. **Characteristics of candidaemia in COVID-19 patients; Increased incidence, earlier occurrence, and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients**. *Mycoses* 2021, 64, 1083–1091.

LAI, C. et al. **Co-infections among patients with COVID- 19: The need for combination therapy With non-anti-SARS-CoV-2 agents?** *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53: 505-512.

LAMOTH, F. et al. **Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis**. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018, 73, i4–i13.

LIMA-NETO, R. et al. **Aplicação do MALDI-TOF MS para requalificação de uma coleção de cultura de isolados clínicos de Candida**. *Revista Brasileira de Microbiologia* , v. 45, n. 2, pág. 515–522, abr. 2014.

LIU, Y.C. et al. **COVID-19: A primeira pandemia de coronavírus documentada da história**. *Revista biomédica*, 43 (4), 328-333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>.

LÓPEZ-RIBOT, J. L. **Candida albicans biofilms: More than filamentation**. *Current Biology*, v. 15, n. 12, 2005.

LU, D. E. et al. **Analysis of Fungal and Bacterial Co-Infections in Mortality Cases among Hospitalized Patients with COVID-19 in Taipei, Taiwan**. *Journal of Fungi*, v. 8,n. 1, jan. 2022.

LUO, G. et al. **Candida Glabrata, an Emerging Fungal Pathogen, Exhibits Superior Relative Cell Surface Hydrophobicity and Adhesion to Denture Acrylic Surfaces**

Compared with Candida Albicans. APMIS, vol. 110, no 9, setembro de 2002, p. 601–10. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2002.1100902.x>.

LUNDSTROM, T. et al. **Nosocomial Candiduria: a review.** Clin Infect Dis, v. 32, p. 1602-1607, 2001.

MAIKAN, H. K. et al. **Isolation and Identification of Candida Tropicalis as a Cause of Cutaneous Candidiasis in Kalar District, Iraq.** Archives of Razi Institute, vol. 77, no 4, agosto de 2022. DOI.org (CSL JSON), <https://doi.org/10.22092/ari.2022.357613.2066>.

MARTINS, A.C. et al. **COVID-19 and Invasive Fungal Coinfections: A Case Series at a Brazilian Referral Hospital.** J. Med. Mycol. 2021, 31, 101175.

MENEZES, M.E. et al. **Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).** Revista Brasileira de Análises Clínicas, vol. 52, no 2, 2020. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200006>.

MIKULSKA, M. et al. **Third European Conference on Infections in Leukemia Group.** Pandemic, Clinical Infectious Diseases, Volume 74, Issue 5, 1 March 2022, Pages 802–811.

MÍMICA, LMJ. et al. **Diagnóstico de infecção por Candida: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade.** J Bras Patol Med Lab, v. 45, n. 1, p. 17-23, 2009.

MURRAY, P.R. et al. **Should yeasts in respiratory secretions be identified?.** Mayo Clin Proc, v. 52, p. 42-45, 1977.

NASIR, N. et al. **Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: a case-control-study.** Journal of Medical Virology, 2021;93(7): 4564-4569.

NAZARI, T. et al. **COVID-19-associated fungal infections in Iran: A systematic review.** PLoS ONE 17(7): e0271333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271333>

Neupatimagem-UNICAMP. <https://anatpat.unicamp.br/nptcripto1d.html>. Acessado 9 de agosto de 2023.

NEUFELD, P.M. **A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, vol. 52, no 2, 2020. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200019>.

NEVES, R.P. et al. **Rhodotorula Spp.** Pocket Guide to Mycological Diagnosis, organizado por Rossana De Aguiar Cordeiro, 1o ed, CRC Press, 2019, p. 63–68. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1201/b22205-7>.

NORI, P. et al. **Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge.** Infection Control and Hospital Epidemiology, v. 42, n. 1, p. 84–88, jan. 2021.

OCHANI, R. et al. **COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management.** Infez Med. 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.

ODDS, F.C. **Candida infections: an overview.** Crit Rev Microbiol, v. 32, p. 123-129, 1987.

OLIVEIRA, A. et al. **Doenças causadas por fungos**. In: CARDOSO, A. M. et al. **Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas [online]**. Chapecó: Editora UFFS, 2021, pp. 321-336. ISBN: 978-65-86545-47-0

ORNELL, S. et al. **Fungal Infection Following Total Elbow Arthroplasty**. Case Reports in Orthopedics, vol. 2019, setembro de 2019, p. 1–5. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1155/2019/7927914>.

PAPPAS, P.G. et al. **A prospective observation study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients**. Clin Infect Dis, v. 37, p. 634-643, 2003.

PENDLETON, K. M. et al. **Respiratory Tract Colonization by Candida species Portends Worse Outcomes in Immunocompromised Patients**. Clinical pulmonary medicine, v. 25, n. 6, p. 197, nov. 2018.

PLOWMAN, R. et al. **The socio-economic burden of hospital-acquired infection**. London, Public Health Laboratory Service and the London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1999.

RAFAT, Z. et al. **Fungal and bacterial co-infections of the respiratory tract among patients with COVID-19 hospitalized in intensive care units**. Gene Reports, v. 27, p. 101588, jun. 2022.

RIBEIRO, P.M. et al. **Isolamento de Candida spp. com utilização de meio de cultura cromogênico CHROMagar Candida**. Brazilian Dental Science, vol. 12, no 4, agosto de 2010. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.14295/bds.2009.v12i4.641>.

ROCHA, WRV. et al. **Gênero Candida - Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência.** Research, Society and Development, vol. 10, no 4, abril de 2021, p. e43910414283–e43910414283. rsdjournal.org, <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14283>.

ROLLING, T. et al. **Minority report: The intestinal mycobiota in systemic infections.** Curr. Opin. Microbiol. 2020, 56, 1–6.

RORIG, K.C. et al. **Produção de fatores de virulência in vitro por espécies patogênicas do gênero Candida.** Rev Soc. Bras. Med. Trop. 2009;42(2):225–7.

ROSADO, V. et al. **Fatores de risco e medidas preventivas das infecções associadas a cateteres venosos centrais.** Jornal de Pediatria, v. 87, n. 6, p. 469–477, nov. 2011.

ROUTSI, C. et al. **Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era.** Antibiotics 2022, 11, 771. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060771>.

SALEHI, M. et al. **Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern.** Mycoses, v. 63, n. 8, p. 771–778, ago. 2020.

SEAGLE, F. et al. **The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.** *Clinical Infectious Diseases*, Volume 74, Issue 5, 1 March 2022, Pages 802–811, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab562>

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

SINGHAL, T. **Uma revisão da doença de coronavírus-2019 (COVID-19).** Revista indiana de pediatria, vol. 87,4 (2020): 281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6.

SONG, G. et al. **Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China.** Mycopathologia. 2020 Aug;185(4):599-606. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737747; PMCID: PMC7394275.

SPILIOPOULOU, et al. **Invasive Candida kefyr infection presenting as pyelonephritis in an ICU hospitalized COVID-19 patient: Case report and review of the literature.** Journal De Mycologie Medicale, 32(2).

TAKASHI, S. **Trichosporon.** The Yeasts, Elsevier, 2011, p. 2015–61. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52149-1.00161-0>.

SONG, G. et al. **Fungal Co-Infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China.** Mycopathologia, vol. 185, no 4, agosto de 2020, p. 599–606. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>.

SWAMINATHAN, N. et al. **Candida Glabrata Empyema Thoracis—A Post-COVID-19 Complication.** Journal of Fungi, vol. 8, no 9, agosto de 2022, p. 923. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/jof8090923>.

THOMSEN, K. et al. **Extensive microbiological respiratory tract specimen characterization in critically ill COVID-19 patients.** APMIS, v. 129, n. 7, p. 431–437, jul. 2021.

VIDIGAL, P. G. et al. **Leveduras nos tratos urinário e respiratório: infecção fúngica ou não?**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 45, n. 1, p. 55–64, fev. 2009.

VILLANUEVA-LOZANO, H. et al. **Outbreak of Candida Auris Infection in a COVID-19 Hospital in Mexico**. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 27, no 5, maio de 2021, p. 813–16. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.030>.

WHITEWAY, M. et al. **Candida morphogenesis and host-pathogen interactions**. *Curr Opin Microbiol*, v. 7, p. 350-357, 2004.

YANG, J. **Coinfecções fúngicas em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

ZHU, X. et al. **Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases**. *Virus Research*, v. 285, ago. 2020.