



Infecções fúngicas associadas ao COVID-19 no Brasil

Andrezza Furquim da Cruz; Camila Comar Cambuí; Isabela Letícia Falopa; Natália Cristina Silvestre;

Juliana Leal Monteiro da Silva

Universidade de Araraquara- UNIARA

Palavras-chave

COVID-19;
Infecções fúngicas
invasivas;
Epidemiologia e
COVID-19;
Infecções fúngicas
hospitalares;
Coinfecção
fungo/COVID-19;
Brasil

Keywords

COVID-19;
Invasive fungal
infections;
Epidemiology and
COVID-19;
Hospital fungal
infections;
Fungus/COVID-19
coinfection;
Brazil

Resumo: No final de 2019, em uma cidade da China, Wuhan, surgiu uma série de casos causados por um novo vírus da família Coronaviridae, o SARS-CoV-2, que desencadeou uma pandemia vista como uma das mais devastadoras da história moderna, não apenas por causa da infecção inicial, mas também devido a complicações subsequentes, como coinfeções por outros microrganismos, e efeitos persistentes nas fases intermediárias e avançadas da doença. Essa revisão objetiva relatar as coinfeções fúngicas mais comumente associadas a COVID-19, principalmente no Brasil, bem como a fisiopatologia e epidemiologia das principais espécies isoladas, principalmente em ambientes hospitalares. Para isto, foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados de 2020 a 2023, nas principais plataformas de pesquisa e sites governamentais. Esse estudo demonstrou que as infecções fúngicas invasivas mais comumente associadas a COVID-19, são causadas por fungos considerados oportunistas que se aproveitam da fragilidade imunológica do paciente para causar a forma mais grave da doença, sendo essas: a aspergilose invasiva, candidemia, mucormicose e a criptococose. Atualmente, o tema é de extrema importância para que os profissionais da saúde e a população em geral possam compreender os perigos que os fungos trazem para os pacientes acometidos pela COVID-19, representando um grande problema dentro do frágil ambiente hospitalar, com a finalidade de evitar tais infecções.

Abstract: At the end of 2019, in the Chinese city of Wuhan, a series of cases caused by a new virus from the Coronaviridae family, SARS-CoV-2, emerged, sparking a pandemic that became one of the most devastating in modern history. This was due not only to the initial infection but also to subsequent complications, such as coinfections with other microorganisms and persistent effects in the intermediate and advanced stages of the disease. This review aims to discuss the fungal coinfections most associated with COVID-19 mainly in Brazil, as well as the pathophysiology and epidemiology of the main species isolated, primarily in hospital environments. To achieve this, a literature review of scientific articles published from 2020 to 2023 was conducted on major research platforms and government websites. The study showed that the invasive fungal infections most associated with COVID-19 are caused by opportunistic fungi that exploit the patient's immunological vulnerability to cause the most severe form of the disease, including invasive aspergillosis, candidemia, mucormycosis, and cryptococcosis. Currently, this topic is of critical importance for healthcare professionals and the population to understand the risks fungi pose to COVID-19 patients, presenting a significant problem in fragile hospital settings and highlighting the need to prevent such infections.



Introdução

No final de 2019, em uma cidade da China, Wuhan, surgiu uma série de casos de pneumonias que logo descobriu-se ser causada por um novo vírus pertencente à família Coronaviridae recombinante, o SARS-CoV-2, cujo reservatório mais provável eram os morcegos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a doença causada por esse vírus de "coronavirus disease 19" (COVID-19). Esses casos foram associados a infecções zoonóticas que se originaram em um mercado, onde se trabalhava com uma diversidade de animais (PARASHER, 2021; UMAKANTHAN et al., 2020).

A Pandemia da COVID-19 foi declarada pela OMS em 11 de março de 2020, gerando grande inquietude quanto à velocidade de propagação, altos níveis de contaminação e descaso por parte dos governos. A evolução dos vírus por meio de mutações é uma característica comum, e com o SARS-CoV-2 não é diferente. Essas mutações fazem com que o vírus adquira a capacidade de desviar da resposta imune adaptativa adquirida por infecções prévias ou vacinações. Por esse motivo, a OMS classifica as variantes que surgiram como variantes preocupantes (VOC), quando demonstram aumento de virulência e capacidade de disseminação, ou como variantes de interesse (VOI), quando ainda não foram completamente definidas (UNA-SUS, 2020; INSTITUTOS NACIONAIS DE SAÚDE (NHI), 2023).

A pandemia, reconhecida como uma das mais impactantes da história moderna, foi caracterizada não apenas pela infecção inicial pelo SARS-CoV-2, mas também por complicações, como coinfeções e sequelas virais, que aumentaram as taxas de morbidade e mortalidade entre os pacientes, especialmente aqueles em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Embora os pacientes em estágios intermediários e avançados da doença apresentem maior vulnerabilidade a coinfeções fúngicas, os dados sobre a prevalência dessas infecções em pacientes com COVID-19 são escassos devido à falta de identificação dos patógenos por meio de cultura de escarro (MINA et al., 2022).

Ainda não se sabe se a COVID-19 é um fator de risco para posteriores infecções fúngicas, fatores como a idade avançada e comorbidades dos pacientes que progridem para a forma grave da doença, as internações prolongadas nos hospitais e o uso de medicamentos e procedimentos médicos invasivos realizados, tem favorecido o registro de diversos casos de infecções fúngicas associadas à doença no Brasil (ANVISA, 2021).

A situação clínica do paciente se agrava na coinfeção entre fungos e COVID-19. Quando o vírus SARS-CoV-2 atinge células que expressam a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) e a protease transmembrana sérica 2 (TMPRSS2), tais como as células epiteliais das vias aéreas e as células endoteliais vasculares, causa danos às vias aéreas através da quebra de junções epiteliais. Na infecção fúngica também tem essa quebra por proteases fúngicas provocando reações alérgicas e agravando a patologia pulmonar. Sendo assim, os metabólitos secundários dos fungos danificam ainda mais os tecidos, dificultando a reparação tecidual e piorando o prognóstico da doença (HOENIGL et al., 2022).

Além disso, os danos pulmonares provocados pelo SARS-CoV-2 promovem de forma indireta, uma resposta excessiva de citocinas pró-inflamatórias (tempestade de citocinas, dentre elas, IFN- α 2, IFN- γ , IL-1, 2, 4, 7, 12 e 17, com infiltração neutrofílica) que geram hiperinflamação local inibindo a propagação viral e causando morte celular excessiva, poden-

do desencadear dificuldade respiratória e eventualmente, a falência dos órgãos. A fim de conter essa superativação do sistema imunológico, usa-se frequentemente medicamentos imunossupressores. O uso desses medicamentos e de inibidores de IL-1 e IL-6, aumentam o risco das infecções secundárias fúngicas invasivas e imunomodulam a resposta imunológica inata e adaptativa (NAVEEN et al., 2022; RAFFAELLI et al., 2022).

O diagnóstico destas infecções em indivíduos que se encontram internados em UTI por COVID-19 em condições de insuficiência respiratória aguda é complexo, pois é necessário integrar achados radiológicos, microbiológicos e clínicos (CULTRETA et al., 2021; RAFFAELLI et al., 2022).

Infecções fúngicas vêm então, ganhando espaço em pacientes COVID-19 positivos que possuem como predisposição doenças como síndromes respiratórias agudas, diabetes, uso de ventilação mecânica, terapias imunossupressoras entre outras. Dentre as infecções fúngicas mais comuns em pacientes com COVID-19, encontram-se a aspergilose, candidemia, mucormicose e criptococose (MARTINS et al., 2021). Assim, essa revisão visa relatar as infecções fúngicas mais comumente associadas a COVID-19 no Brasil durante a fase crítica da Pandemia (2020 a 2023), bem como sua fisiopatologia e epidemiologia das principais espécies isoladas principalmente em ambientes hospitalares.

Metodologia

O presente trabalho é uma revisão narrativa integrativa de literatura sobre as infecções fúngicas oportunistas associadas a COVID-19 durante o período crítico da Pandemia nos anos de 2020 a 2023 no Brasil. Foram utilizados nesta revisão artigos científicos publicados neste período contidos em plataformas científicas como Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed/MEDLINE e Google Acadêmico. Além disso, foram utilizados dados informativos disponibilizados online de documentos técnicos oficiais, como notas informativas, boletins e relatórios Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde (OMS), por apresentarem informações epidemiológicas e diretrizes sobre o diagnóstico e notificação de infecções fúngicas associadas à COVID-19.

Para as buscas foram utilizados descritores em português e inglês, combinados conforme segue: ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2") AND ("infecção fúngica" OR "micose invasiva" OR "aspergilose" OR "candidemia" OR "mucormicose" OR "criptococose" OR "paracoccidioidomicose") AND ("Brasil"). Também foram consideradas as variações de terminologia como "fungal co-infection", "COVID-19 associated fungal infection", "CAPA" (COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis), "CAC", "CAM" e "CAFI" (Covid-19 associated Fungal Infection). descritores: COVID-19 ou SARS-CoV2; infecções fúngicas invasivas, epidemiologia e COVID-19; infecções fúngicas hospitalares; coinfeção fungo/COVID-19; Brasil, e suas devidas traduções para a língua inglesa. Foram priorizados artigos publicados a partir de relatos brasileiros.

Como critérios de inclusão foram utilizados estudos relativos a Pandemia e infecções fúngicas associadas à COVID-19 a partir de março de 2020 até dezembro de 2023, realizados no Brasil ou que apresentassem dados sobre casos clínicos ou epidemiológicos

brasileiros, trabalhos sobre infecções fúngicas oportunistas associadas à COVID-19, incluindo relatos de caso, estudos observacionais ou revisões, e que o texto estivesse disponível na íntegra. Adicionalmente, foram consideradas publicações internacionais que abordam a classificação, patogênese, diagnóstico ou tratamento das principais infecções fúngicas oportunistas relacionadas à COVID-19, a fim de contextualizar os achados nacionais frente à literatura mundial. Essa estratégia visou garantir maior robustez conceitual à análise, especialmente em tópicos com escassez de estudos brasileiros.

Foram excluídos do trabalho artigos que mostrassem dados exclusivamente experimentais ou *in vitro* sem relação clínica com pacientes, trabalhos que não apresentassem coinfeções SARS-CoV-2/fungos, estudos realizados fora do Brasil sem dados nacionais, e trabalhos que não apresentassem informações completas sobre os métodos diagnósticos.

Apesar do foco nacional, para fins de contextualização científica e comparação epidemiológica, foram incluídas referências internacionais, sobretudo em situações nas quais os dados brasileiros são limitados ou não há estudos específicos sobre determinadas espécies fúngicas.

Os parâmetros avaliados envolveram a Região geográfica, os estudos, o tipo de infecção e espécie fúngica associada à COVID-19, método diagnóstico empregado, condições clínicas associadas e a fonte dos dados coletados.

Resultados e discussão

COVID-19

A COVID-19, originada pelo coronavírus SARS-CoV-2, surpreendeu o mundo em 2019, causando milhares de mortes diariamente. Mesmo países desenvolvidos como Estados Unidos, Itália, Alemanha e França foram afetados e precisaram adotar novos protocolos de saúde e medidas profiláticas para prevenir a infecção (OMS, 2020).

O primeiro surto foi identificado em Wuhan, China, capital da província de Hubei, com uma série de casos de pneumonia que levou a uma epidemia de uma doença pouco conhecida até então. Esses casos foram ligados a infecções zoonóticas que teriam se originado em um mercado que vendia uma variedade de animais. Estudos mostraram que o SARS-CoV-2 é uma modificação do coronavírus do morcego, indicando assim, que esses animais possam ser o reservatório mais provável. Em março de 2020, devido a alta propagação do vírus, altos índices de contaminação e falta de resposta dos governos frente a essa crise, a pandemia foi declarada frente a crise (UMAKANTHAN et al., 2020; PARASHER, 2021; OMS, 2020).

No Brasil, a pandemia de COVID-19 evoluiu com padrões distintos entre 2020 e 2023 (Tabela 1). Em 2020, foram registrados 7.675.973 casos acumulados e 194.949 óbitos, resultando em taxa de letalidade de 2,54%. Em 2021, observou-se o pico da pandemia com 22.287.521 casos acumulados e 619.056 óbitos (letalidade 2,78%). Em 2022, com 36.331.281 casos acumulados, a letalidade reduziu para 1,91%. Até 2023, o total acumulado era de 38.210.488 casos e 708.638 óbitos, correspondendo a uma letalidade acumulada de 1,85%. Esta redução progressiva na letalidade sugere diminuição na gravidade da doença ao longo do período, possivelmente relacionada à vacinação, melhor manejo clínico e características das variantes circulantes.

Tabela 1- Indicadores de COVID-19 por região e ano, Brasil, 2020-2023

Região	Ano	Incidência*	Mortalidade*	Casos Acumulados	Óbitos Acumulados	Taxa de Letalidade
Sudeste	2020	3.041,80	100,97	2.688.086	89.229	3,32
	2021	6.749,99	232,20	8.662.788	294.659	3,40
	2022	6.499,25	43,74	14.407.277	333.330	2,31
	2023	957,56	8,98	15.253.488	341.269	2,24
Nordeste	2020	4.533,04	73,72	1.358.823	22.099	1,63
	2021	5.341,07	126,50	4.950.096	120.019	2,42
	2022	3.951,86	24,18	7.206.999	133.829	1,86
	2023	482,37	4,55	7.482.295	136.427	1,82
Sul	2020	3.322,41	83,66	1.896.157	47.748	2,52
	2021	9.955,54	251,33	4.348.954	97.519	2,24
	2022	11.218,96	40,99	7.712.937	109.809	1,42
	2023	1.377,65	8,63	8.125.900	112.397	1,38
Norte	2020	4.661,45	97,80	859.150	18.025	2,10
	2021	5.768,77	159,99	1.923.911	47.548	2,47
	2022	4.967,20	20,67	2.839.575	51.363	1,81
	2023	475,07	2,51	2.927.135	51.825	1,77
Centro-Oeste	2020	5.361,43	109,52	873.757	17.848	2,04
	2021	9.364,44	254,21	2.401.772	59.311	2,47
	2022	10.814,26	38,01	4.164.493	65.522	1,57
	2023	1.580,36	7,35	4.422.046	66.720	1,51
BRASIL	2020	3.652,67	92,77	7.675.973	194.949	2,54
	2021	6.941,30	201,59	22.287.521	619.056	2,78
	2022	6.680,93	35,37	36.331.281	693.853	1,91
	2023	894,41	7,04	38.210.488	708.638	1,85

*Valores por 100.000 habitantes. Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde (BRASIL, 2023).

Paralelamente ao impacto da COVID-19, observou-se aumento de 22% nos óbitos por infecções fúngicas invasivas no período, com destaque para candidíase (461 óbitos acumulados) e criptococose (452 óbitos) (Tabela 2). Devido à ausência de sistema de notificação compulsória para infecções fúngicas no Brasil, os dados disponíveis referem-se apenas aos óbitos registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Tabela 2- Número de óbitos por infecções fúngicas invasivas de 2020 a 2023.

Infecção Fúngica	2020	2021	2022	2023	Total
Candidíase	97	118	123	123	461
Paracoccidioidomicose	57	73	63	67	260
Aspergilose	55	78	85	88	306
Criptococose	120	95	113	124	452
Mucormicose	8	11	19	10	48
Total	337	375	403	412	1527

Fonte: elaboração própria com base em dados do Ministério da Saúde (Brasil), DATASUS/TABNET, SIM (mortalidade), óbitos por infecções fúngicas invasivas, 2020-2023 (acesso: dez./2025).

De acordo com Mina et al. (2022), as coinfeções e complicações da COVID-19, tais como efeito prolongado da infecção viral, reduz a sobrevivência dos pacientes elevando assim, tanto a morbidade como a mortalidade entre eles, especialmente aqueles situados em UTI.

A Tabela 3 apresenta a proporção de óbitos por infecções fúngicas em relação aos óbitos por COVID-19 no período 2020-2023. Observa-se que, em 2020, os óbitos por micoses representaram 0,17% do total de óbitos por COVID-19. Nos anos subsequentes (2021-2023), esta proporção estabilizou-se em aproximadamente 0,06%. No período total analisado, para cada 1.000 óbitos por COVID-19, registraram-se cerca de 0,7 óbitos por infecções fúngicas. É importante ressaltar que a baixa proporção pode refletir tanto a subnotificação das micoses quanto o impacto devastador da COVID-19, que superou em magnitude todas as outras causas de óbito infecciosas no período.

Tabela 3- Proporção de óbitos por infecções fúngicas em relação aos óbitos por COVID-19

Ano	Óbitos por COVID-19	Óbitos por infecções fúngicas invasivas	Proporção (%)
2020	194.949	337	0,17%
2021	619.056	375	0,06%
2022	693.853	403	0,06%
2023	708.638	412	0,06%
Total	2.216.496	1.527	0,07%

Fonte: elaboração própria a partir de dados do Ministério da Saúde (Brasil) – Painel Coronavírus (Coronavírus Brasil). O cálculo da proporção foi dado por: óbitos fungos / óbitos COVID-19 × 100 para cada ano. Dados extraídos em 13 dez. 2025.

Segundo o National Health Institute (NIH), EUA (2023), a doença é classificada em cinco classes distintas: assintomática, leve, moderada, grave ou crítica, de acordo com os sintomas e achados clínicos.

Entre os humanos, a disseminação desse vírus se dá através de transmissão direta, por contato, por aerossóis via gotículas liberadas na fala, tosse ou espirros, e durante procedimentos médicos, sendo a carga viral maior em indivíduos com a forma grave da doença. A doença também pode ser propagada através de fômites, pois o vírus permanece viável em superfícies, sendo assim, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) declara que, apesar de não ser a principal fonte de transmissão, é possível a contaminação pelo vírus através de contato com superfícies contaminadas. Além das formas de transmissão já citadas foi demonstrado a presença do vírus em amostras intestinais e fecais, o que desperta a possibilidade da transmissão viral através da via fecal-oral. O período de incubação do vírus é de 5 a 6 dias e, neste período, apesar de assintomático, o paciente já está disseminando a doença (CASCELLA et al., 2023; MICHELON; PICCININI, 2020; PARASHER, 2021; UMAKANTHAN et al, 2020).

Ao entrar no organismo o SARS-CoV-2 se liga às células epiteliais do trato respiratório e inicia o processo de replicação, gerando dano tecidual direto. Subsequente a isto as células hospedeiras infectadas ativam a resposta imunológica resultando em liberação de citocinas que causam os sintomas. Em pacientes com a manifestação grave da doença o sistema imunológico entra em super ativação liberando uma “tempestade de citocinas”, ou seja, citocinas em altos níveis, que resultam em uma resposta inflamatória local e sistêmica (HU et al., 2021; PARASHER, 2021; WANG et al., 2020).

Segundo Umakanthan et al. (2020) os sintomas mais frequentes da COVID-19 incluem febre, tosse e mialgia, podendo, em alguns casos, indivíduos acometidos apresentarem também dor de cabeça, dor de garganta, náuseas, vômitos, diarreia e congestão. Sabe-se também que uma parte dos pacientes acometidos pela COVID-19 apresentará sintomas a longo prazo que irão persistir mesmo após a fase aguda da infecção, o que se denomina de Síndrome pós-aguda da COVID-19. Embora mecanismos subjacentes à COVID-19 não sejam totalmente compreendidos, sugere-se que a presença residual do vírus possa promover uma inflamação persistente em nível de pulmão, coração e sistema nervoso central, que mesmo após a recuperação do paciente, causam sintomas como fadiga, dores articulares, problemas respiratórios, dificuldade de raciocínio e mialgia. Além disso, a detecção de autoanticorpos preexistentes em pacientes internados com a doença grave, pode colaborar nas sequelas pós-agudas da COVID-19 (ZHANG et al., 2022; HALLEK et al., 2023; LAPA et al., 2023).

Apesar do vírus contaminar indivíduos de todas as idades, estudos recentes realizados pelo National Center for Health Statistics (NCHS) nos Estados Unidos, mostraram que o risco aumenta conforme o aumento de idade, sendo que esse risco aumenta 25 vezes para idades de 50 a 64 anos, 60 vezes para pessoas de 65 a 74 anos, 140 vezes para indivíduos entre 75 e 84 anos e 340 vezes para aqueles com mais de 84 anos. Outros estudos demonstraram que pacientes que possuem comorbidades, ou seja, alguma patologia já existente, são mais propensos a adquirir a doença COVID-19 e sua forma grave. Pacientes idosos ou do sexo feminino com COVID-19, ou aqueles que já tiveram doença grave por COVID-19, são propensos a ter COVID-19 de longa duração, o que pode estar associado à deficiência persistente de células dendríticas, linfopenia e disbiose (ZHANG et al., 2022).

Um estudo no Brasil, do período de 26 de fevereiro de 2020 a 27 de abril de 2021, que analisou dados de sites da Secretaria de Saúde de todos os estados brasileiros, mostrou que as principais comorbidades presentes em pacientes que evoluíram a óbito foram cardiopatias (40,1%), diabetes (28,4%), obesidade (10,3%), doenças neurológicas (5,0%) e doenças renais (4,7%) (CDC, 2023; CHATTERJEE et al., 2023; SOUZA et al., 2021).

COVID-19 e infecções fúngicas invasivas

Existem cerca de 500 espécies de fungos consideradas patogênicas para humanos, causando casos extremamente graves e mortes no mundo todo. Essas infecções são vistas como um problema de saúde pública devido a seu aumento progressivo e pelas elevadas taxas de mortalidade e morbidade. Muitas dessas infecções podem ser de origem endógena mas principalmente no ambiente hospitalar podem ser adquiridas por via exógena através da via aérea, infusos contaminados, biomateriais, transmissão cruzada ou procedimentos invasivos como a ventilação mecânica, realizada em muitos pacientes que adquirem a COVID-19 (NAVEEN et al., 2022).

As infecções fúngicas invasivas mais comumente associadas a COVID-19, são causadas por fungos considerados oportunistas que se aproveitam da fragilidade imunológica do paciente para causar a forma mais grave da doença, sendo essas: a aspergilose invasiva, candidemia, mucormicose e a criptococose. O perigo ainda se torna maior pois fica difícil es-

tabelecer um diagnóstico rápido e preciso em pacientes debilitados imunologicamente, com COVID-19 e uma infecção fúngica associada, pois a maioria deles são plaquetopênicos e/ou neutropênicos dificultando as análises laboratoriais e pelo fato de seus sinais e sintomas serem discretos ao longo da infecção (NAVEEN et al., 2022).

Em 2021, a ANVISA e o Ministério da Saúde publicaram um documento enfatizando a importância do monitoramento e diagnóstico de coinfeções fúngicas na COVID-19, permitindo tratamentos precoces para prevenir a deterioração do quadro clínico ou a morte do paciente. Algumas doenças fúngicas possuem sintomas semelhantes aos da COVID-19, tais como, tosse, febre e dificuldade para respirar. Portanto, testes laboratoriais são necessários para identificar se esses sintomas são causados pelo SarsCov-2, por infecções fúngicas ou por ambos (ANVISA, 2021).

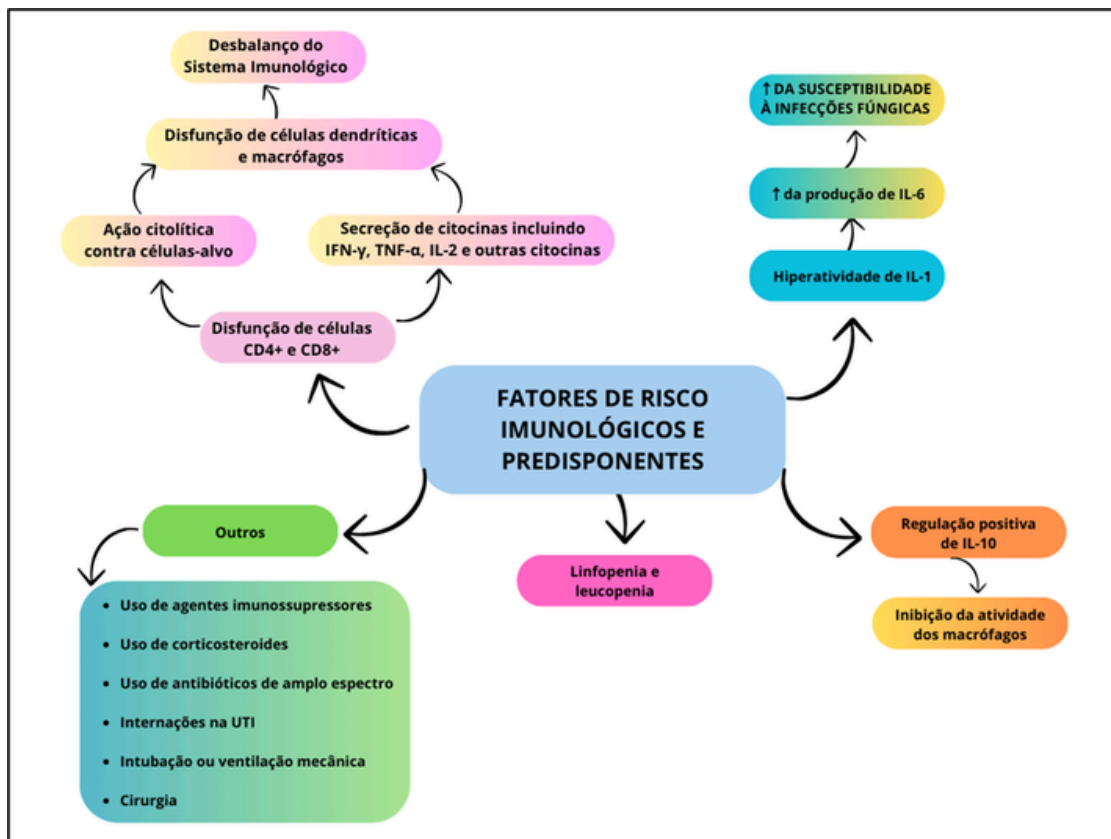
Desde o início da pandemia, a incidência de infecções fúngicas em pacientes com formas graves de COVID-19, especialmente aqueles em cuidados intensivos por longos períodos, tem sido alertada em diversas publicações científicas (ANVISA, 2021).

Um estudo conduzido em hospital brasileiro no período entre fevereiro e dezembro de 2020, examinou 716 pacientes internados por COVID-19, e descobriu que 8 deles tinham infecções fúngicas associadas, incluindo três casos de aspergilose, quatro de candidemia e um de criptococose. Todos os pacientes vieram a óbito, talvez devido à maior gravidade causada pelas infecções fúngicas. No estudo, apesar das taxas baixas de coinfeções fúngicas associadas à COVID-19 em comparação às coinfeções bacterianas, houve um aumento da taxa de mortalidade principalmente em UTI, onde a maioria dos casos de coinfeção foram identificados (MARTINS et al., 2021).

Até o momento, uma diversidade de coinfeções/ superinfecções/ infecções secundárias de origem viral, bacteriana ou fúngica foram documentadas em pacientes com COVID-19 com altas variações individuais. A ação do vírus SARS-CoV-2 nos receptores da ECA2 promove envolvimento de pulmões, pâncreas, endotélio além de plaquetas produzindo atividades pró-trombóticas, desregulando marcadores de inflamação, níveis de citocinas, níveis de LTCD4+ e LTCD8+, afetando a imunidade inata (KUNDU; SIGLA, 2022).

Nesse contexto, embora infecções fúngicas secundárias à COVID-19 sejam pouco compreendidas, acredita-se que infecções pelo SARS-CoV-2 liberem padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) que auxiliam na invasão fúngica e patogênese dos fungos (Figura 1). Em pacientes com a manifestação grave da doença o sistema imunológico entra em super ativação, liberando uma "tempestade de citocinas", ou seja, citocinas em altos níveis, que resultam em uma resposta hiperinflamatória, levando à síndrome respiratória aguda, que conseqüentemente, causa o rompimento da barreira epitelial pulmonar, prejuízo da barreira mucociliar, e defesa comprometida do hospedeiro, auxiliando assim, a invasão do fungo e sua patogênese (HU et al., 2021; PARASHER, 2021; WANG et al., 2020; SHISHIDO; MATHEW; BADDLEY, 2022).

Associado a isso, o uso de corticosteróides para contenção da superativação do sistema imunológico, causa imunossupressão, e, quando associados a inibidores de interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), aumentam o risco das infecções secundárias fúngicas invasivas e imunomodulam as respostas imunes inata e adaptativa (ZIA; GOLI, 2021).

Figura 1- Fatores de Risco Imunológicos e predisponentes para coinfeções fúngicas em pacientes com COVID-19.

Fonte: Adaptado de Zia e Goli (2021).

Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 (CAPA)

Aspergilose é micose oportunista causada por fungos filamentosos do gênero *Aspergillus*, cujas principais espécies de importância médica são: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus*. Fungos desse gênero se tornaram os principais responsáveis pelos casos de coinfeções associadas à COVID-19, originando uma doença chamada Aspergilose Pulmonar Associada à COVID-19 (CAPA). Os esporos deste fungo podem ser encontrados em matéria orgânica em decomposição e em locais como, sistemas de ventilação, chuveiros, roupas, objetos e no ar contaminado. A principal via de transmissão ocorre por meio da inalação dos esporos, afetando diretamente os pulmões, podendo posteriormente se disseminar para a corrente sanguínea causando a forma invasiva. Esta manifestação tem sido identificada em quase todos os continentes e está relacionada a insuficiência respiratória, que aumenta a letalidade entre os pacientes (FREITAS, 2022).

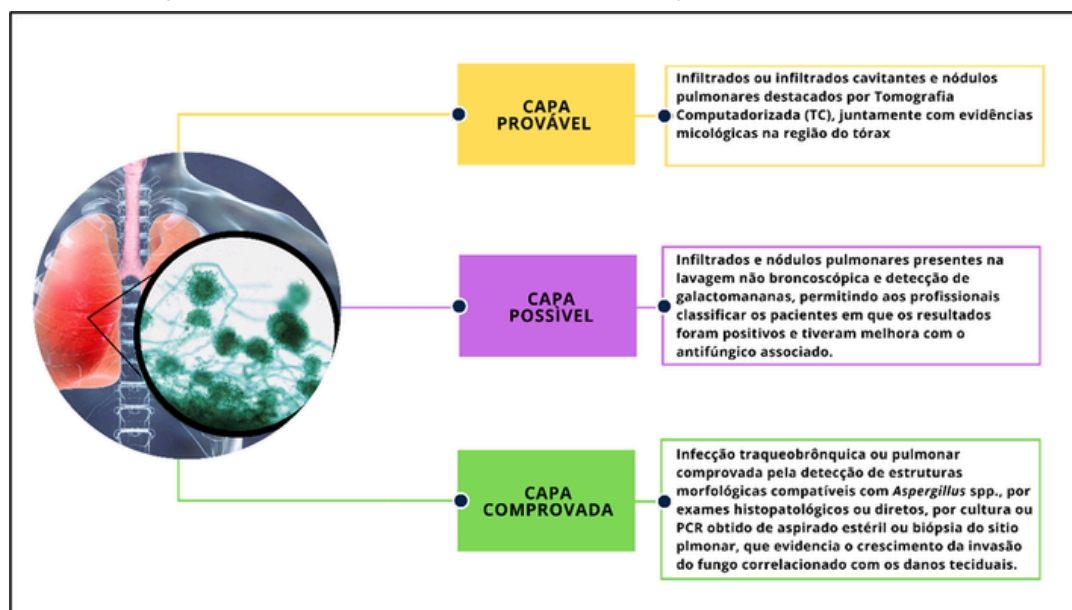
Os principais métodos diagnósticos na aspergilose invasiva, ocorrem pelo isolamento do fungo em cultura, caracterizando macro e micromorfológicamente em materiais clínicos como escarro, lavado broncoalveolar (LBA), aspirado traqueal (AT), através da detecção do antígeno galactomanana (GM) no soro dos pacientes ou através de exames de imagem (TERLIZZI et al., 2023).

O uso de corticosteróides em pacientes críticos com COVID-19 pode resultar no desenvolvimento de lesões epiteliais nos pulmões, propiciando assim a instalação da CAPA. Embora esses medicamentos sejam cruciais para a sobrevivência dos pacientes, diagnosticar

a CAPA é frequentemente desafiador, levando a tratamentos inadequados. Isso ocorre porque a maioria dos exames micológicos não é devidamente valorizada e raramente faz parte da rotina hospitalar. Devido à relativa novidade da CAPA e à extensa pesquisa em curso, ainda não se sabe ao certo se o vírus SARS-CoV-2 facilita a entrada do fungo no hospedeiro. A Confederação Européia de Micologia Médica (ECMM) define que a CAPA pode ser diagnosticada por meio de exames histopatológicos ou exames microscópicos diretos, nos quais devem ser identificadas estruturas compatíveis com o gênero *Aspergillus* sp. No Brasil, a triagem e o diagnóstico preliminar não são amplamente adotados na rotina hospitalar para a detecção desse fungo, o que torna o diagnóstico mais desafiador (ARAÚJO; LIMA NETO, 2021).

Koehler et al. (2020) dizem que a maior dificuldade de um diagnóstico preciso de CAPA ainda é difícil devido à baixa utilização de broncoscopia, bem como à dificuldade na distinção entre colonização por *Aspergillus* e doenças invasivas em exames de expectoração ou aspirado traqueal. A ECMM e a Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal (ISHAM), juntamente com um grupo de especialistas, propuseram critérios para identificação e padronização do diagnóstico da CAPA em nível global. Esses critérios incluem as categorias de CAPA provável, possível e comprovada, visando a uniformização dos diagnósticos para pacientes em todo o mundo (Figura 2).

Figura 2- Critérios de classificação de CAPA segundo a ECMM e ISHAM.



Fonte: Adaptado de Koehler et al. (2020).

Almeida Junior et al. (2022), analisaram 1.604 pacientes maiores de 18 anos com COVID-19 internados na UTI do Hospital Albert Einstein (SP) entre abril de 2020 a julho de 2021. Os pacientes realizaram lavado broncoalveolar (LBA) e aspirado traqueal para investigação de infecções fúngicas, os materiais coletados foram cultivados e a dosagem sorológica de galactomanana nas amostras de LBA foi realizada por ELISA. O estudo ainda seguiu os critérios da ECMM/ISHAM para diagnosticar os casos de CAPA (provável, possível e comprovada). Os resultados mostraram que dos 1.064 pacientes, 14 casos foram CAPA pro-

vável, apenas 2 apresentaram lesões traqueais sugestivas de infecções fúngicas. 8 casos foram CAPA possível, em que apenas 01 deles apresentou lesões traqueais sugestivas de infecção fúngica. Foi realizada uma broncoscopia e um LBA, encontrando nas culturas estruturas compatíveis com *A. fumigatus* em 5 amostras e *A. niger* em 3 amostras, sendo 6 casos de culturas negativas. 33 pacientes foram submetidos a coleta de aspirado traqueal, sendo que 15 amostras resultaram em culturas positivas para *A. fumigatus* (8), *A. niger* (5), *A. terreus* (1), *A. flavus* (1).

Dentre os 14 casos de exame radiológico de CAPA provável, 9 apresentaram critérios sugestivos de infecções fúngicas sendo eles lesões pulmonares densas, 5 casos apresentaram sinais inespecíficos de aspergilose pulmonar invasiva. O estudo verificou que a maior parte dos pacientes com CAPA eram do sexo masculino com média de idade de 72 anos, portadores de comorbidades como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão e doenças cardíacas, doença autoimune, obesidade, leucemia mieloide aguda ou Linfoma de Hodgkin e uso de corticosteroides. A taxa de mortalidade foi de 71,4% (ALMEIDA JUNIOR et al., 2022).

Outro estudo realizado em um hospital de Manaus (AM), realizou 50 autópsias de pacientes *post-mortem* que estavam internados na UTI, entre abril e julho de 2020. Através de exames histopatológicos e dosagem de galactomanana, apenas 02 autópsias apresentaram *Aspergillus spp.*, concluindo que os exames são imprecisos e talvez a infecção tenha sido subestimada, sendo necessário um tratamento presuntivo para reduzir as altas taxas de mortalidade causada pela CAPA em nosso país (FARIAS et al, 2021).

No Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (SP), no período de junho de 2020 a dezembro de 2021, foram isoladas 135 amostras de *Aspergillus spp.*, 18 foram obtidas por cultura de amostras do trato respiratório de 16 pacientes internados com COVID-19. 1 caso isolado de *Aspergillus*, tornou-se inviável e, os outros 17 foram copilados com outros achados diagnósticos. A identificação de *Aspergillus* foi feita por observação macro e micromorfológica, obtendo positividade em 12 casos de Aspirado Traqueal, 3 casos de LBA e em 2 de escarro. De acordo com o critério estabelecido pela ECMM/ISHAM, dos 15 casos do estudo, 5 foram classificados como provável CAPA, 7 casos foram CAPA presumida, sem confirmação, 3 casos não houve suspeita de CAPA. Todos os 15 pacientes foram internados por insuficiência respiratória, sendo que apenas 13 receberam todo o suporte adequado, todos tinham comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica (3), doença pulmonar intersticial (1), imunossupressão (2), e relato de tabagismo ou álcool (COCIO et al., 2023).

Martins et al. (2021), acompanharam 716 pacientes confirmados por diagnóstico molecular de RT-PCR para COVID-19. Destes, 55 casos tinham infecção invasiva por fungo, no entanto a coinfeção fúngica foi constatada somente em oito pacientes, sendo três casos de aspergilose. A aspergilose foi diagnosticada durante a estada desses pacientes na UTI, aproximadamente oito dias após necessitarem de ventilação mecânica. Embora dois pacientes tenham recebido tratamento antifúngico com voriconazol, todos os pacientes positivos para aspergilose neste estudo morreram, incluindo dois homens com 66 e 68 anos e uma mulher com 68 anos. Concluiu-se assim, que a CAPA geralmente aparece após a ad-

missão do paciente na UTI, acometendo pacientes com complicações pulmonares ou ventilações mecânicas prolongadas (COCIO et al, 2023).

Trápaga et al. (2024) avaliaram a prevalência e dados clínicos-epidemiológicos de 87 pacientes internados na UTI de um hospital terciário na região sul do Brasil em ventilação mecânica, com e sem COVID-19 grave. Dos 87 pacientes, 31 apresentavam COVID-19 grave. Para o diagnóstico de Aspergilose Invasiva Pulmonar (AIP) ou CAPA, algoritmos incluindo fatores do hospedeiro e critérios micológicos (cultura positiva para *Aspergillus spp.*, imunoensaio para detecção de galactomanana e/ou qPCR) foram utilizados. A incidência geral de AIP ou CAPA, foi de 73 casos/1000 hospitalizações na UTI. A aspergilose ocorreu em 13% (4/31) dos pacientes com COVID-19 e em 16% (9/56) dos pacientes gravemente enfermos sem COVID-19, com taxas de mortalidade de 75% (3/4) e 67% (6/9), respectivamente, mostrando assim a necessidade de profissionais mais capacitados a trabalharem em UTI e um acesso melhorado aos testes diagnósticos mais sensíveis para detecção dos marcadores dessa infecção (TRÁPAGA et al. 2024).

Candidíase associada à COVID-19 (CAC)

A Candidíase é uma micose oportunista causada por leveduras do gênero *Candida* que possuem uma forte ligação com a COVID-19 devido a diminuição da imunidade que pode ser ocasionada pelo uso de antibióticos e anti-inflamatórios corticóides. O gênero é amplamente presente nas mucosas dos sistemas respiratório, digestivo e urinário, fazendo parte da microbiota humana (BUSTAMANTE, 2022).

Dentre as principais espécies que causam infecções estão *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, e atualmente a nova espécie emergente multirresistente *C. auris* (BUSTAMANTE, 2022; SVEDESE, 2022).

Devido ao seu potencial de virulência, as espécies de *Candida*, embora geralmente comensais, podem ocasionar infecções invasivas (candidemia) em situações de enfraquecimento do sistema imunológico (BUSTAMANTE, 2022). A candidemia é uma infecção sistêmica sendo frequentemente de origem nosocomial causando invasão da corrente sanguínea, podendo acometer vários órgãos (BEŞTEPE DURSUN et al., 2022).

As infecções fúngicas invasivas são monitoradas devido ao enfoque na resistência a antifúngicos e sua detecção deve ser realizada a partir de buscas ativas por meio de culturas, métodos rápidos e testes sorológicos para casos suspeitos dessa infecção (MARTINS et al., 2021).

Carvalho de Melo et al. (2023) afirmam que a formação de biofilmes pelas espécies de *Candida*, principalmente *C. albicans*, são um grande problema pois contribuem para sua patogenicidade, dificultando o tratamento e sua eliminação, resultando em infecções hospitalares.

As altas taxas de infecção por *Candida sp.* se devem a complicações associadas a internação, como por exemplo a necessidade do uso do acesso venoso central, procedimentos invasivos, superfícies inanimadas, entre outros (MARTINS et al., 2021). Os fungos podem ser isolados de materiais clínicos como aspirado traqueal, cateter, sangue e urina, sendo frequentemente associados ao alto risco de morte (SILVA et al., 2021; SVEDESE et al., 2022).

O estudo de Almeida Junior et al. (2021a) demonstrou que foi possível isolar colônias não somente dos pacientes, mas em fômites, sendo possível mapear a transmissão cruzada e manter o controle e precaução. A troca dos termômetros digitais para os infravermelhos, foi uma boa medida para evitar a transmissão, já que houve isolamento de colônias de leveduras da axila dos pacientes (CARVALHO DE MELO et al., 2023).

A taxa de coinfeção fúngica com o COVID-19 (CAC) pode variar devido à heterogeneidade das populações, dificultando assim, uma comparação precisa entre diferentes localidades (MARTINS et al., 2021). Alguns estudos mostraram que a CAC aumentou em duas vezes a taxa de mortalidade nos pacientes graves de COVID-19. Sabe-se hoje que as taxas de mortalidade por candidemia, atingem 36 a 63% em pacientes pertencentes a diferentes grupos. Dessa forma, um estudo realizado na UTI também de um hospital de Belo Horizonte, mostrou que pacientes hospitalizados com COVID-19 grave associado à candidíase tem um risco 5 vezes maior de morte quando comparados a pacientes sem coinfeções, além de apresentar um tempo médio de internação e mortalidade mais longos quando comparados àqueles pacientes que apresentavam apenas a COVID-19 (SINGULANI et al., 2023).

A utilização de corticoterapia prolongada e outras medicações podem imunossuprimir o paciente durante o tratamento da COVID-19, favorecendo a infecção por *Candida sp.* (ALMEIDA JÚNIOR et al., 2021a; SEGRELLES-CALVO et al., 2021).

Silva et al. (2021) analisaram a morte de 212 pacientes severamente acometidos pela COVID-19 em um hospital de Belo Horizonte. Foi avaliado as coinfeções, tipo de microrganismo, locais da infecção, comorbidades e tempo de hospitalização. O isolamento de fungos e/ou bactérias ocorreu em 89 pacientes dos quais 83,14% foram a óbito. Dos 89 pacientes, 34 tiveram cultura positiva para bactéria, 25 para fungo e 30 para ambos, aumentando o risco de morte quando comparado com culturas negativas. Nas culturas positivas para fungo, espécies de *Candida* estavam presentes em 98,2% das amostras e *Aspergillus* em 5,5%. As taxas de mortalidade para infecções causadas por *Candida*, foi de 90,5% para espécies não-*albicans* e 76,5% para *C. albicans*. A alta taxa de isolamento de espécies não-*albicans* pode ser devido a menor sensibilidade de algumas espécies aos antifúngicos. Embora as infecções bacterianas sejam mais comuns em pacientes críticos, as infecções fúngicas não devem ser subestimadas, apesar de ser difícil estabelecer critérios entre colonização e infecção por esse grupo de leveduras, aumentando assim as chances de óbito.

Durante o período entre fevereiro e dezembro de 2020, um total de 716 pacientes diagnosticados com COVID-19 foram atendidos em um hospital universitário em Campinas (SP). Dentre esses pacientes, 8 deles foram identificados com uma coinfeção fúngica, com idades variando de 28 a 77 anos, sendo a maioria do sexo masculino. Dos oito pacientes, 04 apresentaram uma coinfeção por *Candida sp.*, sendo que em 03 casos o diagnóstico foi feito após a admissão na UTI. O quarto paciente teve um quadro de endocardite e foi hospitalizado duas vezes, com um intervalo de 28 dias entre as internações. A infecção fúngica foi diagnosticada um dia antes da COVID-19. As espécies isoladas foram *C. orthopsilosis*, *C. albicans*, *C. krusei* e *C. lusitaniae*, através de hemocultura. Apesar do tratamento para COVID-19 e infecção fúngica, infelizmente todos os quatro pacientes falece-

ram (MARTINS et al., 2021).

Atualmente a espécie emergente *C. auris* é considerada um problema de saúde pública devido a suas altas taxas de morbidade e mortalidade quando associadas com infecções na corrente sanguínea. Por ser termotolerante, ao contrário da maior parte dos fungos, possui alta capacidade de adaptação aos ambientes por longos períodos de tempo, alta capacidade de formar biofilme, se adaptando fora do organismo humano, o que aumenta o risco de colonização e infecções no ambiente hospitalar (CARVALHO DE MELO et al., 2023).

A *C. auris* foi primeiramente identificada em humanos no ano de 2009 no Japão e logo se espalhou pelo mundo (ALMEIDA JÚNIOR et al., 2021b; CARVALHO DE MELO et al., 2023). Após o surgimento dessa espécie na América do Sul, a Organização Pan-Americana de Saúde solicitou a detecção e notificação precoce para controlar a propagação e a contaminação. Com isso, em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária emitiu uma documentação para servir como alerta e orientação para os laboratórios e equipes de controle hospitalar (ALMEIDA JÚNIOR et al., 2021b).

Em dezembro de 2020, a cidade de Salvador registrou seu primeiro caso de *C. auris* no Brasil, ocorrido em um paciente internado por COVID-19 (DE JONG et al., 2021). Almeida Junior et al. (2021b) também relataram outros 2 casos em Salvador no mesmo ano. Um dos casos foi de um paciente masculino, 59 anos, internado em outubro de 2020 com síndrome respiratória aguda por COVID-19, sendo necessário ventilação mecânica e hemodiálise. Cultura do cateter venoso central positivou para *C. auris*, teve várias infecções bacterianas associadas, mas após tratamento teve alta hospitalar no 49º dia. Outro caso relatado foi de uma mulher, 74 anos, com insuficiência renal crônica e outras comorbidades, internada em novembro de 2020 com COVID-19. Após 30 dias recebendo corticosteróides e ventilação mecânica, a hemocultura positivou para *C. auris* e outras infecções bacterianas associadas, e a paciente veio a óbito em janeiro de 2021.

O potencial emergente e alarmante da *C. auris* na última década tem se tornado preocupante por ser um patógeno oportunista que vem ocorrendo em ambientes hospitalares e com alta resistência a fármacos (superfungo), na maioria das vezes acometendo pacientes susceptíveis e provocando infecções principalmente na corrente sanguínea (ALMEIDA JUNIOR et al., 2021a; SVEDESE et al., 2022). Com a pandemia, o aumento de pacientes internados em UTIs favoreceu o alastramento das infecções por *C. auris* demonstrando taxas de mortalidade acima dos 50% (ALMEIDA JUNIOR et al., 2021b).

A identificação da *C. auris* deve ser rápida e comunicada de imediato a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar assim que reconhecida. O estudo de Svedese et al. (2022) mostrou que a partir da identificação de *C. auris*, evidenciou-se alta letalidade quando associada ao coronavírus, citando como exemplo a Índia, em que a taxa de mortalidade foi de 60%. No Brasil, apesar de serem poucos os relatos de associação com a COVID-19, sua dispersão gerou um impacto negativo na evolução de pacientes.

Carvalho de Melo et al. (2023), durante a pandemia, isolaram *C. auris* de 9 pacientes (amostras de urina e swab da região axilar e inguinal) em um hospital de Recife (PE) e mostraram a grande capacidade dessa espécie em formar biofilme. Apesar de não ter tido relação com a COVID-19, a presença de *C. auris* no ambiente hospitalar e sua grande capaci-

dade de formar biofilme, implica em maior permanência da levedura no ambiente, equipamentos e no organismo do paciente. Os autores acreditam que isso contribuiu grandemente para a disseminação das cepas no ambiente hospitalar.

Apesar da candidemia ser a forma clínica mais preocupante e perigosa da candidíase, a manifestação oral também acomete frequentemente pacientes debilitados, dificultando seu restabelecimento, pois dificulta a deglutição e pode se tornar sistêmica quando ocorre quebra de barreiras ou grande debilidade imunológica. O Hospital Alvorada Brasília encontrou em março de 2020 um indivíduo de 67 anos diagnosticado com COVID-19. Este paciente apresentou sintomas respiratórios e manifestações orais, incluindo candidíase oral grave e herpes, potencialmente exacerbadas pela presença de língua geográfica. Foi realizado um plano de tratamento de 30 dias composto por fluconazol e nistatina. Após internação hospitalar de 44 dias, o paciente recebeu alta e se recuperou da doença com sucesso, ressaltando assim, a importância da inclusão de dentistas como parte de uma equipe multidisciplinar em UTI para melhorar os resultados de saúde bucal de indivíduos gravemente enfermos (AMORIM DOS SANTOS et al., 2020).

Mucormicose associada à COVID-19 (CAM)

No início de 2021, uma condição conhecida como Mucormicose Associada à COVID-19 (CAM) começou a atrair atenção internacional, inicialmente na Índia. A CAM é provocada por fungos pertencentes à ordem *Mucorales*, abrangendo espécies como *Rhizopus sp* e *Mucor sp.*, cujas infecções podem induzir necrose tecidual, além de manifestações rinocerebral e pulmonar mais comuns ao diagnóstico (HOENIGL et al., 2022).

Os fungos da ordem *Mucorales* são encontrados em matéria orgânica em decomposição, como pão, frutas, vegetais e excrementos de animais. A transmissão não ocorre entre humanos ou de animais para humanos, mas sim por meio da inalação ou ingestão de esporos do fungo, além de sua introdução por meio de ferimentos ou queimaduras. No Brasil, casos confirmados de CAM foram registrados no Amazonas, Pará, Mato Grosso do Sul, Pernambuco e Rio Grande do Norte, com casos suspeitos em Goiás e São Paulo. No entanto, esses casos não foram relatados ao Centro de Informações Estratégicas de Vigilância da Saúde. No primeiro semestre de 2021, foram registrados no Brasil 49 casos de mucormicose, um número que ultrapassou os 36 casos de 2020, indicando uma tendência de aumento (FREITAS, 2022).

Kundu e Singla (2022), ressaltam que, o diagnóstico da mucormicose é baseado na observação microscópica de hifas largas com ramificação em ângulo reto e quando há suspeita de mucormicose pulmonar, uma opção valiosa é a realização de biópsias pulmonares, embora a viabilidade desse procedimento dependa do estado clínico do paciente. Em casos de pacientes gravemente enfermos na UTI, a biópsia pode ser invasiva e, em tais situações, pode ser substituída pelo LBA.

Monte Júnior et al. (2020) realizaram um estudo no Hospital das Clínicas, em São Paulo, onde foi relatado o caso de um paciente de 86 anos, com hipertensão arterial apresentando sintomas gastrointestinais. O paciente positivou para COVID-19 por insuficiência respiratória, sendo internado na UTI e tratado com corticosteróides e antibióticos. Foi realizada esofago-

gastroduodenoscopia (EGD) que revelou úlceras gástricas necrosantes e o exame anatomopatológico do esôfago revelou mucormicose. O paciente não foi tratado com antifúngicos e veio a falecer após a EGD, sendo sugestivo de que o uso de corticosteroides foi propício para o estabelecimento do fungo no organismo.

Outro estudo relatou casos de pacientes internados com mucormicose, no Sudeste do Brasil, o estudo foi dividido entre o período pré (2019 – 2020) e início da pandemia (2020 – 2021). Até o momento em que se sabe, foram relatados 5 casos positivos de CAM, sendo 4 casos relatados em São Paulo, e 01 caso em Belo Horizonte, onde a manifestação clínica foi a forma rinocerebral. Quatro pacientes apresentavam diabetes mellitus, sendo 03 com COVID grave necessitando de ventilação mecânica. A maior prevalência de casos nos grandes centros, são devido a maior capacidade diagnóstica e ao maior número de pacientes acometidos pela COVID-19, além do tratamento com antibióticos ou antifúngicos aumentarem os níveis glicêmicos nos pacientes podendo levá-los a óbito (SANTOS et al., 2023).

Segundo o estudo realizado por Farias et al. (2021), o Brasil é um dos países que relatou mais casos de mucormicose na América Latina (59 casos). Um caso associado à COVID-19 foi confirmado em Manaus de um paciente de 56 anos, com histórico de diabetes tipo 2. Foi internado em abril de 2021 e morreu 4 dias depois. O surgimento da CAM deve ter sido favorecido por fatores como diabetes não controlada e altas doses de corticosteroides para tratamento da COVID-19.

Para a padronização da CAM a ANVISA lançou critérios diagnósticos para suspeita de mucormicose, que incluíam: pacientes descompensados de diabetes, com alterações radiológicas pulmonares (sinal do halo reverso na TC) e diagnóstico de COVID grave, que durante o tratamento receberam corticosteróides e apresentavam sinusite aguda ou um dos seguintes sinais: **precoce**: agudo e dor localizada (que irradia até os olhos), febre, dor facial intensa; ou **tardio**: úlcera nasal com exsudato preto, edema facial, necrose ao redor do nariz, sangramento nasal (ANVISA, 2021).

Oliveira et al. (2022) realizaram um estudo onde relataram 3 casos de mucormicose associada a COVID-19, no Hospital das Clínicas, em Ribeirão Preto (SP), em pacientes estavam internados com COVID-19 e corticoterapia endovenosa. O primeiro e o segundo caso eram indivíduos de 69 e 70 anos respectivamente. O primeiro era diabético e, após 14 dias de internação, apresentou dor e mobilidade dentária, o paciente foi submetido a exames radiológicos, apresentou abscessos em seio maxilar e erosões ósseas. O segundo apresentou múltiplos abscessos na parte craniana da face e orbital após 20 dias de corticoterapia. Foram realizadas biópsia e cultura dos dois casos que positivaram para estruturas compatíveis com *Mucor sp.* O terceiro caso, paciente de 44 anos, apresentou sinusite após a corticoterapia, sendo submetido a exames radiológicos que identificaram abscessos nos seios frontais. Foi realizada biópsia e cultura que positivou para estruturas compatíveis com *Rhizopus sp.*

A CAM costuma ser identificada em pacientes com quadros graves da doença, que já possuem outros fatores de risco para mucormicose, como diabetes, além do uso excessivo de medicamentos imunossupressores, como corticosteroides e tocilizumabe, empregados no tratamento de casos severos de COVID-19 (CDC, 2023). Sendo assim, quanto mais cedo

for realizado o diagnóstico e iniciado o tratamento para esses fungos invasivos, menor serão as taxas de mortalidade.

Criptococose associada à COVID-19 (CACI)

Criptococose é uma infecção fúngica sistêmica oportunista causada por leveduras capsuladas do gênero *Cryptococcus sp.* que ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos (GUIMARÃES et al., 2022; PINHEIRO et al., 2022; PIPITONE et al., 2022). Esses fungos são encontrados na natureza e são comuns em árvores, solo e fezes de pombos. A infecção inicial ocorre quando o fungo é inalado, formando um complexo primário nos pulmões. Geralmente, essa infecção primária não leva ao desenvolvimento de sintomas graves, já que o organismo é capaz de controlar a infecção, no entanto, em situações de imunossupressão, pode causar infecções mais graves, de sistema nervoso central (SNC) ou disseminada (BUSTAMANTE, 2022).

Já foram descritas cerca de 39 espécies, destacando-se duas principais por possuírem maior ocorrência em humanos e animais, que são *C. neoformans* e *C. gatti* (BUSTAMANTE, 2022; GUIMARÃES et al., 2022; PIPITONE et al., 2022).

O desenvolvimento inicial desta infecção ocorre principalmente nos pulmões, geralmente migrando para SNC, levando a complicações como a possibilidade de desenvolvimento de meningite (BENELLI et al., 2021; PINHEIRO et al., 2022; PIPITONE et al., 2022).

Esta infecção possui caráter invasivo pois está principalmente relacionada a pacientes submetidos a transplantes de órgãos e HIV positivos, devido à cronicidade da imunossupressão, que favorecem também o acometimento pela COVID-19. A linfopenia ocasionada pela COVID-19 ocasiona a desregulação de linfócitos T gerando direta associação com coinfeções oportunistas, como no caso da Criptococose (PASSARELLI et al., 2020).

Durante a pandemia da COVID-19 pouca atenção foi dada a esta infecção oportunista, ocasionando a progressão da doença aliada a um diagnóstico tardio, culminando, portanto, na morte de pacientes. Sintomas neurológicos e sistêmicos não deveriam ser negligenciados, fator que ocorreu devido a intensas buscas sobre a COVID-19 nos pacientes sem dar a devida atenção às infecções oportunistas (BENELLI et al., 2021).

Guimarães et al. (2022), relataram um caso no Rio de Janeiro, de paciente com 70 anos, submetido a transplante hepático devido a cirrose e hepatocarcinoma, com boa evolução pós-transplante. No quinto dia evoluiu com insuficiência respiratória, foi intubado e iniciou hemodiálise. Após complicações contínuas e diagnóstico de COVID-19, o paciente veio a falecer e a análise das amostras sanguíneas revelou a presença de *C. neoformans*. Além das múltiplas complicações que o paciente enfrenta, é crucial salientar que infecções fúngicas invasivas têm o potencial de agravar consideravelmente o quadro dos pacientes com COVID-19, especialmente nos casos de aspergilose invasiva, candidemia e mucormicose. Embora os relatos de criptococose associada à COVID-19 sejam raros, a presença dessa infecção pode ter complicado a evolução de pacientes transplantados infectados pelo coronavírus.

No estudo de Passareli et al. (2020) ficou evidente a coinfeção de um paciente com COVID-19, durante sua internação, pois por meio de uma hemocultura foi possível identificar a infecção por *C. neoformans*, levando o paciente a óbito por agravar seu quadro respiratório.

Existem poucos relatos na literatura, relacionando criptococose à COVID-19, mas é um problema muito sério, pois geralmente a criptococose está associada a imunodepressão, como visto em pacientes HIV positivos antes do início da terapia antiretroviral (HAART) ou com outras doenças graves (PIPITONE et al., 2022).

Paracoccidioidomicose associada à COVID-19

A paracoccidioidomicose (PCM) é provocada pelos fungos termodimórficos *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*. Em temperaturas mais baixas (25°C) eles se apresentam na forma de fungos filamentosos, enquanto em temperaturas mais altas, como os 37 °C do corpo humano, assumem a forma de levedura, que é patogênica para seres humanos e alguns animais, sendo esse um importante fator de virulência. Devido à presença desses fungos no solo na forma de filamentos, a PCM é mais comum em pessoas que lidam diretamente com solo contaminado, como os profissionais das atividades agrícolas. A contaminação ocorre pela inalação de esporos e fragmentos celulares presentes no solo, afetando assim as vias respiratórias (HAHN et al., 2022).

De acordo a OMS, o fato de a PCM ser considerada uma doença fúngica tropical negligenciada fez com que a mesma sofresse efeitos negativos durante a pandemia afetando o acompanhamento e diagnóstico dos casos. O surgimento de sintomas da PCM é muito mais lento em comparação aos da COVID-19, colocando o tratamento dessa doença como uma prioridade. Outro ponto relacionado ao contexto pandêmico, os recursos estão sendo direcionados para as pesquisas em relação a fisiopatologia, tratamento e controle da COVID-19, e em consequência disso, menos recursos são destinados às pesquisas relacionadas a doenças tropicais como a PCM (NARGESI; BONGOMIN; HEDAYATI, 2021). Somado a isso, a destinação integral de alas hospitalares para tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19, negligenciou o ainda mais, o tratamento e atenção aos pacientes com doenças infecciosas. Tal quadro, associado às complicações pulmonares causadas pela PCM, podem retardar o diagnóstico e dificultar o tratamento para COVID-19, o que acelera o quadro de piora nestes pacientes (DE MACEDO et al., 2020).

Em razão da alta transmissibilidade do novo coronavírus, sobretudo nosocomial, e as complicações da PCM, que afetam também o sistema imune, é possível que haja coinfeção entre estas doenças, de difícil diagnóstico inicial. Embora poucos casos tenham sido descritos, a PCM pode representar um fator de risco para casos graves de COVID-19. Na forma crônica da PCM, o abuso frequente de tabaco, doença pulmonar obstrutiva crônica e alterações pulmonares causadas pela infecção levam à fibrose tecidual, justificando esse risco aumentado. Esses pacientes são geralmente trabalhadores rurais que moram no campo e foram acometidos pela epidemia de COVID-19. A PCM juvenil, embora mais rara, tem apresentado casos crescentes em áreas urbanas, sendo uma forma clínica mais grave, cuja imunossupressão e complicações podem impor um risco maior se associadas à infecção por SARS- CoV-2. Em março de 2020, foi relatado um caso de coinfeção entre a PCM juvenil e a COVID-19. Paciente do sexo masculino de 19 anos foi admitido ao hospital da Fiocruz (RJ) com histórico longo de perda de peso, nódulos, distensão abdominal e lesões cutâneas clássicas da PCM, levantaram algumas suspeitas, além de apresentar aumento do linfonodo

inguinal esquerdo, que foi então aspirado, identificando estruturas fúngicas típicas de *Paracoccidioides sp.* Devido ao seu quadro clínico, o paciente foi internado em quarto isolado com condições específicas de ventilação até que a coinfeção por tuberculose fosse descartada. Durante seu período de internação, complicações relacionadas à PCM vieram à tona, sendo necessário sua transferência para a UTI, onde apresentou falência renal e síndrome aguda respiratória, o que aliado aos resultados da radiologia confirmou também a infecção por COVID-19. Concluiu-se que este paciente contraiu COVID-19 durante sua internação para tratamento da PCM, fato este corriqueiro em coinfeção micose-COVID-19. O paciente se recuperou da COVID-19 e quanto a PCM, o tratamento provavelmente perdurou por mais tempo, por se tratar de uma infecção de decurso crônico (DE MACEDO et al., 2020).

Devido à dificuldade de rastreamento dessa infecção fúngica, o mesmo grupo executou em 2023 um estudo onde foram revisados prontuários médicos com diagnóstico de PCM em pacientes de um hospital no Rio de Janeiro que apresentavam sintomas clínicos, achados radiológicos e/ou diagnóstico laboratorial de COVID-19 em qualquer momento durante o tratamento agudo ou de acompanhamento. Foram identificados no estudo 117 pacientes com PCM, sendo a maioria do sexo masculino com média de idade de 38 anos. A COVID-19 variou de leve a grave na PCM aguda e apenas um paciente com PCM crônico foi a óbito, mostrando assim que a gravidade da doença é variável, principalmente quando está na forma crônica e apresenta envolvimento pulmonar, e uma vez que essas duas doenças compartilham similaridades clínicas, a PCM é negligenciada, o que explica a ausência de relatos de infecção durante a pandemia, sendo necessária uma melhor atenção na identificação de coinfeções por PCM (DE MACEDO et al., 2023).

Considerações finais

Neste trabalho foram revisados artigos publicados associando COVID-19 e coinfeções fúngicas, incluindo com dados brasileiros. Nem todas as publicações se aprofundaram nos relatos de casos e dados dos pacientes como sexo, idade, tipo de diagnóstico realizado, tratamento utilizado e número de óbitos. Apesar da ANVISA determinar a notificação dos casos de *C. auris* e os casos de candidemia, aspergilose invasiva e mucormicose associados à COVID-19, na maioria das vezes os pacientes vão a óbito sem serem diagnosticadas as coinfeções, não mostrando a real proporção do problema.

Mostramos nessa revisão alguns relatos ocorridos aqui no Brasil pelos fungos oportunistas mais frequentes, não significando que outros agentes como: *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium sp*, podem ter causado coinfeções, mas não existem artigos publicados até o momento.

O tema é de extrema importância atualmente para que os profissionais da saúde e a população em geral possam compreender os perigos que os fungos trazem para os pacientes acometidos pela COVID-19, representando um grande problema dentro do frágil ambiente hospitalar, com a finalidade de evitar tais infecções. Uma grande parcela da população é acometida por doenças graves (SIDA, carcinomas) ou passam por procedimentos complexos no ambiente hospitalar (transplantes, cirurgias, ventilação mecânica).

nica), ficando susceptíveis a adquirir microrganismos que podem complicar ainda mais seu quadro clínico. Sendo assim, o estudo trouxe a luz um pouco mais de conhecimento acerca da relação entre infecções fúngicas invasivas e a COVID-19, e do impacto devastador que não deve ser subestimado.

Dado que a maioria dos casos de coinfeção inicia-se na UTI, a implementação de medidas profiláticas para evitar a disseminação dessas infecções no ambiente hospitalar é essencial. Portanto, para reduzir a incidência de infecções associadas à COVID-19, é crucial adotar medidas preventivas tanto no hospital quanto fora dele, continuar com a vacinação da população, utilizar diagnósticos laboratoriais rápidos aliados ao diagnóstico clínico e aplicar um tratamento antifúngico adequado para impedir o avanço da infecção fúngica. E por fim, para que tenhamos mais acesso a dados epidemiológicos, é importante relatar os novos casos e detalhes acerca das coinfeções fúngicas no contexto da COVID-19.

Referências bibliográficas

- ALMEIDA JUNIOR, J. N.; BRANDÃO, I. B.; FRANCISCO, E. C.; ALMEIDA, S. L. R.; DIAS, P. O.; PEREIRA, F. M.; FERREIRA, F. S.; ANDRADE, T. S.; COSTA, M. M. M.; JORDÃO, R. T. S.; MEIS, J. F. COLOMBO, A. L. Axillary Digital Thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil. **Mycoses**, v.64, n.9 p.1062–1072, 2021a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009677/>. Acesso em 23 de jul. de 2023.
- ALMEIDA JUNIOR, J. N.; FRANCISCO E. C.; HAGEN F., BRANDÃO I. B.; PEREIRA F. M.; DIAS P. H. P.; COSTA M. M. M.; SOUZA J. R. T.; GROOT T.; COLOMBO A. L. Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 Intensive Care Unit. **Journal of fungi**, v.7, n.3, p.220, 2021b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803060/>. Acesso em 23 de jul. de 2023.
- ALMEIDA JUNIOR, J. N.; DOI, A. M.; WATANABE, M. J. L.; MALUF, M. M.; CALDERON, C. L.; SILVA, M. Jr.; PASTERNAK J.; KOGA, P. C. M.; SANTIAGO, K. A. S.; ARANHA, L. F. C.; SZARF, G.; TELES, G. B. S.; FILIPPI, R. Z.; PAES, V. R.; BAETA, M.; HAMERSCHLAK, N.; MANGUEIRA, C. L. P.; MARTINO, M. D. V. COVID-19-associated aspergillosis in a Brazilian referral centre: Diagnosis, risk factors and outcomes. **Mycoses**, v.65, n.4, p.449–457, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35174567/>. Acesso em: 22 de ago. de 2023.
- AMORIM DOS SANTOS, J.; NORMANDO, A. G. C.; CARVALHO DA SILVA, R. L.; DE PAULA, R. M.; CEMBRANEL, A. C.; SANTOS-SILVA, A. R.; GUERRA, E. N. S. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? **International Society for Infectious Diseases**, v.97, p.326–328, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526392/>. Acesso em: 20 de nov. De 2023
- ARAÚJO, 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.163–166, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1349052>. Acesso em: 22 de ago. De 2023.
- BENELLI, L. J.; BASSO, R. P.; RODRIGUES, M. L.; POESTER, V. R.; MUNHOZ, L. S.; AQUINO, V. R.; STEVENS, D. A.; XAVIER, M. O. Coinfection of disseminated cryptococcosis and BK Virus, a casualty of missed diagnosis during the COVID-19 Pandemic: A case report and review of the literature. **Current medical mycology**, v.7, n.3, p.44–49, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35528625/>. Acesso em 05 de ago. de 2023.

- BEŞTEPE DURSUN, Z.; SIPAHIOĞLU, H.; CIVAN YÜKSEL, R.; SAV, H.; ÇELİK İ. Risk factors and lethality associated with Candidemia in severe COVID-19 patients. **Current medical mycology**, v.8, n.1, p.32-38, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9548077/>. Acesso em 15 de set. de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil: Painel Coronavírus. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 13 dez. 2025.
- BRANDT F.P., SAWAZAKI, J.A., CAVALCANTE, R.S. Epidemiology of candidemia during COVID-19 pandemic era in a teaching hospital: A non-concurrent cohort study, **Medical Mycology**, Volume 62, n. 7, July 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myae069> Acesso em: 10 de out de 2024.
- BUSTAMANTE, K. B. R. COVID-19 e coinfeções fúngicas. **Repositório Unifesp**, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/xmlui/handle/11600/63364>. Acesso em 10 de set. de 2023.
- CARVALHO DE MELO C.; SOUSA, B. R.; COSTA, G. L.; OLIVEIRA, M. M. E.; LIMA-NETO R. G. Colonized patients by Candida auris: Third and largest outbreak in Brazil and impact of biofilm formation. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v.23, n.13, p.1033707, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36756619/>. Acesso em 10 de out. de 2023.
- CASCELLA, M.; RAINIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S. C.; DiNAPOLI, R. Features, evaluation and treatment of coronavirus (COVID-19). **Stat Pearls Publishing**, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>. Acesso em: 25 de jul. de 2023.
- CDC. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. **COVID-19**, 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Acesso em: 24 out. 2023.
- CHATTERJE, S.; NALLA, L. V.; SHARMA, M.; SHARMA, N.; SINGH, A. A.; MALIM, F. M.; GHATAGE, M.; MUKARRAM, M.; PAWAR, A.; PARIHAR, N.; ARYA, N.; KHAIRNAR, A. Association of COVID-19 with comorbidities: AN update. **ACS Pharmacology & translational science**, v.6, n.3, p.334-354, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10000013/>. Acesso em: 03 de ago. de 2023.
- CLEONICE MARIA MICHELON; ALEXANDRE PICCININI. Presença de RNA do SARS-CoV-2 em fezes de pacientes com COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2020. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/presenca-de-rna-do-sars-cov-2-em-fezes-de-pacientes-com-covid-19/>. Acesso em: 12 de dez. De 2023.
- COCIO, T. A.; SIQUEIRA, L. P. M.; RICILUCA, K. C. T.; GIMENES, V. M. F.; ANDRADE, T. S.; BENARD, G.; MARTÍNEZ, R.; BOLLELA, V. R. Significance of Aspergillus spp. isolation in defining cases of COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis - CAPA. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v.27, n.4 p. 102793, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37507102/>. Acesso em: 25 de set. de 2023.
- DE JONG, A. W.; FRANCISCO, E. C.; DE ALMEIDA, J. N. Jr.; BRANDÃO, I. B.; PEREIRA, F. M.; DIAS, P. H. P.; DE MIRANDA COSTA, M. M.; DE SOUZA JORDÃO, R. T.; VU, D.; COLOMBO, A. L.; HAGEN, F. Nanopore Genome Sequencing and Variant Analysis of the Susceptible Candida auris Strain L1537/2020, Salvador, Brazil. **Mycopathologia**, v.186, n.6, p.833-887, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669105/>. Acesso em: 10 de nov de 2023.

- DE MACEDO, P. M.; FREITAS, D. F. S.; VARON, A. G.; LAMAS, C. D. C.; FERREIRA, L. C. F.; FREITAS, A. D.; FERREIRA, M. T.; NUNES, E. P.; SIQUEIRA, M. M.; VELOSO, V. G.; DO VALLE, A. C. F. COVID-19 and acute juvenile paracoccidioidomycosis coinfection. **PLoS neglected tropical diseases**, v.14, n.8, p. e0008559, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417084/>. Acesso em: 12 de nov de 2023.
- DE MACEDO, P. M., BENKO, L. M. P., FALCÃO, E. M. M., NOSANCHUK, J. D., ALMEIDA-PAES, R., DO VALLE, A. C. F. (2023). COVID-19 in patients with paracoccidioidomycosis. **PLoS neglected tropical diseases**, 17(5), e0011322. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.001132>. Acesso em 10 de out de 2024.
- FARIAS, L. A. B. G.; DAMASCENO, L. S.; BANDEIRA, S. P.; BARRETO, F. K. A.; LEITÃO, T. D. M. J. S.; CAVALCANTI, L. P. G. COVID-19 associated Mucormycosis (CAM): Should Brazil be on alert? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.54, p.e0410 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437445/>. Acesso em 18 de out. de 2023.
- FREITAS, M. C. Infecções Fúngicas associadas a COVID-19. **Boletim MicroVita**, n.3, 2022. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/bolmicrovita/article/view/47758>. Acesso em: 29 de ago. de 2023.
- GUIMARÃES, L. F. D. A.; AZEVEDO, A. B.; BARROS, C. C.; SOUSA, C. C. T.; MIODOWNIK, F. G.; MIRANDA, L.; BASTO S. T.; SANTOS, U. C.; FERNANDES, E. D. S. M.; LOPES, G. S. Fungemia por *Cryptococcus neoformans* em receptor de transplante hepático com covid-19 grave. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.26, p.101907, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8829196/>. Acesso em: 15 de set. de 2023.
- HALLEK, M.; ADORIAN, K.; BEHREND, U.; ERTL, G.; SUTTORP, N.; LEHMANN, C. Post-COVID Syndrome. **Deutsches Arzteblatt internationa**, v.120, n.4, p.48-55, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633452/>. Acesso em 28 de jul. De 2023.
- HAHN, R. C.; HAGEN, F.; MENDES, R. P.; BURGER, E.; NERY, A. F.; SIQUEIRA, N. P.; GUEVARA, A.; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P. Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends. **Clinical microbiology reviews**, v.35, n.4, p.e00233-21, 2022 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9769695/>. Acesso em: 20 de nov de 2023.
- HOENIGL, M; SEIDEL, D; SPRUTE, R; CUNHA, C; OLIVERIO, M; GOLDMAN, G H; IBRAHIM, A S; CARVALHO, A. COVID-19-associated fungal infections. **Nature microbiology**, v.7, n.8, p.1127-1140, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35918423/>. Acesso em 05 de set. De 2023.
- HU, B; GUO, H; ZHOU, P; SHI, Z L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature reviews. Microbiology**, v.19, n,3, p.141-154, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>. Acesso em: 26 de jun. de 2023.
- KOEHLER, P.; BASSETTI, M.; CHAKRABARTI, A.; CHEN, S. C. A.; COLOMBO, A. L.; HOENIGL, M.; KLIMKO, N.; LASS-FLÖRL, C.; OLADELE, R. O.; VINH, D. C.; ZHU, L. P.; BÖLL, B.; BRÜGGEMANN, R.; GANGNEUX, J. P.; PERFECT, J. R.; PATTERSON, T. F.; PERSIGHEHL, T.; MEIS, J. F.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; WHITE, P. L.; VERWEIJ, P. E.; CORNELLY, O. A. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. **The Lancet. Infectious diseases**, v.21, n.6, p.e149-e162, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333012/>. Acesso em 07 de out. de 2023.

- KUNDU, R.; SINGLA, N. COVID-19 and Plethora of Fungal Infections. **Current fungal infection reports**, v.16, n.2, p.47-54, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35432691/>. Acesso em: 25 de set. de 2023.
- LAPA, J; ROSA, D; MENDES, J P L; DEUSDARA, R; ROMERO, G A S. Prevalence and associated factors of Post-COVID-19 Syndrome in a Brazilian cohort after 3 and 6 months of hospital discharge. **International journal of environmental research and public health**, v.20, n.1, p.848, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9820092/>. Acesso em: 29 de ago. de 2023.
- MARTINS, A. C.; PSALTIKIDIS, E. M.; LIMA, T. C.; FAGNANI, R.; SCHREIBER, A. Z.; CONTERNO, L. O.; KAMEI, K.; WATANABW, A.; TRABASSO, P.; RESENDE, M. R.; MORETTI, M. L. COVID-19 and fungal coinfections: A case series at a Brazilian referral hospital. **Journal de mycologie medicale**, v.31, n.4, p.101175, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303951/>. Acesso em: 05 de set. de 2023.
- MINA, S.; YAAKOUB, H.; ANNWEILER, C.; DUBÉE, V.; PAPON, N. COVID-19 and Fungal infections: a double debacle. **Microbes and infection**, v.24, n.8, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36030024/>. Acesso em: 28 de out. De 2023
- MONTE JÚNIOR, E. S. D.; SANTOS, M. E. L. D.; RIBEIRO, I. B.; LUZ, G. O.; BABA, E. R.; HIRSCH, B. S.; FUNARI, M. P.; MOURA, E. G. H. Rare and Fatal Gastrointestinal Mucormycosis (Zygomycosis) in a COVID-19 Patient: A Case Report. **Clinical endoscopy**, v.53, n.6, p.746-749, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207116/>. Acesso em 22 de set. de 2023.
- NARGESI, S.; BONGOMIN, F.; HEDAYATI, M. T. The impact of COVID-19 pandemic on AIDS-related mycoses and fungal neglected tropical diseases: Why should we worry? **PLoS neglected tropical diseases**, v.15, n.9, p.e0009092, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872288/>. Acesso em: 25 de out. De 2023
- NAVEEN, K. V.; SARAVANAKUMAR, K.; SATHIYASEELAN, A.; MUBARAKALI, D.; WANG, M. H. Human Fungal Infection, Immune Response, and Clinical Challenge—a Perspective During COVID-19 Pandemic. **Appl Biochem Biotechnol**, v.194, n.9, p.4244-4257, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35648275/>. Acesso em: 27 de set. de 2023.
- NHI. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **National Institutes of Health**. Available at. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em 29 de ago. de 2023.
- ANVISA. **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/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, 2021, p.1-38.
- OLIVEIRA, F. M.; MOTA, A. C. D. O; SANTOS, A. P. F. B.; SARRIS, A. B.; RUSSO, T. V. C.; ROCHA, M. D. G.; GASPAR, G. G.; FELICIANO, C. S.; BOLLELA, V. R.; MARTINEZ, R. Mucormicose em pacientes pós covid-19: relato de três casos. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.26, p.102487, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9461072/>. Acesso em 22 de out. de 2023.
- OMS. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. **OPAS**, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>. Acesso em: 06 de ago. de 2023.

- PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, v. 97, n. 1147, p. 312-20, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978337/>. Acesso em: 20 de jun. de 2023.
- PASSARELLI, V. C.; PEROSA, A. H.; SOUZA, L. K.; CONTE, D.; NASCIMENTO, O. A.; OTSUKAWA, J.; BELLEI, N. Detected SARS-CoV-2 in Ascitic Fluid Followed by Cryptococemia: a Case Report. **SN comprehensive clinical medicine**, v.2, n.11, p. 2414-2418, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047097/>. Acesso em 04 de out. de 2023.
- PINHEIRO, I. V.; RODRIGUES, M. Y. I.; LEITE, M. A. D. M.; TETILA, A. F. Criptococose disseminada em paciente imunocompetente coinfectado pelo vírus sars-cov-2: relato de caso. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p.101913, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8829187/>. Acesso em: 28 de set. de 2023.
- PIPITONE, G.; SPICOLA, D.; ABBOTT, M.; SANFILIPPO, A.; ONORATO, F.; DI LORENZO, F.; FICALORA, A.; BUSCEMI, C.; ALONGI, I.; IMBURGIA, C.; CIUSA, G.; AGRENZANO, S.; GIZZI, A.; MARASCIA, F. G.; GRANATA, G.; CIMÒ, F.; VERDE, M. S.; DIBERNARDO, F.; SCAFIDI, A.; MAZZARESE, V.; SAGNELLI, C.; PETROSILLO, N.; CASCIO, A.; IARIA, C. Invasive cryptococcal disease in COVID-19: systematic review of the literature and analysis. **Le infezioni in medicina**, v.31, n.1, p.6-12, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9994830/>. Acesso em: 04 de out. de 2023.
- RAFFAELLI, F.; TANZARELLA, E S; PASCALE, G; TUMBARELLO, M. Invasive respiratory fungal infections in COVID-19 critically ill patients. **Journal of fungi (Basel)**, v.8, n.4, p. 415, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025868/>. Acesso em: 02 de set. de 2023.
- SANTOS, I. L. D.; SARTORI, C. S.; BUENO, A. G.; MENDES, E. T. Increase in mucormycosis hospitalizations in southeastern Brazil during the COVID-19 pandemic: a 2010-2021 time series. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.56, p.e0333, 2023. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36820656/#:~:text=Methods%3A%20We%20conducted%20a%20time,Paulo%20State%20residents%20\(84%25\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36820656/#:~:text=Methods%3A%20We%20conducted%20a%20time,Paulo%20State%20residents%20(84%25).). Acesso em: 29 de set. 2023.
- SEGRELLES-CALVO, G.; ARAÚJO, G. R. S.; LLOPIS-PASTOR, E.; CARRILLO, J.; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, M.; REY, L.; MELEAN, N. R.; ESCRIBANO, I.; ANTÓN, E.; ZAMARRO, C.; GARCÍA-SALMONES, M.; FRASES, S. Candida spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. **Respiratory Medicine**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555702/>. Acesso em: 20 de set. de 2023.
- SHISHIDO, A. A.; MATHEW, M.; BADDLEY, J. W. Overview of COVID-19-Associated Invasive Fungal Infection. **urrent fungal infection reports**, v.16, n.3, p.87-97, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9274633/>. Acesso em: 10 de nov. De 2023.
- SILVA, D. L.; LIMA, C. M.; MAGALHÃES, V. C. R.; BALTAZAR, L. M.; PERES, N. T. A.; CALIGIORNE, R. B.; MOURA, A. S.; FERRETTI, T.; MARTINS, J. C.; RABELO, L. F.; ABRAHÃO, J. S.; LYON, A. C.; JOHANN, S.; SANTOS, D. A. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. **Journal of Hospital Infection**, n.113. p. 145-154, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852950/>. Acesso em: 18 de set. de 2023

- SINGULANI, J.L., SILVA, D.L., LIMA, C.M., MAGALHÃES, V.C.R., BALTAZAR, L.M., MOURA, A.S., SANTOS, A.R.O., FEREGUETTI, T., MARTINS, J.C., RABELO, L.F., LYON, A.C., MARTINS-FILHO, O.A., JOHANN, S., PERES, N.T.A., COELHO DOS REIS, J.G.A., SANTOS, D.A. COVID-19 e candidúria: uma investigação dos fatores de risco e aspectos imunológicos. **Brazilian Journal of Microbiology**, n. 54, p. 1783-1793. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10484861/>. Acesso em: 10 de out. de 2024.
- SOUZA, I. V.; SCODRO, R. B. L.; DIAS SIQUEIRA, V. L.; FRESSATTI CARDOSO, R.; CALEFFI-FERRACIOLI, K. R. Comorbidities and deaths by COVID-19 in Brazil. **Revista Uningá**, v.58, p.eUJ4054, 2021. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/4054>. Acesso em: 25 de jul. de 2023.
- SVEDESE, V. M.; MACEDO, E. S.; LEÃO, I. F.; DINIZ, M. C. Covid-19 E Doenças Fúngicas Invasivas: Levantamento Bibliográfico e Patentário. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v.11, p.25-42, 2022. Disponível em: <https://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/3865>. Acesso em: 20 de ago. de 2023
- TERLIZZI V.; MOTISI, M. A.; PELLEGRINO, R.; GALLI, L.; TACCETTI, G.; CHIAPPINI, E. Management of pulmonary aspergillosis in children: a systematic review. **Italian journal of pediatrics**, v.28, n.49, p.39, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10045112/>. Acesso em 28 de out. De 2023.
- UMAKANTHAN, S.; SAHU, P.; RANADE, A. V.; BUKELO, M. M.; RAO, J. S.; ABRAHÃO-MACHADO, L. F.; DAHAL, S.; KUMAR, H.; KV, D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, v. 96, n.1142, p. 753-758, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563999/>. Acesso em: 28 de ago. de 2023
- TRÁPAGA, M. R., POESTER, V. R., BASSO, R. P., BLAN, B. D. S., MUNHOZ, L. S., PASQUALOTTO, A. C., WERNER, T. D. F., FIGURELLI, M. L., STEVENS, D. A., VON GROLL, A., XAVIER, M. O. (2024). Aspergillosis in Critically Ill Patients with and Without COVID-19 in a Tertiary Hospital in Southern Brazil. **Mycopathologia**, v. 189, n. 3, p.48. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00862-1>. Acesso em: 10 de out de 2024.
- UNA-SUS. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>. Acesso em 16 de agosto de 2023.
- WANG, J.; JIANG, M.; CHEN, X.; MONTANER, L. J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 108, n. 1, p. 17-41, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534467/>. Acesso em: 14 de jul. de 2023.
- ZHANG, H. P.; SUN, Y. L.; WANG, Y. F.; YAZICI, D.; AZKUR, D.; OGULUR, I.; AZKUR, A. K.; YANG, Z. W.; CHEN, X. X.; ZHANG, A. Z.; HU, J. Q.; LIU, G. H.; AKDIS, M.; AKDIS, C. A.; GAO, Y. D. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. **Allergy**, v.78, n.2, p.369-388, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36420736/>. Acesso em: 20 de set. de 2023.
- ZIA, M.; GOLI, M. (2021). Predisposing factors of important invasive fungal coinfections in COVID-19 patients: a review article. **The Journal of international medical research**, v.49, n.9, 2121. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8436309/?report=reader>. Acesso em: 20 de set. de 2023.