

COINFECCÕES FÚNGICAS EM PACIENTES ADMITIDOS COM COVID-19 EM HOSPITAIS BRASILEIROS

José Lucas Silva Santos¹, Sebastião Rair Liberato de Sousa¹, Egberto Santos Carmo²

¹ Curso de Bacharelado em farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, Paraíba, Brasil.

² Professor do Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, Paraíba, Brasil.

Email para correspondência: sebastiao.rair@estudante.ufcg.edu.br

Resumo

O presente estudo teve como objetivo caracterizar o perfil das coinfeções fúngicas diagnosticadas em pacientes com COVID-19 em hospitais brasileiros. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *ScienceDirect*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Periódicos CAPES. Foram incluídos artigos publicados em português e em inglês, desde o início da pandemia até outubro de 2022. Das 99 publicações identificadas, 17 atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a análise final. Dentre os 196 casos de coinfeções, destacaram-se as causadas por *Candida* spp. (163), seguidos de aspergilose (11) e histoplasmose (11). Fatores de risco comuns entre os pacientes incluíram doenças pré-existentes, imunossupressão e uso de corticosteroides. Fluconazol, voriconazol, anfotericina B e micafungina foram os antifúngicos mais frequentemente citados para tratamento. As coinfeções contribuíram para piores desfechos clínicos e maior mortalidade, associadas a diagnósticos tardios, falta de protocolos terapêuticos padronizados e escassez de estudos clínicos robustos, ocasionando condutas divergentes entre profissionais e instituições.

Palavras-chave: *Coronavirus*, *Candida*, coinfeção.

Abstract

The present study aimed to characterize the profile of fungal coinfections diagnosed in patients with COVID-19 in Brazilian hospitals. To this end, an integrative literature review was conducted using the following databases: Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), and CAPES Journals. Articles published in Portuguese and English from the beginning of the pandemic through October 2022 were included. Of the 99 publications identified, 17 met the inclusion criteria and were included in the final analysis. Among the 196 cases of coinfection, those caused by *Candida* spp. (163) were the most prevalent, followed by aspergillosis (11) and histoplasmosis (11). Common risk factors among the patients included pre-existing diseases, immunosuppression, and corticosteroid use. Fluconazole, voriconazole, amphotericin B, and micafungin were the most frequently reported antifungal agents for treatment. Fungal coinfections contributed to poorer clinical outcomes and increased mortality, being associated with delayed diagnosis, lack of standardized therapeutic protocols, and a scarcity of robust clinical studies, leading to divergent management practices among healthcare professionals and institutions.

Keywords: *Coronavirus, Candida, coinfection.*

1 Introdução

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), que surgiu em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Até então, considerada apenas como um surto pneumônico, passou a ser considerada uma emergência de saúde pública. Em decorrência da alta capacidade de transmissão, ocasionou mais mortes do que epidemias causadas por vírus semelhantes, a exemplo do Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV). Em 26 de fevereiro de 2020, surge o primeiro caso registrado no Brasil, e em 2 de março, a doença atingiu o nível pandêmico, acometendo todo o mundo (Brasil, 2022; Ciotti *et al.*, 2020; Reis, Vannier, Franklin, 2022).

Diante desse cenário, a infecção apresentou-se de forma variada, muitas vezes assintomática, em outros apresentando sinais e sintomas leves, semelhantes a quadros gripais como febre, tosse, dispneia, dor de garganta, congestão nasal, diarreia, náuseas, vômitos, além de anosmia e ageusia, sendo esses dois últimos sintomas bem característicos ao longo da pandemia. Casos graves de pneumonia foram observados, muitos evoluindo para síndrome respiratória aguda grave, o que levou à necessidade de ventilação mecânica em diversos pacientes. Essas condições podem favorecer coinfeções por bactérias, fungos ou outros vírus, agravando ainda mais o quadro clínico do paciente. Dentre os fatores de risco para o surgimento dessas infecções, destaca-se o uso de corticoides para reduzir os processos inflamatórios ocasionados pela doença (Fernandes *et al.*, 2021; Iser *et al.*, 2020).

A vacinação em massa da população mundial contribuiu significativamente para a redução da gravidade da COVID-19, levando a uma diminuição dos casos graves e da mortalidade, o que foi fundamental para que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse o fim da emergência global de saúde pública relacionada à pandemia em 5 de maio de 2023 (WHO, 2023).

Embora o fim da pandemia tenha sido declarado, o SARS-CoV-2 continua em circulação. Considerando a elevada transmissibilidade do vírus, a gravidade clínica da COVID-19 e a suscetibilidade a infecções oportunistas (Bredon *et al.*, 2025; Hirahata *et al.*, 2025), torna-se fundamental compreender as complicações associadas à doença.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo identificar o perfil das principais infecções fúngicas em pacientes com COVID-19, internados em hospitais brasileiros, por meio de uma revisão integrativa da literatura.

2 Metodologia

Este estudo foi realizado por meio de uma revisão integrativa da literatura, visando identificar o perfil das infecções fúngicas em pacientes com COVID-19 internados em hospitais brasileiros.

Para isso, foram delineados os seguintes passos: 1) estabelecer a questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecer critérios de inclusão e exclusão; 3) busca na literatura; 4) avaliação e análise dos estudos; 5) interpretação dos resultados; 6) apresentação dos resultados (Coelho *et al.*, 2021). A busca das informações foi realizada durante os meses de setembro a outubro de 2022, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *ScienceDirect*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Foram utilizados descritores controlados e não controlados, em português e em inglês, combinados por meio do operador booleano AND. As seguintes estratégias de busca foram aplicadas: Em português: “COVID-19” AND “fungos”; “COVID-19” AND “infecção fúngica”; “COVID-19” AND “fungos” AND “hospital”; “COVID-19” AND “infecção fúngica” AND “Brasil”. Em inglês: “COVID-19” AND “fungi”; “COVID-19” AND “fungal infection”; “COVID-19” AND “fungi” AND “hospital”; “COVID-19” AND “fungal infection” AND “Brazil”.

Foram incluídos artigos de acesso aberto, publicados nos idiomas português e inglês, desde o início da pandemia de COVID-19 até outubro de 2022. Os critérios de inclusão contemplaram estudos originais, relatos de caso e série de casos, que abordassem infecções ou coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19, internados em instituições hospitalares brasileiras, apresentando dados clínicos, epidemiológicos, diagnósticos ou terapêuticos relevantes.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos realizados fora do Brasil, publicações que não envolviam pacientes hospitalizados, estudos que não abordavam especificamente infecções ou coinfeções fúngicas associadas à COVID-19, bem como editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso, teses, dissertações e artigos com informações metodológicas ou clínicas insuficientes.

A seleção dos estudos ocorreu em três etapas: inicialmente, realizou-se a triagem por meio da leitura dos títulos; em seguida, procedeu-se à leitura dos resumos, com exclusão dos estudos que não atendiam aos critérios estabelecidos; por fim, foi realizada a leitura completa dos textos elegíveis e a extração dos dados. Artigos duplicados foram identificados e excluídos previamente à análise final.

3 Resultados e Discussão

Para a realização deste estudo, inicialmente foram selecionadas 99 publicações, sendo 79 em língua inglesa e as demais em português. Após a análise, foi selecionado um total de

17 artigos para compor a amostra final para esta revisão integrativa da literatura. O quadro abaixo demonstra a quantidade de estudos encontrados por banco de dados.

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

Base de dados	Resultados gerados	Selecionados
PubMed	9	4
ScienceDirect	65	7
MEDLINE	5	3
SciELO	0	0
LILACS	0	0
Periódico Capes	20	3
BVS	0	0
TOTAL	99	17

Fonte: Dados da pesquisa, 2022

De acordo com os dados acima, é possível observar a escassez de estudos referentes à COVID-19 durante o período deste estudo, principalmente referentes a coinfeções fúngicas em pacientes internados em hospitais brasileiros. Tavares *et al.* (2021) apontam que durante aquele período, muitos profissionais de saúde relataram dificuldades em encontrar estudos científicos confiáveis e seguros, impactando diretamente no manejo clínico dos pacientes. Além dessas, existiram disparidades entre as publicações referentes ao tema, frente às quantidades de publicações não confiáveis e/ou incompletas e às que necessitaram de retratação no decorrer da pandemia, como também à dificuldade de interpretar e aplicar tais resultados.

No Brasil, a situação foi agravada pela suspensão das atividades presenciais nas universidades públicas e privadas a partir de março de 2020, o que impactou especialmente o funcionamento dos cursos de pós-graduação e, conseqüentemente, o desenvolvimento de estudos sobre o SARS-CoV-2, incluindo pesquisas de prevenção, diagnóstico, tratamento, ensaios clínicos e desenvolvimento de vacinas para o enfrentamento da doença (Warnavin; Móvel; Schussel, 2022).

Além disso, em março de 2020, os repasses de aproximadamente 11 mil bolsas de estudantes de pós-graduação da CAPES foram suspensos por meio da portaria nº 34/2020, agravando ainda mais o cenário para a pesquisa científica no país. No mesmo ano, outras instituições de pesquisa também tiveram seus repasses “congelados”, interferindo diretamente em estudos em andamento, bem como no surgimento de outros (Westin, 2020).

O Quadro 2 apresenta, de forma detalhada, as características clínicas de pacientes com COVID-19 coinfectados por fungos e internados em hospitais brasileiros entre 2020

e 2022, incluindo o tipo e o número de patógenos identificados, as condições clínicas associadas e as condutas terapêuticas adotadas.

Quadro 2- Características dos pacientes com COVID-19 coinfetados por diferentes espécies de fungos, frequência das espécies e tratamentos

Autor	Patógeno (n)/ infecção	Doença ou condição subjacente	Tratamento para Covid-19	Antifúngico utilizado
Nucci <i>et al.</i> , 2020	<i>Candida albicans</i> (5), <i>Candida famata</i> (1), <i>Candida glabrata</i> (<i>Nakaseomyces glabrata</i>) (1), <i>Candida tropicalis</i> (2) /Candidemia	Câncer (1/9), diabetes mellitus (3/9), insuficiência renal crônica (1/9), doença hepática (1/9), doença neurológica (2/9), doença cardíaca (6/9), ventilação mecânica (9/9), cateter venoso central (9/9) e hipotensão (8/9).	Não informado	Anidulafungina e fluconazol
Riche; Cassol; Pasqualotto, 2020	<i>Candida albicans</i> (8), <i>Candida glabrata</i> (<i>Nakaseomyces glabrata</i>) (2), <i>Candida tropicalis</i> (1) /Candidemia	Asma (2/11), diabetes mellitus (4/11), dislipidemia (1/11), doença arterial coronariana (1/11), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (1/11), hipertensão (7/11), hepatite C (1/11), insuficiência cardíaca (1/11), miocardiopatia (1/11), fibrilação arterial (1/11), doença renal crônica (1/11), depressão (1/11), obesidade (1/11), psoríase (1/11), esquizofrenia (1/11) e Vírus da Imunodeficiência Humana-HIV (1/11)	Azitromicina, cloroquina, dexametasona, hidroxicloroquina, hidrocortisona, ivermectina, metilprednisolona e prednisolona.	Anfotericina-B, anidulafungina, fluconazol e voriconazol
Voltarelli <i>et al.</i> , 2020	<i>Scopulariopsis</i> sp./ Scopulariose (1)	Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), infecção pulmonar, diarreia e quadro viral por Citomegalovírus	Não informado	Voriconazol, itraconazol e anfotericina B lipossomal
Almeida Junior <i>et al.</i> , 2021	<i>Candida auris</i> (<i>Candidozyma auris</i>) (8) /Candidemia, candidíase	Trombose venosa profunda nos membros inferiores (1/8), litíase biliar (1/8), acidente vascular cerebral (AVC) (1/8), demência (1/8), hipertensão (4/8), diabetes mellitus (5/8), insuficiência renal crônica (3/8), obesidade (2/8), hipotireoidismo (1/8), DPOC (1/8), insuficiência cardíaca (1/8) e doença arterial coronariana (1/8).	Corticosteroides e antibióticos	Anfotericina B, anidulafungina, voriconazol e fluconazol
Basso <i>et al.</i> , 2021	<i>Histoplasma capsulatum</i> /Histoplasmose (1)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e dependência química	Azitromicina e ceftriaxona	Itraconazol

	<i>Fusarium solani</i> (<i>Neocosmospora solani</i>) (1)/ Fusariose <i>Saprochaete</i> sp.(1)/ Pneumonia fúngica associada a ventilação mecânica (PAVM)			
Benelli <i>et al.</i> , 2022	<i>Trichosporon asahii</i> / triscosporonose (1)	Diabetes <i>mellitus</i> , hipertensão e obesidade	Ceftriaxona, dexametasona, heparina, meropeném, piperacilina, tazobactam e vancomicina.	Anfotericina B, isavuconzol e micafungina
Daneshnia <i>et al.</i> , 2022	<i>Candida parapsilosis</i> (60) /Candidemia	Não informado	Equinocandinas e fluconazol (Antes da confirmação do diagnóstico)	Anfotericina B lipossomal e equinocandinas. (Após confirmação de diagnóstico)
Ditzel; Pinto, 2022	<i>Fusarium</i> sp./ Fusariose (1)	Não informado	Antimicrobianos, pulsoterapia, reposição de imunoglobulina e voriconazol	Voriconazol
Erjefält <i>et al.</i> , 2022	<i>Candida parapsilosis</i> (8) / Infecção Pulmonar	Hipertensão arterial sistêmica (10/18), diabetes <i>mellitus</i> (7/18), cardiopatia (7/18), DPOC (4/18), obesidade (2/18), AVC (2/18), asma (9/18), câncer de mama (1/18) e doença renal crônica (1/18). <i>Obs.: Neste estudo, não há especificação dos 8 casos de comorbidades em pacientes com coinfeções fúngicas associadas à COVID-19. As informações fornecidas pelos autores referem-se apenas ao número total de casos de comorbidades (18).</i>	Não informado.	Não informado.
Neves <i>et al.</i> , 2022	<i>Mucor</i> sp./Murcomicosose (1)	Hipertensão	Prednisona	Anfotericina B, isavuconzol e micafungina
Vianello <i>et al.</i> , 2022	<i>Trichosporon asahii</i> / triscosporonose urinária (1)	Diabetes <i>mellitus</i> e hipertensão	Amicacina, azitromicina, ceftriaxona, dexametasona, linezolid, meropeném e vancomicina.	Anidulafungina

Nota: Algumas espécies de *Candida* tiveram reclassificação taxonômica de acordo com Kidd, Abdolrasouli e Hagen (2023).

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

De acordo com os resultados analisados e apresentados no quadro 2, pode-se perceber que, durante a pandemia no Brasil, diversos fungos causaram infecções em pacientes hospitalizados com COVID-19 (196 casos), como também evidenciam as complexidades, similaridades e divergências existentes entre os tipos de perfis clínicos e de tratamento farmacológico para cada paciente.

Em uma revisão sistemática com meta-análise de abrangência mundial, Kurra *et al.* (2022) analisaram 22 estudos e identificaram que aproximadamente 16% dos pacientes com COVID-19 apresentaram infecções oportunistas. Entre essas, as infecções fúngicas corresponderam a 6% dos casos, destacando-se como causa relevante, sobretudo em pacientes com formas graves da doença e comprometimento imunológico.

Entre os agentes associados às coinfeções, fungos do gênero *Candida* foram os mais prevalentes, com 163 registros (83,16%), seguidos por espécies do gênero *Aspergillus* e por *Histoplasma capsulatum*, ambos com 11 (5,47%). Em relação às espécies de *Candida*, *C. parapsilosis* (41,71%), *C. auris* (12,63%), *C. albicans* (8,58%) e *C. tropicalis* (7,97%) foram as mais frequentes. Ressalta-se, contudo, que 37,42% das espécies de *Candida* não foram identificadas.

Nesta revisão, o gênero *Candida* foi o responsável pelo maior número de casos de coinfeções em pacientes com COVID-19 (163). Em um trabalho realizado por Toledo (2022), *C. albicans* (63,12%) e *C. parapsilosis* (12%) estiveram entre as espécies mais comumente isoladas pelo mundo, assim como pode ser observado na atual revisão.

Além disso, fica evidenciado por Nucci *et al.* (2020) que pacientes ao desenvolverem a forma grave da COVID-19 tiveram um maior risco de desenvolver a candidemia, por estarem expostos aos fatores de risco supracitados. O mesmo estudo ainda traz os dados de que todos os pacientes com as infecções associadas estavam sob ventilação mecânica e que 77,8% daqueles com COVID-19 eram mais propensos a estar em uma UTI. Esses achados reforçam a necessidade de atenção por parte das equipes médicas, uma vez que complicações observadas em pacientes com COVID-19 podem estar relacionadas a infecções fúngicas oportunistas.

Almeida Junior *et al.* (2021) realizaram levantamento da colonização de *Candida auris* em superfícies e objetos inanimados, em um surto observado em um hospital situado em Salvador, Bahia, Brasil, e observaram a maior taxa de culturas positivas em termômetros digitais (17%), sendo esta uma das possíveis formas de transmissão da levedura entre dez pacientes colonizados pela mesma espécie. Desses, três apresentaram infecções sistêmicas, que evoluíram para óbito.

Em abril de 2025, a ANVISA emitiu o Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Dire3/Anvisa nº 01/2025, visando intensificar a vigilância de casos suspeitos ou confirmados de *Candida auris* no país, devido à sua alta virulência e resistência antifúngica. O documento determina que laboratórios e serviços de saúde notifiquem imediatamente a Comissão de Controle de Infecção da instituição e encaminhem as amostras suspeitas ou confirmadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) do respectivo estado ou do Distrito Federal, para adoção das medidas de contenção.

Em relação aos casos de aspergilose pulmonar invasiva, 37,5% foram atribuídos a *Aspergillus fumigatus* e 12,5% a *A. flavus*, enquanto em quatro casos (50%) não foi possível identificar a espécie envolvida. De acordo com Martins *et al.* (2021), todos os pacientes (n = 8) evoluíram para óbito após sete dias de admissão na UTI. Esses resultados

contrastam com os observados por Silva *et al.* (2021), que relataram uma taxa de mortalidade de 66,7% entre os pacientes acometidos. A diferença entre os resultados pode estar relacionada à gravidade dos casos, tempo de diagnóstico e condições subjacentes dos pacientes e uso de medicamentos como corticosteroides.

Em estudo realizado por Toledo (2022), a espécie *Aspergillus fumigatus* foi a mais isolada entre pacientes com COVID-19 internados pelo mundo (86,98%), assemelhando-se aos resultados desta revisão. Araújo e Lima-Neto (2021) destacam a necessidade de maior atenção às infecções fúngicas, sendo que em cenários de coinfeção com SARS-CoV-2, *Aspergillus* sp. pode gerar novos mecanismos de resistência e aumento de susceptibilidade.

A ANVISA emitiu a nota técnica de Nº 04/2021, que dispõe de orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19, em que há um algoritmo do fluxo laboratorial para amostras biológicas e isolados fúngicos com suspeita de aspergilose e mucormicose em pacientes com a COVID-19. A norma passou por atualização em 2022, destacando novos achados a fim de diminuir o subdiagnóstico das coinfeções que ainda podem ter índice elevado.

Foram identificados 11 casos de histoplasmoses associados à COVID-19. O primeiro, descrito por Basso *et al.* (2021), no Rio Grande do Sul, Brasil, correspondeu à forma disseminada da doença em uma mulher de 43 anos, com HIV há 21 anos, sem adesão ao tratamento antirretroviral e usuária de drogas. Macedo *et al.* (2021), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (Rio de Janeiro), relataram dois casos em pacientes jovens e sem comorbidades, sugerindo que a COVID-19 pode favorecer o desenvolvimento de infecções fúngicas. Os demais casos, descritos por Balde e Damasceno (2022), não apresentaram informações sobre doenças pré-existentes ou condições associadas.

Dois estudos na Argentina relataram coinfeções por HIV, COVID-19 e histoplasmoses. Em Buenos Aires, Bertolini *et al.* (2020) descreveram um homem de 43 anos, portador de HIV, diagnosticado com SARS-CoV-2 e *Histoplasma capsulatum*, tratado inicialmente com anfotericina B e posteriormente com itraconazol, recebeu alta, sem acompanhamento posterior. Messina *et al.* (2020), também em Buenos Aires, relataram uma mulher de 36 anos com HIV, inicialmente tratada com anfotericina B por histoplasmoses, cuja terapia foi trocada para itraconazol, posteriormente, desenvolveu COVID-19 leve, recebeu alta e manteve o tratamento antifúngico, apresentando melhora clínica no seguimento.

Outros dois casos foram relatados por Macedo *et al.* (2021), envolvendo homens de 20 e 32 anos que desenvolveram histoplasmoses pulmonar aguda logo após a COVID-19, ambos com boa evolução devido à adesão ao tratamento. Balde e Damasceno (2022) descreveram os demais quatro casos. A infecção por *Histoplasma* sp. geralmente ocorre por inalação de poeira contendo excrementos de aves ou morcegos com conídios, resultando em doença pulmonar (Gompertz *et al.*, 2015; Macedo *et al.*, 2021).

A mucormicose, por sua vez é uma infecção causada por fungos da ordem Mucorales, foi relatada por Pauli *et al.* (2021) e Neves *et al.* (2022). No primeiro estudo, o diagnóstico foi baseado em achados histopatológicos que não permitiram identificar o gênero ou a espécie, e a infecção restringiu-se ao palato duro, sem acometimento pulmonar ou de outros órgãos. No segundo, o paciente de 55 anos apresentou infecção nos seios faciais com material necrótico. Embora a intervenção cirúrgica tenha sido considerada, foi descartada devido à extensão das lesões e ao risco associado, optando-se por tratamento farmacológico. Até a publicação, persistiam as lesões, e cogitava-se nova avaliação cirúrgica.

Em uma revisão sistemática conduzida por Pal *et al.* (2021), observou-se alta mortalidade (34%) em casos de mucormicose associada à COVID-19 em diversos países, observando que 85% dos pacientes haviam recebido glicocorticoides e apresentavam diabetes *mellitus* como comorbidade. Na Índia, Selarka *et al.* (2021) registraram mortalidade de 23,4% em pacientes tratados com corticoesteroides. Ramphul *et al.* (2021) observaram taxa de 65% em um grupo internacional, com 60% dos pacientes tratados com corticoesteroides e 50% portadores de diabetes *mellitus*.

Dois casos de infecção por *Trichosporon asahii*, agente da tricosporonose, foram relatados por Benelli *et al.* (2022) e Vianello *et al.* (2022), ambos em pacientes com comorbidades, como diabetes *mellitus* e hipertensão, e uso prévio de antibioticoterapia de amplo espectro, fatores que, associados à COVID-19, favorecem a coinfeção. No primeiro estudo citado, uma mulher de 58 anos foi diagnosticada com fungemia 17 dias após a confirmação da COVID-19, evoluindo a óbito três dias depois, apesar do tratamento. No segundo, um homem de 74 anos desenvolveu bacteremia e infecção urinária por *T. asahii*, 18 dias após a infecção por SARS-CoV-2, a bacteremia foi controlada, mas a infecção urinária persistiu até o óbito, 40 dias após a internação.

Nesse aspecto, é válido destacar que o fungo *Trichosporon asahii* é uma levedura, do filo Basidiomycota. Na clínica, este se torna um patógeno emergente, surgindo no cenário como causador frequente de infecções em pacientes críticos, sendo seus principais alvos de infecções oportunistas, com mortalidade considerável (Ali *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020).

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

Foram relatados dois casos de criptococose, com identificação de *Cryptococcus neoformans* em um deles, enquanto no outro a espécie não foi determinada. A coinfeção por *C. neoformans* e COVID-19 é rara, ocorrendo principalmente em indivíduos imunossuprimidos, como portadores de AIDS. O fungo, presente na natureza na forma de levedura, é encontrado em dejetos de pombos e a infecção ocorre usualmente por

inalação, afetando predominantemente os pulmões, podendo se disseminar para outros órgãos e o sistema nervoso central. A escassez de dados sobre essa coinfeção pode refletir sua baixa ocorrência ou subnotificação (Martins *et al.*, 2021).

Em estudo de Heller *et al.* (2020), nos Estados Unidos da América é relatado um caso de coinfeção da criptococose com a COVID-19 em paciente com HIV. Diferente do caso de Martins *et al.* (2021), o paciente não fez uso de glicocorticoides, por ser uma classe de medicamento contraindicado para pacientes coinfectados por HIV. Como a infecção por SARS-CoV não evoluiu, a coinfeção fúngica foi tratada com prioridade, tendo sido utilizados nas primeiras duas semanas anfotericina B e flucitosina e a manutenção realizada com fluconazol. Paciente evoluiu bem e em dois meses voltou a trabalhar novamente.

No caso de fungemia por *Saccharomyces cerevisiae*, o paciente, na faixa etária dos 70 anos, desenvolveu o quadro seis dias após o uso de probiótico para tratamento de diarreia associada à COVID-19. Houve melhora parcial com terapia antifúngica, mas a recuperação significativa ocorreu apenas após a retirada dos cateteres centrais, sugerindo possível contaminação relacionada a esses dispositivos. O paciente evoluiu a óbito após 61 dias de internação (Pinto *et al.*, 2021).

A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é utilizada em diversos processos como na produção de pães e vinho, também é utilizada como probiótico para tratamento e prevenção de diarreia. No relato de Pinto *et al.* (2021), esta espécie causou uma coinfeção na corrente sanguínea de um paciente com COVID-19 após o uso da suplementação com a espécie. Em estudo de Ventoulis *et al.* (2020), também relatam duas infecções em pacientes com COVID-19, na Grécia.

Em dois casos de coinfeção por *Saccharomyces cerevisiae*, ambos homens de 73 e 76 anos com hipertensão, sendo um também diabético, os pacientes desenvolveram a infecção após uso de suplementação para diarreia. Ambos estiveram na UTI, receberam tratamento inicial com anidulafungina seguido de fluconazol, abordagem semelhante à relatada por Pinto *et al.* (2021). Houve melhora clínica em ambos os casos, com alta hospitalar para um paciente e transferência do outro para manejo de complicações relacionadas à traqueostomia.

Foram relatados dois casos de fusariose associados à COVID-19. O primeiro, em uma mulher de 84 anos em Fortaleza-CE, correspondia a pneumonia associada à ventilação mecânica por *Fusarium solani*, sendo o primeiro relato de fusariose pulmonar no Brasil (Balde; Damasceno, 2022). O segundo, em um homem de 45 anos inicialmente suspeito de aspergilose pulmonar, teve diagnóstico confirmado após 14 dias, recebeu voriconazol, apresentou melhora inicial, mas evoluiu para morte encefálica e sangramento intracraniano (Ditzel; Pinto, 2022).

O paciente com scopulariose, de 59 anos, imunossuprimido, teve sorologia positiva IgG para COVID-19 e com a infecção por *Scopulariopsis* sp., mesmo sendo iniciado o tratamento com antifúngicos, houve piora clínica, indo a óbito após um mês, por

insuficiência respiratória. A infecção por *Scopulariopsis* spp. apresenta difícil tratamento devido à resistência antifúngica e à ausência de terapia específica (Voltarelli *et al.*, 2020).

No caso relatado acima, a coinfeção esteve associada à COVID-19 e à imunossupressão do paciente. Outros dois casos envolvendo *S. brevicaulis* e *S. brumptii* foram reportados globalmente em 2020, sem detalhes clínicos adicionais (Pfaller *et al.*, 2022). Não há outros registros em pacientes com COVID-19, reforçando a necessidade de estudos adicionais. Entre os fatores de risco para infecções secundárias destacam-se corticosteroides, antibacterianos e cateter venoso central (Martins *et al.*, 2021; Nucci *et al.*, 2020; Richie; Cassol; Pasqualotto, 2020; Silva *et al.*, 2021).

No que se refere às comorbidades e condições clínicas pré-existentes, as doenças cardiovasculares foram as mais prevalentes, seguidas por diabetes *mellitus* e hipotireoidismo, obesidade, doenças pulmonares, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), conforme apresentado no Quadro 2. Diabetes *mellitus* não controlado, uso de esteróides por longos períodos e em doses elevadas, além de múltiplas comorbidades são fatores de risco possíveis que potencializam coinfeções por fungos (Negm *et al.*, 2023).

Nesse contexto, observou-se que, entre os 17 estudos analisados, o fluconazol foi o antifúngico mais frequentemente mencionado, sendo citado em oito publicações. Em seguida, destacaram-se o voriconazol, referido em seis estudos, e a anfotericina B e a micafungina, ambas mencionadas em quatro. Sabe-se que o fluconazol é um antifúngico antigo, muito utilizado até os dias atuais, especialmente pela sua boa biodisponibilidade (> 90%), com baixa ligação proteica e boa distribuição tecidual, além de baixo custo quando comparado a medicamentos como as equinocandinas, tornando-o um dos mais acessíveis nos hospitais (Govindarajan, 2024; Xiong *et al.*, 2025; WHO, 2025).

Richie, Cassol e Pasqualotto (2020) apresentaram dados que demonstram um aumento de 10 vezes na frequência de candidemia em pacientes internados com COVID-19, que receberam corticosteroides no Brasil.

A mortalidade destacou-se como o principal desfecho adverso em pacientes com coinfeções fúngicas associadas à COVID-19. Em hospital terciário de Belo Horizonte (MG), Silva *et al.* (2021) relataram taxas de 90,5% para *Candida* não-*albicans* e 76,3% para *C. albicans*. Almeida Junior *et al.* (2021) e Martins *et al.* (2021) observaram mortalidade de 100% em pacientes com hemoculturas positivas. Em contraste, Riche, Cassol e Pasqualotto (2020), Nucci *et al.* (2020) e Daneshnia *et al.* (2022) reportaram taxas de 72,7%, 66,7% e 59,6%, respectivamente. Erjefält *et al.* (2022) não apresentaram dados sobre esse desfecho. De forma geral, os achados convergem ao demonstrar que a presença de coinfeções está fortemente associada ao aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19 grave.

De acordo com Antunes *et al.* (2020), leveduras do gênero *Candida*, as mais implicadas nesta pesquisa, possuem a capacidade de causar infecções invasivas e elevar as taxas de mortalidade. Esse número aumentado de mortes observado em pacientes com COVID-19 e coinfeções fúngicas pode ser parcialmente explicado pelos achados de

Baral *et al.* (2024), que descrevem o papel sinérgico dos patógenos na intensificação da resposta inflamatória. Segundo os autores, a interação entre os microrganismos pode alterar vias de sinalização imunológicas, envolvendo interleucinas, interferons e mecanismos de morte celular, contribuindo para o agravamento do quadro clínico.

4 Conclusão

A presente revisão aprofundou o perfil clínico e epidemiológico de pacientes hospitalizados com COVID-19 e coinfeções fúngicas, evidenciando uma realidade preocupante e pouco visibilizada. Observou-se que esses pacientes apresentavam, em sua maioria, doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus*, além de imunossupressão, uso prolongado de corticoides e antibióticos de amplo espectro, além de procedimentos invasivos, fatores que favorecem infecções fúngicas oportunistas. Os gêneros mais prevalentes foram *Candida* e *Aspergillus*, responsáveis por candidíase e aspergilose invasiva, mas também foram identificados *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Fusarium* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Scopulariopsis* sp., *Trichosporon asahii* e Mucorales, todos com potencial para infecções graves e muitas vezes refratárias ao tratamento.

O prognóstico agravou-se em função do diagnóstico tardio e da dificuldade de acesso a terapias específicas. Além disso, observou-se a ausência de protocolos clínicos padronizados, resultando em abordagens terapêuticas heterogêneas entre instituições e profissionais, baseadas em experiências individuais, o que evidencia lacunas críticas na uniformização do manejo das coinfeções fúngicas em um contexto de emergência sanitária.

Esses achados reforçam a necessidade de fortalecer a vigilância clínica e microbiológica, capacitar profissionais de saúde e implementar protocolos clínicos integrados e baseados em evidências. Apesar do fim da pandemia, as coinfeções fúngicas associadas à COVID-19 permanecem relevantes, destacando a importância do diagnóstico precoce, manejo adequado e padronização das condutas para reduzir mortalidade e melhorar o cuidado ao paciente.

5 Referências

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

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

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Nota Técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA nº 04/2021: Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Brasília, 14 jun. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-04-2021-infecoes-fungicas-e-covid19.pdf>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Alerta de Risco GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA nº 01/2025: Necessidade de aumentar a vigilância para casos suspeitos de *Candida auris* pelos laboratórios e outros serviços de saúde. Brasília, 2 abr. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/comunicados-de-risco-1/alerta-Candida-auris-02-04-2025.pdf>

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

ARAUJO, E. M; LIMA-NETO, R. G. COVID-19 Associada à Aspergilose Pulmonar (CAPA): uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 117-121, 2021.

BALDE, M. S; DAMASCENO, L. S. Infecções fúngicas invasivas em pacientes com COVID-19 em um hospital público no Nordeste do Brasil, 2020-2021. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, supl. 2, p. 102441, 2022.

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

BARAL, B. *et al.* The interplay of co-infections in shaping COVID-19 severity: Expanding the scope beyond SARS-CoV-2. **Journal of Infection and Public Health**, v. 17, n. 8, p. 102486, 2024.

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

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

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

BREDON, M. *et al.* Gut microbiota alterations are linked to COVID-19 severity in North African and European populations. **npj Biofilms and Microbiomes**, v. 11, n. 1, p. 106, 2025.

CIOTTI, M. *et al.* The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

COELHO, G. D. P. *et al.* A microbiota adquirida de acordo com a via de nascimento: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 29, e3446, 2021.

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

DITZEL, E. C; PINTO, M. R. Fusariose pulmonar pós COVID-19. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102030, 2022.

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

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

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

GOVINDARAJAN, A. Fluconazole. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158/>

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

HIRAHATA, T. *et al.* A review of SARS-CoV-2 virology, vaccines, variants and their impact on the COVID-19 pandemic. **Reviews and Research in Medical Microbiology**, v. 36, n. 4, p. 189-212, 2025.

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

KIDD, S. E.; ABDOLRASOULI, A.; HAGEN, F. **Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game**. In: Open Forum Infectious Diseases. US: Oxford University Press, 2023. p. ofac559.

KURRA, N. *et al.* Opportunistic infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Cureus**, v. 14, n. 3, 2022.

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

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

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

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

NEGM, E. M. *et al.* Fungal infection profile in critically ill COVID-19 patients: a prospective study at a large teaching hospital in a middle-income country. **BMC Infectious Diseases**, [S.l.], v. 23, n. 1, p. 246, 18 abr. 2023. DOI: 10.1186/s12879-023-08226-8. Disponível em:
<https://bmcinfctdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08226-8>

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

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

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

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

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

PINTO, G. *et al.* Bloodstream infection by *Saccharomyces cerevisiae* in a COVID-19 patient receiving probiotic supplementation in the ICU in Brazil. **Access Microbiology**, v. 3, n. 8, p. 000250, 2021.

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

REIS, C. M. J; VANNIER, M. M; FRANKLIN, V. T. S. Análise epidemiológica da incidência da covid-19 nas regiões brasileiras. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, p. 101782, 2022.

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

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

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, 2021.

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

TOLEDO, A. G. **Infecções fúngicas em pacientes internados com COVID-19: uma revisão de literatura**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Biomédicas) – Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências de Botucatu, Botucatu, 2022.

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

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

VOLTARELLI, C. *et al.* Scopulariose invasiva em paciente imunossuprimido: relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 295, 2020.

XIONG, H., *et al.* Research progress on the drug resistance mechanisms of *Candida* spp. *Frontiers in Microbiology*, 2025. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2025.1594226/full>

WARNAVIN, S. V. S. C. *et al.* Desafio dos pesquisadores brasileiros em saúde no cenário da pandemia da COVID-19. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho, São Paulo**, v. 20, n. 4, p. 685–690, 2022.

WESTIN, R. **Corte de verbas da ciência prejudica reação à pandemia e desenvolvimento do país** [Internet]. 2020 [citado em 23 dez. 2020]. Disponível em:
<https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2020/09/corte-de-verbas-da-ciencia-prejudica-reacao-a-pandemia-e-desenvolvimento-do-pais>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Director-General’s statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. Geneva: World Health Organization, 5 May 2023. Disponível em:
[https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-ihc-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-ihc-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The WHO Model List of Essential Medicines – 23rd list, 2023 (WHO Reference Number: WHO/MHP/HPS/EML/2023.02)**. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em:
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>