

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
CAMPUS A.C. SIMÕES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – ICF
CURSO DE FARMÁCIA

SAMARA BARAHONA FERREIRA

COINFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES CRÍTICOS DE COVID-19:
UM DESAFIO OCULTO

MACEIÓ – AL

2024

SAMARA BARAHONA FERREIRA

**COINFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES CRÍTICOS DE COVID-19: UM
DESAFIO OCULTO**

Trabalho de Conclusão de Curso em formato de artigo científico apresentado no curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharelado em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Mendonça de
Aquino

MACEIÓ-AL

2024



COINFEÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES CRÍTICOS DE COVID-19: UM DESAFIO OCULTO

FUNGAL COINFECTIONS IN CRITICAL COVID-19 PATIENTS: A HIDDEN CHALLENGE

COINFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES CRÍTICOS DE COVID-19: UN DESAFIO OCULTO

Samara Barahona Ferreira¹
Nathalia Monteiro Lins Freire²
Thiago Mendonça de Aquino³

DOI: 10.54751/revistafoco.v17n4-151

Received: March 29th, 2024

Accepted: April 22th, 2024



RESUMO

O presente estudo aborda a prevalência e os mecanismos das coinfeções fúngicas em pacientes diagnosticados com COVID-19. Causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), emergiu em Wuhan, China, em dezembro de 2019, evoluindo rapidamente para uma pandemia global. Indivíduos com comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes e doenças pulmonares, são mais suscetíveis a infecções graves. Nesse contexto, torna-se crucial que profissionais de saúde estejam atentos às coinfeções. O vírus da COVID-19 compromete a imunidade celular, aumentando a suscetibilidade a infecções oportunistas, especialmente em pacientes hospitalizados em UTIs, submetidos a antibióticos de amplo espectro, corticosteroides e ventilação mecânica. Esta revisão tem como objetivo examinar a literatura sobre coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19, destacando fatores específicos de cada infecção oportunista e sua incidência. Embora o diagnóstico de coinfeções possa ser desafiador, sua identificação é fundamental para orientar intervenções clínicas adequadas. O reconhecimento dos fatores de risco associados à disseminação de coinfeções pode informar estratégias clínicas eficazes e reduzir os potenciais riscos para os pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; coinfeções; fungos; fatores de risco.

¹ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Av. Lourival Melo Mota, s/n, Cidade Universitária, Maceió - AL, CEP: 57072-900. E-mail: samara.ferreira@icf.ufal.br

² Graduanda em Farmácia. Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Av. Lourival Melo Mota, s/n, Cidade Universitária, Maceió - AL, CEP: 57072-900. E-mail: nathalia.freire@icf.ufal.br

³ Doutor em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Av. Lourival Melo Mota, s/n, Cidade Universitária, Maceió - AL, CEP: 57072-900. E-mail: thiago.aquino@iqb.ufal.br

ABSTRACT

The present study addresses the prevalence and mechanisms of fungal coinfections in patients diagnosed with COVID-19. Caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), it emerged in Wuhan, China, in December 2019, rapidly evolving into a global pandemic. Individuals with comorbidities such as cardiovascular diseases, diabetes, and pulmonary diseases are more susceptible to severe infections. In this context, it becomes crucial for healthcare professionals to be vigilant about coinfections. The COVID-19 virus compromises cellular immunity, increasing susceptibility to opportunistic infections, especially in patients hospitalized in ICUs, subjected to broad-spectrum antibiotics, corticosteroids, and mechanical ventilation. This review aims to examine the literature on fungal coinfections in patients with COVID-19, highlighting specific factors of each opportunistic infection and its incidence. Although the diagnosis of coinfections may be challenging, their identification is fundamental to guide appropriate clinical interventions. Recognizing the risk factors associated with the spread of coinfections can inform effective clinical strategies and reduce potential risks for patients.

Keywords: COVID-19; coinfections; fungi; risk factors.

RESUMEN

El presente estudio aborda la prevalencia y los mecanismos de las coinfecciones fúngicas en pacientes diagnosticados con COVID-19. Causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), surgió en Wuhan, China, en diciembre de 2019, evolucionando rápidamente hacia una pandemia global. Individuos con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades pulmonares son más susceptibles a infecciones graves. En este contexto, resulta crucial que los profesionales de la salud estén atentos a las coinfecciones. El virus de la COVID-19 compromete la inmunidad celular, aumentando la susceptibilidad a infecciones oportunistas, especialmente en pacientes hospitalizados en UCI, sometidos a antibióticos de amplio espectro, corticosteroides y ventilación mecánica. Esta revisión tiene como objetivo examinar la literatura sobre coinfecciones fúngicas en pacientes con COVID-19, destacando factores específicos de cada infección oportunista y su incidencia. Aunque el diagnóstico de coinfecciones puede ser desafiante, su identificación es fundamental para orientar intervenciones clínicas adecuadas. El reconocimiento de los factores de riesgo asociados con la diseminación de coinfecciones puede informar estrategias clínicas efectivas y reducir los potenciales riesgos para los pacientes.

Palabras clave: COVID-19; coinfecciones; hongos; factores de riesgo.

1. Introdução

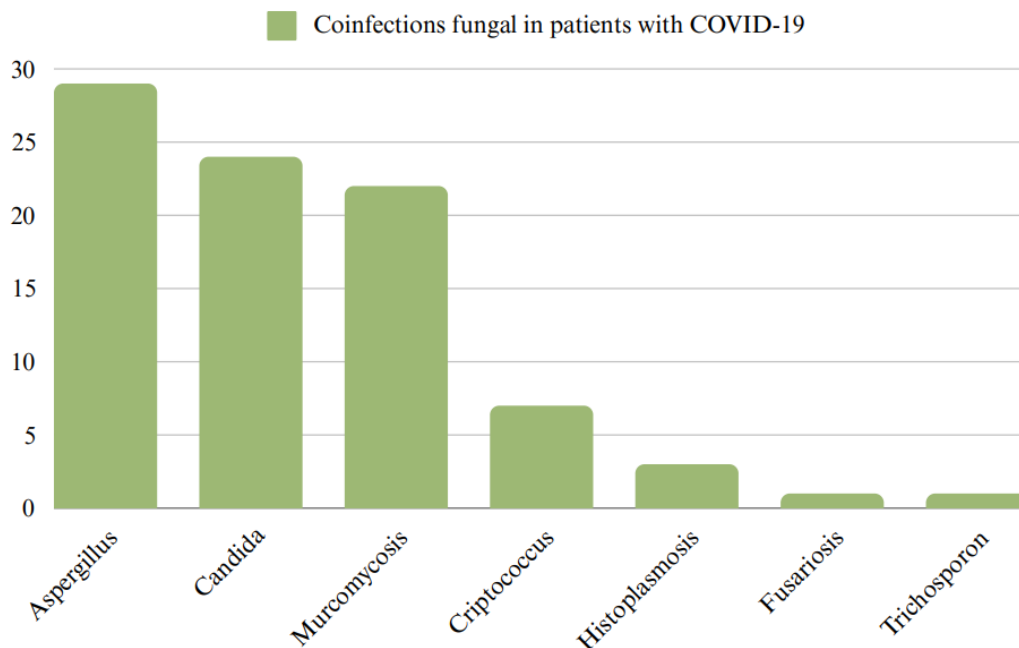
A doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) surgiu em Wuhan, China, em dezembro de 2019 e rapidamente se disseminou tornando-se uma pandemia. A enfermidade é ocasionada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), do qual o contato próximo e gotículas respiratórias são a principal via de transmissão da COVID-19 (Zhou, 2020). Os pacientes que

apresentam maior risco de infecção grave são aqueles que possuem alguma comorbidade ou coinfeções, como é o caso de doenças cardiovasculares, diabetes, doenças renais crônicas, hipertensão e doenças pulmonares (Shams, 2022). Portanto, devido à alta prevalência e rápida transmissão da COVID-19, faz-se necessário, também, que os profissionais de saúde tenham um olhar crítico em relação às coinfeções, visto que essa questão pode não ser imediatamente evidente, mas é significativa e merece atenção (Garcia-Vidal, 2021).

As coinfeções fúngicas associadas a COVID-19 mais constantemente relatadas foram a *aspergilose*, *candidíase* e *mucormicose*, enquanto outras infecções, como criptococose, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, *micosites*, *Trichosporon asahii*, *fusariose* e *histoplasmo* também foram divulgadas (Amin, 2021). É evidente que esse vírus enfraquece a imunidade celular tornando o ambiente mais suscetível a infecções oportunistas. Ademais, longas permanências em hospitais, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), uso de antibióticos de amplo espectro e corticosteróides, bem como ventilação mecânica podem contribuir para a disseminação de micoses oportunistas.

Esta revisão tem como objetivo analisar a literatura a respeito da ocorrência e mecanismos de coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19. A análise de fatores específicos de cada infecção oportunista será abordada subsequentemente, bem como a sua incidência. A atenção ao diagnóstico claro e preciso sobre as coinfeções, pode-se, por vez, serem não explícitas, entretanto a identificação deve ser cometida. A percepção dos fatores de risco que contribuem para a difusão de coinfeções pode conduzir a melhores decisões clínicas e reduzir possíveis riscos. No gráfico 1 é possível visualizar os fungos responsáveis pelas coinfeções em pacientes com COVID-19 nos 45 artigos pesquisados.

Gráfico 1: Incidência de coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19 nos artigos coletados.



Fonte: Autor, 2024.

2. Desenvolvimento

2.1 Aspergilose

A incidência de *Aspergillose* pulmonar associada à COVID-19 (CAPA) foi expressamente observada em diversos países. Infecções secundárias é comum em pacientes hospitalizados, principalmente quando internado em UTI, há um grau de prevalência elevado de infecções oportunistas nesse contexto. Visto que, imunossuprimidos apresentam ascensão a doenças infectocontagiosas, pois seu sistema imune está por vezes lesado.

A co-patogênese de infecções virais e fúngicas inclui a ruptura da barreira tecidual pulmonar, inflamação e lesão do epitélio respiratório (Feys, 2022). A patogênese CAPA gera um ambiente propício à invasão fúngica no tecido pulmonar, logo a tempestade de citocinas pertinente a infecção viral pelo SARS-CoV-2 é conveniente ao *Aspergillus*.

Em um estudo observacional multinacional realizado pela Confederação Europeia de Micologia Médica, Prattes, J et al., 2021 (Prattes, 2022). A

combinação de tocilizumabe e dexametasona, ventilação invasiva e idade avançada tem sido evidenciada como fatores de risco para o desenvolvimento de CAPA. O tratamento anti-interleucina-6 parece aumentar o risco de infecções secundárias em pacientes com COVID-19, especialmente por meio da inibição da proliferação Th17. Em síntese, a lesão do epitélio respiratório e a implicação imunológica do próprio SARS-CoV-2, em conjunto com o uso de imunomoduladores, propicia um ambiente perfeito para o surgimento de infecções oportunistas, em particular a CAPA.

No contexto específico da UTI, diversos outros elementos além da administração de glicocorticosteróides contribuem para a suscetibilidade a infecções fúngicas: nutrição parenteral total, uso de antibióticos, presença de cateteres intravasculares, ocorrência de lesão renal aguda, necessidade de terapia renal substitutiva, presença de doenças cardíacas, utilização de ventilação mecânica, histórico de choque séptico, uso de outras medicações imunossupressoras e presença de comorbidades subjacentes, como DPOC e diabetes (Poissy, 2020).

Assim, entende-se a importância de conhecer os fatores de risco associados a essa coinfeção para que sejam realizados os exames de diagnóstico específicos, entretanto, existem impasses pertinentes na obtenção das amostras respiratórias. À vista disso, há a complexidade do diagnóstico claro da infecção, o que complica a terapêutica do paciente, impedindo o tratamento ideal para o utente.

2.2 Mucormicose

A mucormicose é uma infecção fúngica rara e potencialmente fatal causada por fungos da ordem Mucorales, sendo mais comum em pacientes imunocomprometidos predispostos. A espécie mais frequentemente isolada é o *Rhizopus oryzae*. Comumente, a infecção inicia-se no nariz e nos seios paranasais, podendo se disseminar para estruturas adjacentes, como a órbita (mucormicose rino-orbital) e, progressivamente, envolver o cérebro (mucormicose rino-orbital-cerebral) (Patel, 2021).

O número de casos de mucormicose associada à covid-19 (MAC) aumentou consideravelmente no início de 2021 durante a segunda onda da pandemia, essa alta incidência tem sido relacionada alterações no metabolismo durante a infecção pelo SARS-CoV-2, doenças crônicas como diabetes mellitus mal controlada ou não diagnosticada e corticoterapia (Patel, 2021).

Globalmente, o maior número de casos foi relatado na Índia, com aumentos tão significativos em comparação com as taxas pré-COVID-19 que levaram o Governo Central da Índia a declarar uma epidemia de mucormicose em 10 de maio de 2021. A prevalência de mucormicose associada à COVID-19 na Índia é de aproximadamente 0,14 casos por 1.000 habitantes, o que é cerca de 80 vezes a prevalência da mucormicose nos países desenvolvidos (Amin, 2021; Patel, 2021).

Os corticoides são medicamentos amplamente utilizados devido a seus excelentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, sendo assim, durante a pandemia da COVID-19 foi largamente utilizado. Entretanto, o uso prologado de glicocorticoides pode provocar uma disponibilidade a propensão a infecções oportunistas, como a MAC. Essa predisposição pode ser explicada em consequência da hiperglicemia, principalmente devido ao aumento da gliconeogênese hepática e ao antagonismo periférico à ação da insulina, resultando em redução da captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo (Negm, 2023).

As complicações do diabetes mellitus descontrolado pode explicar o aumento da prevalência de coinfeções fúngicas em países de baixa e média renda, visto que a hiperglicemia atua como um imunossupressor (Amin, 2021). Ademais, a hipoxemia dos pacientes, a hiperglicemia induzida por esteroides e/ou devido ao diabetes mal controlado, a imunossupressão causada por tratamentos esteroides e/ou pelo vírus, a acidose metabólica e os níveis elevados de ferro decorrente do aumento dos níveis de ferritina são fatores favoráveis para o desenvolvimento de fungos oportunistas (Singh, 2021).

O ferro é um micronutriente essencial, necessário para os processos metabólicos dos fungos, bem como para o crescimento e desenvolvimento celular. A ferritina é uma proteína de fase aguda relacionada a desregulação

imunológica, níveis elevados de ferritina acarreta efeito imunossupressor e pró-inflamatórios que corroboram para a tempestade de citocinas. Dessa forma, níveis excessivos de ferro livre podem levar a susceptibilidade da MAC (Amin, 2021).

As circunstâncias elucidadas a respeito dos fatores de risco devem ser amplamente difundidas entre os profissionais de saúde para que porventura o paciente que apresente esses sinais possa ter um diagnóstico precoce, visto que a MAC tem uma taxa de mortalidade alta. Em conjunto, a administração de medicamentos deve ser cautelosa, pois como abordado, o uso indiscriminado e elevado de corticoides predispõe e acentua ainda mais a infecção oportunista (Singh, 2021).

2.3 Candidíase

A candidíase é uma infecção fúngica provocada pela levedura *Candida*. Este fungo habita normalmente a pele e as mucosas, como a orofaringe, o revestimento do intestino e o trato urinário. As espécies de *Candida* são geralmente consideradas comensais, ou seja, não causam problemas; no entanto, em determinadas condições, podem tornar-se invasoras e provocar candidíase (Amin, 2021).

Em um estudo prospectivo realizado por Negm, et al., 2023 em um grande hospital universitário em um país de renda média a candidíase associada à COVID-19 (CAC), representou (73,5%) dos casos de infecção fúngica e a maioria dos isolados eram *Candida Albicans* (70,5%). Pacientes gravemente enfermos com COVID-19 apresentam uma alta vulnerabilidade a infecções oportunistas devido a muitos fatores intrínsecos e extrínsecos. Durante a primeira onda da pandemia, a CAC foi menos estudada entre os pacientes. Entretanto, houve um aumento significativo na incidência de candidemia em pacientes internados na UTI, sendo as infecções pelo fungo *Candida* uma preocupação proeminente em relação aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Routsis, 2022).

A patogênese precisa da CAC ainda não foi completamente esclarecida,

mas diversos fatores têm sido sugeridos para explicar essa predisposição. A doença causada pelo coronavírus pode resultar em linfopenia e, consequentemente, comprometer a defesa imunológica contra agentes fúngicos. A administração de antibióticos de amplo espectro, corticosteroides e inibidores de TNF- α , são fatores predisponentes à CAC (Ahmed, 2022). Outro fator que pode prever o desenvolvimento de CAC é a internação em UTI, frequentemente acompanhada por procedimentos como ventilação mecânica e cateterismo venoso central, aumentando assim o risco de infecções nosocomiais por *Candida*.

Ademais, a COVID-19 grave está correlacionada com o aumento do lactato sanguíneo e acidose, o que possibilita que a *Candida* reestruture sua parede celular para ocultar β -glucanos e evitar o reconhecimento pelo sistema imunológico do hospedeiro. Um destacado fator de virulência da *Candida* é a capacidade de formar biofilmes auxiliando na fuga da fagocitose (Carpenè, 2022).

2.4 Criptococose

Cryptococcus é um gênero de leveduras encapsuladas que pertencem ao filo *Basidiomycota phylum*, sendo amplamente distribuído por todo o mundo (Voelz, 2010; Chang, 2015). Essa infecção é comumente encontrada em excrementos no solo ou provenientes de pássaros. É bem descrito na literatura que há uma susceptibilidade maior de infecção pela criptococose naqueles pacientes que tenham HIV com CD4+ linfocitopenia e com contagem celular menor do que 200 células/ μ L; pacientes que tenham realizado transplante de células-tronco ou de órgão sólido (Setianingrum, 2019).

Em razão da complexidade do diagnóstico e da identificação das espécies da *Cryptococcus*, seu diagnóstico é baseado na combinação de um diagnóstico clínico e laboratorial. Seu tratamento é realizado com base nas diretrizes do diagnóstico, prevenção e o manejo determinado pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2024), para pacientes infectados pelo HIV, sejam eles crianças, adolescentes ou adultos.

Um estudo realizado por Nair, et al 2022 encontrou vários nódulos pulmonares de 0.5 a 4 cm em uma tomografia computadorizada do tórax (TC) em pacientes infectados pela SARS-COV-2 e imunocomprometidos. Um derrame pleural ou uma linfadenopatia pode ter sido encontrada nesses pacientes e foi concluído que a apresentação clínica da meningoencefalite e os achados da TC supracitados podem ser a primeira indicação da co-infecção pela criptococose.

É válido destacar que quase 95% das infecções pelo fungo são causadas pelas leveduras patogênicas *Cryptococcus neoformans*, enquanto as infecções remanescentes são causadas por duas espécies o *C. neoformans* ou *C. gatti* (Maziarz, 2016). Desse modo, quatro casos de co-infecção foram identificados na literatura e observando-os é possível apontar que todos os pacientes adquiriram a *C. neoformans* logo após ter testado positivo para COVID-19, todos tinham acima de 60 anos e imunidade comprometida (Chiappe, 2020). Foi comum para todos a terapia com corticosteroides e o uso da ventilação mecânica durante o tratamento.

Um estudo de caso conduzido por Cafardi et al., 2021 reportou a infecção pulmonar causada pela *C. neoformans*, após o diagnóstico da COVID-19. Esse caso levanta a hipótese de haver uma ativação da infecção pelos fungos nesses pacientes devido aos efeitos do SARS-CoV-2 e do uso de corticoides. Existe a possibilidade de os infectados terem adquirido a infecção no hospital em razão de seu tempo de permanência, suas comorbidades e o uso de esteroides. O esquema terapêutico utilizado para tratar todos esses pacientes se deu através da administração de fluconazol e anfotericina B com flucitosina, seguindo a recomendação do Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC), USA, 2021. No entanto, dos quatro pacientes avaliados nesse estudo de caso três vieram a óbito.

Em uma perspectiva atual, o uso de imunossupressores para tratar COVID-19 deve ser administrado com cautela e mantendo a observação para prováveis infecções oportunistas, principalmente a *C. neoformans*, que pode causar sepse e morte. A terapia recomendada não vem se mostrando eficaz, uma vez que a maioria dos pacientes não sobreviveram (Khatib, 2020).

Alguns estudos revelam que essa espécie oportunista ao causar coinfeções em pacientes com COVID-19, aumenta o risco de mortalidade em uma média de 30 dias após o diagnóstico, sendo crucial identificá-la no início da infecção para aumentar as chances de sucesso no tratamento (Bhatt, 2021).

Em um estudo de caso recentemente publicado por Passarelli, et al., 2020, o paciente já possuía um transplante de rim e uma cirrose hepática. Quando recebeu o diagnóstico da COVID-19 desenvolveu uma coinfeção por criptococose e veio à óbito. As pesquisas posteriores à sua morte apontaram que houve uma depleção das CD4+ T-cell em decorrência da COVID-19, podendo ser a razão pelo desenvolvimento da coinfeção por esse fungo. Apesar de haver estudos relatando a infecção com criptococose em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e com histórico clínico semelhante, transplante de órgãos sólidos ou cirrose, não se pode afirmar que há relação direta entre as comorbidades e a infecção.

Em um trabalho publicado por Siddiqui, et al., 2006, foi demonstrado que há uma associação entre elevados níveis de IL-6 e a resistência da infecção criptocócica. A partir dessa contribuição, os pacientes foram avaliados e essa hipótese ainda vem sendo levada em consideração. Assim, um outro estudo de caso realizado por Ghanem, et al., 2021, apresentou um paciente com COVID-19 que foi tratado com dexametasona e desenvolveu uma meningite criptocócica severa. O autor, então, sugeriu que o impacto dos esteroides nas funções das células T devem ser mais avaliadas futuramente, assim como a depleção de células T pode ser um fator determinante para o desenvolvimento da meningite criptocócica.

2.5 Pneumocystis

A infecção por *Pneumocystis jiroveci* está associada com a síndrome da imunodeficiência adquirida, transplantes de órgãos sólidos e pacientes que fazem tratamento com imunossupressores, quimioterapia ou uso de esteroides. O risco de adquirir a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PJP) aumenta consideravelmente com a linfocitopenia CD4+ com contagem celular acima de

200 células/ μ L (Xu, 2020; Agrawal, 2020).

O diagnóstico da coinfeção pela PJP em pacientes com COVID-19 é complexo, uma vez que as características radiológicas do SARS-CoV-2 e da PJP dificulta o diagnóstico por imagem. Dois relatos de caso reportados por Coleman et al., 2020 e Bhat et al., 2020, houve infecções simultâneas de SARS-CoV-2 e *Pneumocystis jiroveci*. Em outro relato de caso realizado por Mang et al., 2020, um paciente que foi internado para tratar COVID-19 com complicações, considerado HIV positivo, mais tarde recebeu diagnóstico positivo para o fungo. No entanto, HIV é um fator de risco para pneumocistose, não sendo possível afirmar que a infecção secundária foi decorrente do tratamento da COVID-19.

Em outro caso relatado por Jeican et al., 2021, um homem de 52 anos com doença cardíaca isquêmica, hipertensão, esteatose hepática, doença hepática alcoólica crônica morreu em menos de 24 horas depois de ser sido admitido no hospital. A autópsia revelou que havia infecção simultânea por COVID-19 e *Pneumocystis jiroveci*. É válido destacar que também foi reportado pneumonia causada pela *P. jiroveci* em pacientes que estavam tratando a COVID-19 e precisaram ser hospitalizados novamente (Gerber, 2021). Estudos conduzidos por Alanio et al., 2020, analisaram 108 amostras de pacientes com COVID-19 que são HIV-negativo. Dentre essas amostras 9,3% foram positivas para *P. jiroveci*.

2.6 Histoplasmose

A infecção Histoplasmose é causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum* e trata-se de uma infecção endêmica na América Latina e Estados Unidos (Bertolini, 2020). É comum encontrar esses fungos em solos que contenham altas quantidades de excremento de pássaros e morcegos. Para adquirir a infecção, o indivíduo precisa inalar os microconídios fúngicos após alguma alteração no solo contaminado (Wheat, 2016). Os casos de coinfeção em pacientes com COVID-19 foram reportados nos indivíduos imunocomprometidos e esses apresentam maior complexidade nos sintomas como insuficiência respiratória (Perez, 2022).

No intuito de diminuir os riscos de morte por essa infecção nos pacientes com COVID-19, o diagnóstico deve ser realizado de maneira correta. O tratamento medicamentoso administrado é a combinação da Anfotericina B e Itraconazol, como recomenda a Sociedade de Doenças Infecciosas da América. Os pacientes que se trataram de acordo com essa recomendação tiveram bons resultados e sobreviveram à coinfeção (De Macedo, 2021).

Pacientes graves acometidos pela COVID-19 e que receberam como tratamento altas dosagens de esteroides e imunossupressores, se encaixavam em um grupo de alto risco para adquirir a Histoplasmose (Khanna, 2022). Além disso, a infecção causada pela espécie fúngica supracitada é conhecida por causar Histoplasmose disseminada aguda mesmo que o indivíduo nunca tenha se contaminado antes e comumente se desenvolve após a infecção pela COVID-19 (De Macedo, 2021).

A coinfeção ocorre com mais frequência em pacientes imunossuprimidos, dos quais apresentam as formas graves da infecção. Àqueles que possuíam histórico de doença pulmonar preliminares têm mais propensão a desenvolver a Histoplasmose pulmonar crônica. Em contrapartida, os pacientes saudáveis que inalaram grandes quantidades de inóculos fúngicos apresentam as formas agudas e subagudas da infecção (Azar, 2017). Tais formas clínicas podem ser confundidas equivocadamente como pneumonia bacteriana ou tuberculose.

2.7 Trichosporon

A *Trichosporon asahii* causa uma infecção oportunista que ocorre comumente em indivíduos imunocomprometidos, em especial acompanhados em doenças hematológicas maligna. Alguns fatores de risco estão relacionados a tricosporonose invasiva, como uso de antibióticos, HIV, uso de esteroides, permanência na UTI, uso de catéter venoso central ou equipamentos invasivos (Li, 2020). Um dos tratamentos utilizados para pacientes infectados com a COVID-19 era com imunossupressores, sendo uma porta de entrada para o surgimento de coinfeções oportunistas como a *Trichosporon asahii* (Sterne,

2020; Chen, 2020).

É de extrema importância que essa coinfeção seja identificada o quanto antes para que o tratamento se inicie imediatamente e seja eficaz. Uma das terapias medicamentosas utilizadas é a administração de Voriconazol (Li, 2020). Assim, Gawahir et al., 2021 descreveu um estudo de caso de coinfeção por *Trichosporon asahii* em um paciente com COVID-19 crítico.

No estudo de caso supracitado, é descrito um paciente de 58 anos do sexo masculino com diabetes controlada, deu entrada na emergência com sintomas de febre, tosse e com falta de ar que perduravam por três dias. O raio-X do tórax demonstrou que haviam infiltrados bilaterais e o diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por PRC. O paciente precisou ser admitido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e foi intubado em seguida. Seu tratamento foi realizado através da administração de esteroides como um inibidor IL-6, Tocilizumabe, antibióticos de amplo espectro como piperaciclina-tazobactam e Favipiravir.

Após 11 dias de internação, o paciente apresentou febre alta e foi diagnosticado com a *T. asahii*. Então, o catéter foi removido e foi administrado o Voriconazol durante duas semanas e teve uma resposta clínica satisfatória e, conseqüentemente, cultura negativa. Por fim, o paciente foi extubado e recebeu alta sem maiores complicações.

3. Conclusão

Em suma, a revisão da literatura revelou que as coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19 representam um desafio significativo para os profissionais de saúde. A patogênese dessas coinfeções é multifacetada, envolvendo fatores como imunossupressão causada pelo próprio vírus e pelo tratamento, ruptura da barreira tecidual, inflamação e lesão do epitélio respiratório. A administração de corticosteroides e outros imunomoduladores, juntamente com a permanência prolongada em UTIs e o uso de antibióticos de amplo espectro, aumenta o risco de desenvolver coinfeções fúngicas. Além disso, pacientes com comorbidades subjacentes, como diabetes e doenças

cardíacas, parecem apresentar maior suscetibilidade.

A identificação precoce das coinfeções fúngicas é crucial para o manejo clínico adequado e a redução da morbimortalidade. Estratégias de prevenção, como o uso racional de corticosteroides e a minimização da exposição a fatores de risco conhecidos, devem ser implementadas para reduzir a incidência dessas coinfeções. Em resumo, a compreensão dos mecanismos e fatores de risco associados às coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19 é fundamental para melhorar o diagnóstico e o tratamento dessas condições. Mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente a interação entre o SARS-CoV-2 e os fungos oportunistas, a fim de desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção e manejo clínico dessas coinfeções.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, R. et al. **Pulmonary mucormycosis: risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation.** *Radiographics*. 40:656---66, 2020.
- AHMED, N. et al. **Candidíase associada à COVID-19: possível mecanismo patogênico, fatores predisponentes e estratégias de prevenção.** *Curr Microbiol*. 2022;79(5):127.
- ALANIO, A. et al. **The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19.** *J. Infect*. 2020, 82, 84–123.
- AMIN, A. et al. **Causas raízes de coinfeções fúngicas em pacientes infectados por COVID-19.** *Relatórios de doenças infecciosas*. 2021; 13(4):1018-1035.
- AZAR, M.M.; HAGE, C.A. **Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis.** *Clin. Chest Med*. 2017, 38, 403–415.
- BERTOLINI, M. Et al. 2020. **COVID-19 associated with AIDS-related disseminated histoplasmosis: a case report.** *Int. J. STD AIDS*. 31, 1222–1224.
- BHATT, K. et al. **High Mortality Co-Infections of COVID-19 Patients: Mucormycosis and Other Fungal Infections.** *Discoveries* 2021, 9, e126.
- CAFARDI, J. et al. **Opportunistic Fungal Infection Associated With COVID-19.** *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jan 18;8(7):ofab016.
- CARPERNÈ, G. et al. **Concentração de lactato sanguíneo em COVID-19: uma revisão sistemática da literatura.** *Química Clínica e Medicina Laboratorial (CCLM)*. 2022;60(3):332–7.

CDC, **Treatment for C. neoformans Infection**, (2021). <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-neoformans/treatment.html>.

CHANG, C.; SORRELL, T.; CHEN, S. **Pulmonary cryptococcosis**. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36: 681–691.

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

CHIAPPE GONZALEZ, A.J. et al. 2020. **Hospital-acquired SARS-CoV-2 pneumonia in a person living with HIV**. *Int. J. STD AIDS*. 31, 1320–1322.

COLEMAN, H. et al. 2020. **COVID-19 and Pneumocystis jirovecii pneumonia: a diagnostic dilemma in HIV**. *AIDS Lond. Engl.* 34, 1258–1260.

DE MACEDO, P. M. et al. **Acute Pulmonary Histoplasmosis Following COVID-19: Novel Laboratorial Methods Aiding Diagnosis**. *J. Fungi* 2021, 7, 346.

FEYS, S. et al. **Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study**. *Lancet Respir Med*. 2022 Dec;10(12):1147-1159.

GARCIA-VIDAL, C. et al. **Incidência de coinfeções e superinfecções em pacientes hospitalizados com COVID-19: um estudo de coorte retrospectivo**. 2021;27(1):83–8.

GAWAHIR A. et al. **Trichosporon asahii fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature, IDCases**. Volume 25, 2021, e01244. ISSN 2214-2509.

GERBER, V. et al. **Detection of Pneumocystis Jirovecii in Patients with Severe COVID-19: Diagnostic and Therapeutic Challenges**. *J. Fungi* 2021, 7, 585.

GHANEM, H.; SIVASUBRAMANIAN, G. **Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in an immunocompetent patient after COVID-19 infection**. *Case Rep. Infect. Dis.* 2021, 2021, 5597473.

JEICAN, I. I. et al. 2021. **COVID-19 and Pneumocystis jirovecii Pulmonary Coinfection—The First Case Confirmed through Autopsy**. *Medicina (Mex.)* 57, 302.

KHANNA, M. et al. **Acute Localized Pulmonary Histoplasmosis -Another Bug out of COVID's Pandora Box!** *Lung India* 2022, 39, 91–92.

KHATIB, M. et al. **in a Patient with COVID-19: A Case Report**. *Clin. Case Rep.* 2020, 9, 853–855.

LI, H. et al. **Epidemiological study of trichosporon asahii infections over the past 23 years.** Epidemiol Infect 2020.

MANG, S. et al. 2020. **Pneumocystis jirovecii Pneumonia and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Coinfection in a Patient With Newly Diagnosed HIV-1 Infection.** Clin. Infect. Dis. 72, 1487–1489.

MAY, R. C. et al. **Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen.** Nat Rev Microbiol. 2015; 14:106–117.

MAZIARZ, E. K.; PERFECT, J. R., 2016. **Cryptococcosis.** Infect. Dis. Clin. North Am. 30,179–206.

MITCHELL, T. G. et al. **Environmental niches for Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii.** In: Heitman J, Kozel T, Kwon-Chung KJ, Perfect JR, Casadevall A, eds. **Cryptococcus: From Human Pathogen to Model Yeast.** Washington, DC: ASM Press, 2011: 237–260.

NAIR, A. V. et al. **Spectrum of opportunistic fungal lung co-infections in COVID-19: What the radiologist needs to know.** Radiología (English Edition). Volume 64, Issue 6, 2022. Pages 533-541.

NEGM, E. M. et al. **Perfil de infecção fúngica em pacientes gravemente enfermos com COVID-19: um estudo prospectivo em um grande hospital universitário em um país de renda média.** BMC Infect Dis 23, 246 (2023).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Cryptococcal disease - Guidelines for diagnosis, prevention and management.** Disponível em: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/>. Acesso em: 10 abr. 2024.

PASSARELLI, V. C. et al. **Ota-Arakaki, J.; Bellei, N. Detected SARS-CoV-2 in ascitic fluid followed by cryptococemia: A case report.** SN Compr. Clin. Med. 2020, 2414–2418.

PATEL, A. et al. **Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India.** Emerg Infect Dis. 2021 Sep;27(9):2349-2359.

PEREZ DEL NOGAL, G. et al. **Disseminated Histoplasmosis in an Immunocompetent Patient with COVID-19 Pneumonia.** BMJ Case Rep. CP 2022, 15, e247617.

POISSY, J. et al. **Fatores de risco para candidemia: um estudo prospectivo de caso-controle.** Crítico. Cuidado. 2020; 24 :1–11. doi: 10.1186/s13054-020-2766-1.

PRATTES, J. et al. **Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology.**

Medical Mycology, vol. 28, issue 4, pp. 580-587, April 2022.

ROUTSI, C. et al. **Epidemiologia da Candidemia e Resistência ao Fluconazol em uma UTI antes e durante a Era da Pandemia de COVID-19.** Antibióticos. 2022; 11(6):771.

SETIANINGRUM, F.; RAUTEMAA-RICHARDSON, R.; DENNING, D.W. **Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects.** Med Mycol. 2019;57(2):133–50.

SHAM S, M. et al. **Frequência de doenças subjacentes, sintomas e taxa de mortalidade de COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise.** Avaliações em Microbiologia Médica. 9000.

SIDDIQUI, A. A.; SHATTOCK, R. J.; HARRISON, T. S. (2006). **Role of capsule and interleukin-6 in long-term immune control of Cryptococcus neoformans infection by specifically activated human peripheral blood mononuclear cells.** Infect. Immun. 2006, 74, 5302–5310.

SINGH, A. K. Et al. **Mucormicose em COVID-19: Uma revisão sistemática de casos relatados em todo o mundo e na Índia.** Diabetes Metab. Sindr. 2021, 15, 102146.

SOMERS, E. C. et al. **Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19.** Clin Infect Dis 2020.

STERNE, J. A. C, et al. **Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis.** JAMA - J Am Med Assoc 2020.

VOELZ, K.; MAY, R. C. **Cryptococcal interactions with the host immune system.** Eukaryot Cell. 2010; 9: 835–846.

WHEAT, L. J. et al. **Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America,** Clin. Infect. Dis. 45 (2007) 807–825.

WHEAT, L. J. et al. **Histoplasmosis.** Infect. Dis. Clin. North Am. 2016, 30, 207–227.

XU, K. et al. **Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience.** Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 49:147---57.

ZHOU, F. et al. **Evolução clínica e fatores de risco para mortalidade de pacientes adultos internados com COVID-19 em Wuhan, China: um estudo de coorte retrospectivo.** A Lanceta. 2020;395(10229):1054–62.