

ARTIGO ORIGINAL

**Impacto na evolução clínica de pacientes com COVID-19 de uma Unidade de Terapia Intensiva com isolamento de *Candida* spp. em amostras respiratórias**

*Impact on the clinical evolution of patients with COVID-19 from an Intensive Care Unit with isolation of Candida spp. in respiratory samples*

*Impacto en la evolución clínica de pacientes con COVID-19 de una Unidad de Cuidados Intensivos con aislamiento de Candida spp. en muestras respiratorias*

Mariangela Cauz<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-6930-7313

Luzia Neri Cosmo Machado<sup>1</sup> ORCID 0000-0001-9863-7349

Nereida Mello da Rosa Gioppo<sup>1</sup> ORCID 0000-0001-6169-0832

Suelem Bassan Brandt<sup>2</sup> ORCID 0000-0003-1745-7261

Edcarlos Augusto Caloi<sup>2</sup> ORCID 0000-0001-8737-2779

Lilian Cristiane Baeza<sup>1</sup> ORCID 0000-0003-4119-9573

<sup>1</sup>Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

<sup>2</sup>Hospital Universitário do Oeste do Paraná.

E-mail: [lilianbaeza@gmail.com](mailto:lilianbaeza@gmail.com).

Endereço: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Rua Universitária, 1619 -  
Universitário, Cascavel – PR – Brasil.

Submetido: 09/03/2023

Aceito: 21/03/2023

**RESUMO**

**Justificativa e objetivos:** muitos pacientes com COVID-19 necessitam de hospitalização devido às complicações respiratórias graves, e são submetidos a cuidados intensivos com suporte de ventilação mecânica (VM). Associado a esse quadro, verifica-se o aumento de coinfeções fúngicas, que tem impacto negativo no desfecho da COVID-19. Nesse sentido, este estudo pretendeu comparar a incidência de *Candida* spp. no trato respiratório de pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) COVID e Geral em um hospital escola em 2021. **Métodos:** foram avaliados os resultados de amostras de aspirado traqueal protegido provenientes de 556 pacientes internados na UTI COVID e 260 na UTI Geral, bem como os respectivos prontuários. **Resultados:** dos pacientes analisados, 38 revelaram amostra positiva para *Candida* na UTI COVID e 10 na UTI Geral, com

incidência de 68,3/1000 e 38,5/1000, respectivamente. O sexo masculino foi predominante em ambas as alas. A faixa etária mais acometida foi a população acima de 60 anos, e a média de internação para a UTI COVID foi de 22,1 anos, e para a UTI Geral, 24,2. **Conclusão:** *Candida albicans* foi a espécie isolada com maior frequência, e a taxa de mortalidade em pacientes com positivos para *Candida* foi maior em pacientes com COVID-19 em relação aos pacientes da UTI Geral, sugerindo que pacientes infectados com SARS-CoV-2, internados em UTI sob VM, são mais predispostos à colonização por *Candida* spp., que pode ter um desfecho fatal nesses pacientes.

**Descritores:** COVID-19. SARS-CoV-2. Coinfecção. *Candida*. Ventilação Mecânica.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** several patients with COVID-19 require hospital admission due to severe respiratory complications and undergo intensive care with mechanical ventilation (MV) support. Associated with this situation, there is an increase in fungal co-infections, which has a negative impact on the outcome of COVID-19. In this regard, this study intended to compare *Candida* spp. incidence in the respiratory tract of patients admitted in the COVID and General Intensive Care Units (ICU) at a teaching hospital in 2021. **Methods:** the results of protected tracheal aspirate samples from 556 patients admitted to the COVID ICU and 260 to General ICU as well as the respective records. **Results:** of the patients analyzed, 38 revealed a positive sample for *Candida* in the COVID ICU and 10 in the General ICU, with an incidence of 68.3/1000 and 38.5/1000, respectively. Males were predominant in both wards. The most affected age group was the population over 60 years old, and the average hospital admission for the COVID ICU was 22.1 years, and for the General ICU, 24.2. **Conclusion:** *Candida albicans* was the most frequently isolated species, and the mortality rate in patients positive for *Candida* was higher in patients with COVID-19 compared to patients in the General ICU, suggesting that patients infected with SARS-CoV-2, admitted to the ICU under MV, are more predisposed to colonization by *Candida* spp., which can have a fatal outcome in these patients.

**Keywords:** COVID-19. SARS-CoV-2. Coinfection. *Candida*. Mechanical Ventilation.

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** muchos pacientes con COVID-19 requieren hospitalización debido a complicaciones respiratorias graves y se someten a cuidados intensivos con soporte de ventilación mecánica (VM). Asociado a esta situación, hay un aumento de las coinfecciones fúngicas, lo que repercute negativamente en el desenlace de la COVID-19. En este sentido, este estudio pretendió comparar la incidencia de *Candida* spp. en el tracto respiratorio de pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) COVID y General de un hospital escuela en 2021. **Métodos:** los resultados de muestras de aspirado traqueal protegidas de 556 pacientes ingresados en la UCI COVID y 260 en el UCI General, así como los respectivos registros. **Resultados:** de los pacientes analizados, 38 presentaron muestra positiva a *Candida* en UCI COVID y 10 en UCI General, con una incidencia de 68,3/1000 y 38,5/1000, respectivamente. Los machos

predominaban en ambas alas. El grupo de edad más afectado fue la población mayor de 60 años, y la hospitalización promedio en la UCI COVID fue de 22,1 años, y en la UCI General, de 24,2. **Conclusiones:** *Candida albicans* fue la especie aislada con mayor frecuencia, y la tasa de mortalidad en pacientes positivos para *Candida* fue mayor en pacientes con COVID-19 en comparación con los pacientes en la UCI General, lo que sugiere que los pacientes infectados con SARS-CoV-2, ingresados en la UCI bajo VM, están más predispuestos a la colonización por *Candida* spp., lo que puede tener un desenlace fatal en estos pacientes.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Coinfección. *Candida*. Ventilacion Mecanica.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 (Doença do Coronavírus-2019) é caracterizada por doença respiratória leve a moderada, com sintomas como febre, tosse, fadiga e dificuldades respiratórias, e, em casos graves, resulta em Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Além dos efeitos nocivos causados pelo próprio vírus, como alteração da resposta imune e danos diretos aos tecidos pulmonares e extrapulmonares, pode ser acompanhada por infecções causadas por outros microrganismos.<sup>1</sup> A elevada prevalência de morbidade e mortalidade em pacientes com COVID-19 está associada à coinfeção fúngica e bacteriana, principalmente entre aqueles que sofrem da SDRA.<sup>2</sup>

Frequentemente, pacientes graves com COVID-19 que desenvolvem a SDRA são internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde o monitoramento invasivo, como o uso de ventiladores mecânicos e cateteres intravenosos, pode permitir a entrada de patógenos oportunistas.<sup>3</sup> Além disso, o amplo uso de medicamentos imunossupressores, como corticosteroides sistêmicos, e o uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, juntamente com o dano tecidual causado pelo SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus-2), aumentam a susceptibilidade desses pacientes à invasão por leveduras comensais, causando infecções fúngicas invasivas profundas.<sup>4</sup>

De acordo com estudos, a infecção fúngica invasiva (IFI) associada à COVID-19 apresentou uma incidência que variou entre 4 e 27,7%, com maior ocorrência em casos internados em UTIs, sendo que a candidíase foi uma das IFI mais comumente relatadas, representando uma taxa de mortalidade associada a 40%.<sup>1, 5, 6</sup>

Em indivíduos saudáveis, espécies de *Candida* vivem como comensais, entretanto, em hospedeiro com sistema imunológico enfraquecido, podem causar infecções.<sup>7</sup> A colonização brônquica por *Candida* spp. é prevalente entre os pacientes que utilizam ventilação mecânica (VM), sendo encontrada em aproximadamente 30% das pessoas que fazem o uso por mais de 48 horas e em 50% daqueles diagnosticados com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Ainda no estudo de Erami *et al.* (2022), as comorbidades mais comuns entre os pacientes colonizados por *Candida* no trato respiratório incluíram diabetes, distúrbios renais, malignidades e doenças cardiovasculares.<sup>2</sup>

Devido às complicadas situações médicas dos pacientes com COVID-19 e à coleta inadequada das amostras clínicas, a maioria das infecções fúngicas nesse grupo de pacientes é identificada erroneamente. A identificação e o diagnóstico de infecções fúngicas têm sido um desafio para muitos pesquisadores; portanto, o isolamento de *Candida* spp. nas vias aéreas inferiores deve ser interpretado com cautela como agentes causadores de doença pulmonar.<sup>6</sup>

Nesse sentido, as infecções fúngicas secundárias podem complicar o prognóstico do paciente com COVID-19. Portanto, é fundamental realizar um diagnóstico específico, bem como compreender o perfil de susceptibilidade antifúngica de *Candida* spp.. A valorização desses resultados, juntamente com o quadro clínico do paciente, deve ser interpretada pelo clínico, visando um tratamento apropriado para uma possível coinfeção fúngica com SARS-CoV-2.<sup>4,8</sup>

Considerando o exposto, este estudo objetiva comparar a incidência de *Candida* spp. no trato respiratório de pacientes internados na UTI COVID e UTI Geral em um hospital escola em 2021.

## **MÉTODOS**

Trata-se de estudo descritivo, documental e retrospectivo, com abordagem quantitativa, realizado em um hospital escola público localizado no município de Cascavel, Paraná. Esse hospital tem 298 leitos, com 60 leitos de UTI Geral, e, durante a pandemia de COVID-19, 70 leitos destinados à UTI COVID.

Os critérios para a coleta dos dados incluíram a análise de prontuários de pacientes internados na UTI COVID (com diagnóstico positivo para SARS-CoV-2) e UTI Geral

(com diagnóstico negativo para SARS-CoV-2) no período entre janeiro e dezembro de 2021, sem restrição de sexo, com idade incluindo jovens, adultos e idosos, que apresentaram diagnóstico positivo para isolamento de leveduras em amostras de aspirado traqueal protegido. Foram consideradas positivas culturas com contagem  $\geq 10^5$  UFC/mL, sem o isolamento de outro microrganismo. As identificações dos microrganismos foram realizadas por automação por meio do aparelho VITEK<sup>®</sup>2 (BioMérieux, França), de acordo com as recomendações do fabricante. Os dados foram coletados no sistema de prontuário eletrônico *Philips Tasy*<sup>®</sup>. As variáveis coletadas no sistema foram comorbidades, uso de procedimentos invasivos como VM, tempo de VM, traqueostomia, tubo orotraqueal, sonda nasoenteral (SNE), sonda nasogástrica (SNG), acesso venoso central (AVC), acesso venoso periférico (AVP), sonda vesical de demora (SVD), tempo de internação, uso de antimicrobianos e corticosteroides, além de sexo, idade, setor de origem da internação, desfecho clínico, e espécie de *Candida*. Foram excluídos da pesquisa pacientes que não tinham resultado confirmado ou negativo por RT-PCR para SARS-CoV-2.

Para a tabulação dos dados, foi utilizado o *software Microsoft Office Excel*<sup>®</sup>, versão 2010. A incidência de candidíase pulmonar foi calculada através da razão, em que o numerador foi o número de episódios de candidíase pulmonar no período do estudo, e o denominador foi o número de pacientes em VM por dia no mesmo período, multiplicando-se o resultado por 1.000. Para avaliar a associação entre as variáveis qualitativas, foi utilizado o Teste Qui-Quadrado, considerando um nível de significância de 5%, sendo  $p < 0,05$  estatisticamente significativa. Para definir os fatores associados ao desfecho (óbito), foi ajustado um modelo matemático pelo método de regressão logística binária, usando o critério de  $p < 0,10$  da razão de chance (*Odds Ratio*) ser estatisticamente equivalente a 1.

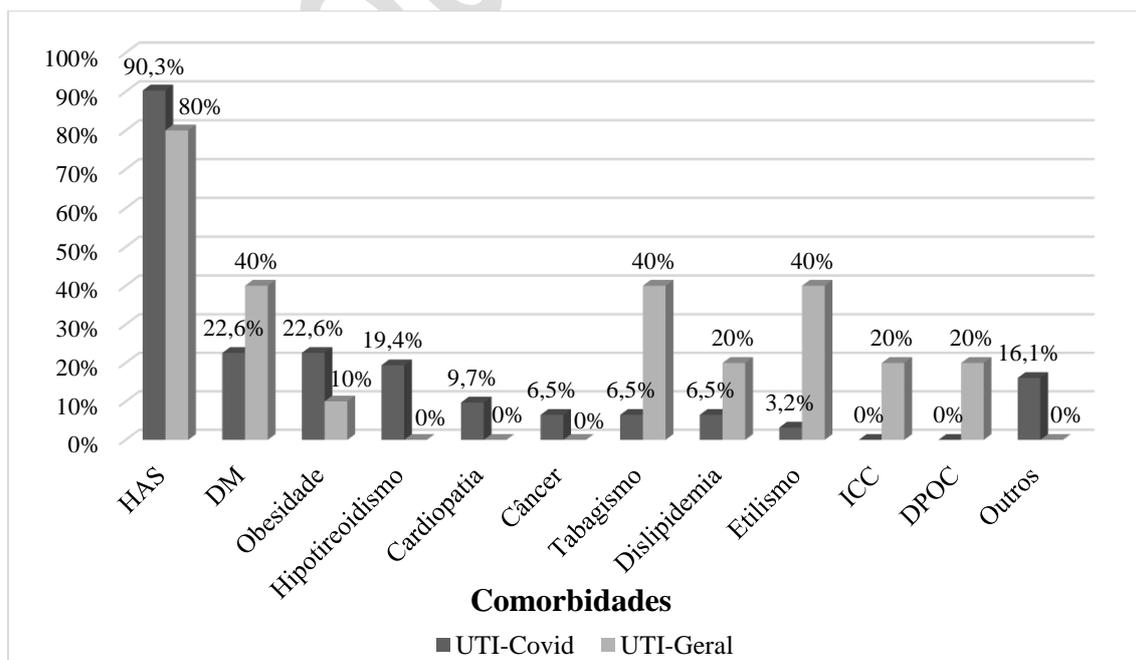
A coleta dos dados dos prontuários dos pacientes ocorreu após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética local, sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 65827722.2.0000.0107 e Parecer favorável nº 5.798.336. A pesquisa foi conduzida de acordo com os padrões éticos exigidos (Resoluções nº 466/2012, nº 510/2016, nº 580/2018 do Ministério da Saúde).

## **RESULTADOS**

No período de janeiro a dezembro de 2021, foram realizadas culturas de aspirado traqueal protegido de 556 pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 internados na UTI COVID e de 260 pacientes internados na UTI Geral (com diagnóstico negativo para SARS-CoV-2), sendo que, desses, 38 e 10 tiveram cultura positiva para *Candida* spp., respectivamente. A incidência de candidíase pulmonar foi de 68,3/1000 pacientes por dia na UTI COVID e 38,5/1000 pacientes por dia na UTI Geral.

Na UTI COVID, 23 (60,5%) eram do sexo masculino, e 15 (39,5%), do sexo feminino. A idade desses pacientes variou de 39 a 83 anos, sendo a mediana de idade de 64,5 anos. O tempo de interação variou de 3 a 55 dias (mediana = 18). Considerando a evolução do quadro clínico, 24 (63,2%) dos pacientes foram a óbito e 14 (36,8%) tiveram alta. Já na UTI Geral, 7 (70%) dos pacientes eram do sexo masculino, e 3 (30%), do sexo feminino, com idades entre 24 e 75 anos (mediana = 65,5 anos). A duração da internação variou de 13 a 48 dias (mediana = 21,5 dias). De acordo com o desfecho clínico, 6 (60%) dos pacientes tiveram alta e 4 (40%) foram a óbito.

A maioria dos pacientes apresentou fatores de risco subjacentes, sendo 81,6% da UTI COVID e 100% da UTI Geral. Os mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* em ambas as alas analisadas. Outras comorbidades que se apresentaram igualmente entres os pacientes foram etilismo, tabagismo, dislipidemia, obesidade, entre outras (Figura 1).



**Figura 1.** Comorbidades dos pacientes internados na UTI COVID e UTI Geral de um hospital escola no oeste do Paraná em 2021

Legenda: HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM – diabetes *mellitus*; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica.

Na Tabela 1, estão descritos os procedimentos invasivos aos quais os pacientes foram submetidos. Observa-se que os dispositivos invasivos foram amplamente utilizados, resultando em uma utilização de 100% pelos pacientes. Os mais frequentes foram tubo orotraqueal (TOT), SNE, AVC, SVD e VM, cujo tempo variou de 3 a 40 dias (mediana = 15,5) na UTI COVID e de 10 a 29 dias na UTI Geral (mediana = 18,5).

**Tabela 1.** Procedimentos invasivos utilizados nos pacientes com cultura de *Candida* positiva internados nas UTIs COVID e Geral de um hospital escola no oeste do Paraná em 2021

Procedimentos invasivos	Alas de internação	
	UTI COVID	UTI Geral
	N (%)	N (%)
Ventilação mecânica	38 (100)	10 (100)
Tubo orotraqueal	38 (100)	10 (100)
Traqueostomia	13 (34,2)	7 (70)
Sonda nasointestinal	38 (100)	9 (90)
Sonda nasogástrica	8 (21,1)	4 (40)
Acesso venoso central	38 (100)	10 (100)
Acesso venoso periférico	34 (89,5)	8 (80)
Sonda vesical de demora	38 (100)	10 (100)
Total	38 (100)	10 (100)

A Tabela 2 demonstra fatores preditores para o desfecho de óbito. As variáveis consideradas como significativas pelo método de regressão logística foram dias de internação, dias de VM e traqueostomia. Entre esses fatores, observou-se que pacientes com mais dias de VM apresentaram 3,74 vezes mais chances de irem a óbito ( $p = 0,007$ ), e os pacientes internados na UTI COVID exibiram 38,2 vezes mais chance de irem a óbito do que os internados em UTI Geral.

**Tabela 2.** Fatores associados ao desfecho óbito em pacientes com *Candida* isolada de secreção pulmonar de pacientes internados nas UTIs Covid e Geral de um hospital escola no oeste do Paraná em 2021

Variáveis	p-valor	Odds Ratio [IC95%]
Dias de internação	0,0124*	0,3811
Dias de ventilação mecânica	0,0077*	3,7439
UTI Geral		
UTI COVID	0,0701	38,2022
Sem traqueostomia	0,0718	0,0010

## Com traqueostomia

\*Indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ ).

O percentual de óbito comparando o número de casos positivos e negativos de *Candida* spp. entre os pacientes internados em UTI COVID e UTI Geral foi de 6,83% e 3,46%, respectivamente, não sendo estatisticamente significativo ( $p = 0,0540$ ). Porém, observou-se uma tendência à significância, sendo que a UTI COVID tendeu a apresentar mais casos positivos de *Candida* spp. do que a UTI Geral (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequências absolutas (n) e relativas (%) do número de casos de *Candida* spp. em pacientes internados nas UTIs COVID e Geral de um hospital escola no oeste do Paraná em 2021

Testes	UTI COVID		UTI Adulto		p-valor
	n	%	n	%	
Negativo	518	93,17	251	96,54	0,0540
Positivo	38	6,83	9	3,46	

Em relação as pacientes que apresentaram cultura de secreção traqueal com isolamento de *Candida*, todos (100%) fizeram uso de antimicrobianos. Entre os mais prescritos, foram a piperacilina/tazobactam, a ceftriaxona, a azitromicina, o meropenem e a linezolida (Tabela 4).

**Tabela 4.** Relação dos antimicrobianos prescritos aos pacientes internados nas UTIs COVID e Geral de um hospital escola no oeste do Paraná em 2021

Antibacterianos	Alas de internação	
	UTI COVID N (%)	UTI Geral N (%)
Piperacilina/tazobactam	35 (92,1)	9 (90)
Ceftriaxona	30 (78,9)	8 (80)
Azitromicina	27 (71)	-
Meropenem	25 (65,8)	9 (90)
Linezolida	21 (55,3)	5 (50)
Polimixina B	17 (44,7)	3 (30)
Amicacina	15 (39,5)	1 (10)
Levofloxacino	13 (34,2)	-
Vancomicina	11 (28,9)	4 (40)
Cefepime	6 (15,8)	1 (10)
Teicoplanina	5 (13,2)	1 (10)
Tigeciclina	5 (13,2)	-
Moxifloxacino	4 (10,5)	-
Clindamicina	4 (10,5)	3 (30)

Amoxicilina/ácido clavulânico	3 (7,9)	-
Imipenem	3 (7,9)	-
Imipenem/cilastatina	3 (7,9)	-
Metronidazol	3 (7,9)	3 (30)
Ampicilina	2 (5,3)	1 (10)
Claritromicina	2 (5,3)	-
Gentamicina	2 (5,3)	-
Sulfametoxazol/trimetoprima	1 (2,7)	-
Daptomicina	1 (2,7)	-
Oxacilina	1 (2,7)	-
Ceftazidima	-	2 (20)
Moxifloxacina	-	1 (10)
<b>Total</b>	<b>38 (100)</b>	<b>10 (100)</b>

Referente aos medicamentos antifúngicos, a frequência de utilização nos pacientes da UTI COVID foi de 31,6%, destacando-se o fluconazol como droga mais prescrita, com 91,7%, seguida pelas equinocandinas (anidulafungina e micafungina 8,3%, respectivamente). Enquanto isso, na UTI Geral, a frequência foi de 50%, estando a anidulafungina presente na maioria das prescrições (80%), seguida de fluconazol, com 40%.

Com relação ao uso de anti-inflamatórios esteroidais, 100% dos pacientes internados na UTI COVID fizeram uso desses medicamentos. A dexametasona foi prescrita para 100% dos pacientes, seguida de hidrocortisona, 10,5%, prednisona, 5,3% e metilprednisolona 7,9%. Na UTI Adulto, 40% dos pacientes fizeram uso de anti-inflamatórios esteroidais, sendo a hidrocortisona prescrita em 75% dos casos, seguida por metilprednisolona e prednisona, com 25% ambos. Já a dexametasona, ao contrário do observado na UTI COVID, não foi prescrita nesta unidade.

Relativo às leveduras isoladas, observou-se que *C. albicans* foi a espécie prevalente em ambas as alas, representando 60,5% na UTI COVID e 40% na UTI Geral. Na UTI COVID, houve maior diversidade entre as espécies isoladas, com cinco diferentes espécies, como *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* e *C. parapsilosis*. Já na UTI Adulto, as espécies isoladas foram *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. famata* (Tabela 5).

**Tabela 5.** Espécies de leveduras isoladas de aspirado traqueal protegido de pacientes internados nas UTIs COVID e Geral de um hospital escola no oeste do Paraná em 2021

	Alas de internação	
	UTI COVID	UTI Geral

<b>Leveduras</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<i>Candida albicans</i>	23(60,5)	4 (40)
<i>Candida tropicalis</i>	9 (23,7)	3 (30)
<i>Candida lusitaniae</i>	2 (5,3)	-
<i>Candida dubliniensis</i>	2 (5,3)	-
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (2,6)	1 (10)
<i>Candida sp.</i>	1 (2,6)	-
<i>Candida famata</i>		1 (10)
<i>Candida glabrata</i>		1 (10)
<b>Total</b>	<b>38 (100)</b>	<b>10 (100)</b>

## DISCUSSÃO

Embora se tenham poucos estudos sobre microbioma pulmonar, evidências crescentes apontam que a microbiota fúngica está alterada em pacientes críticos; no entanto, em pacientes com COVID-19, a colonização/infecção fúngica pulmonar representa uma grande preocupação.<sup>9</sup> Apesar de a colonização microbiana ser um importante fator no desenvolvimento de infecções secundárias, nas UTIs, a pneumonia por *Candida* raramente é relatada. No presente estudo, observamos uma incidência de candidíase pulmonar de 68,3/1000 pacientes por dia na UTI COVID e 38,5/1000 pacientes por dia na UTI Adulto.

Alguns estudos relataram que o desenvolvimento de PAV independe da colonização de *Candida* nas vias respiratórias. Logo, permanece controverso o significado da colonização por *Candida* nas vias respiratórias, necessitando de cautela para interpretar muitas condições clínicas.<sup>2</sup>

No que diz respeito ao sexo, houve maior prevalência do sexo masculino nas admissões, correspondendo a 60,5% na UTI COVID e 70% na UTI Geral, corroborando achados de outros estudos. Estudo realizado em um hospital universitário na Itália também houve o predomínio do sexo masculino, em comparação ao feminino. Tal ocorrência pode estar relacionada ao maior número de homens internados nesses setores.<sup>9</sup>

De acordo com a idade dos pacientes, a mediana foi de 64,5 anos para os pacientes da UTI COVID e 65,5 para os pacientes da UTI Geral, os quais aproximaram-se do estudo de Viciani *et al.* (2022), demonstrando que a idade mediana foi de 64 anos para os pacientes sem COVID-19 e 68 para os indivíduos com COVID-19.<sup>9</sup>

De acordo com Taylor (2021), as taxas de hospitalizações por COVID-19 foram maiores em pacientes com mais de 65 anos de idade, necessitando de internação em UTI. Esse predomínio pode ser justificado pelo fato de pacientes idosos serem mais vulneráveis a complicações quando submetidos a estadias prolongadas, intervenções médicas, desequilíbrio do sistema imunológico, ou quando possuem doenças ou comorbidades. À medida que ocorre o envelhecimento populacional, também aumenta a frequência de pacientes mais idosos com agravos à saúde, exigindo tratamento em UTI.<sup>10, 11, 12</sup>

Relacionado ao período de internação na UTI, verificou-se que os pacientes da UTI COVID apresentaram estadia mediana de 18 dias, e os pacientes da UTI Geral, mediana de 21,5 dias. Esses dados aproximaram-se ao que foi apresentado em estudo retrospectivo, realizado em um hospital terciário na Espanha, onde a mediana de internação dos pacientes foi de 20 dias.<sup>13</sup> Estudos demonstraram que o aumento da internação hospitalar e na UTI eleva o risco de coinfeções. A combinação de fatores associados ao tratamento, estadias prolongas na UTI, intervenções médicas, como o uso de VM e cateteres intravenosos, aumentam os riscos de candidíase.<sup>7</sup>

Considerando as comorbidades apresentadas entre os pacientes, hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* foram as mais prevalentes. Esses dados coincidem com estudo transversal realizado em hospital terciário no Egito, que analisaram pacientes com COVID-19 sob VM internados em UTI, os quais apresentaram hipertensão arterial sistêmica (62,4%) e diabetes *mellitus* (56,3%) como as principais doenças de base. Além dessas, obesidade, hipotireoidismo, doença pulmonar e doença cardíaca foram observadas tanto no presente estudo quanto no mencionado. A presença de câncer/malignidades também foi observada em outros estudos.<sup>7, 14</sup> Pacientes com doenças crônicas de base e com idade avançada tendem a ter maior probabilidade de adquirir infecções devido às suas condições imunológicas mais fracas.<sup>15</sup>

Neste estudo, os dispositivos invasivos mais utilizados pelos pacientes foram VM, TOT, AVC, SVD, SNE e AVP. Pacientes internados na UTI frequentemente necessitam de cateterismo venoso central e nutrição parenteral, enquanto que, aqueles em que a VM não é necessária, recebem cateteres venosos periféricos. Nas últimas décadas, cateteres urinários foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de candidíase invasiva.<sup>7,5</sup> Esses dados coincidem com os de outro estudo realizado em um hospital universitário na Espanha, onde pacientes positivos para *Candida* spp. foram admitidos em UTI e necessitaram de intubação orotraqueal. O tratamento recebido foi com nutrição

parenteral e cateteres nasogástricos e vias de acesso central e vesical.<sup>3</sup> A utilização desses dispositivos médicos fornece caminho direto para o interior do hospedeiro, por penetrarem na barreira da pele. Espécies de *Candida* podem formar biofilmes nesses dispositivos e atuam como barreiras físicas protetoras do tratamento antifúngico e das defesas do sistema imunológico do hospedeiro, já debilitadas devido à COVID-19.<sup>7</sup>

Em nosso estudo, pacientes com mais dias de VM apresentaram 3,74 vezes mais chances significativas de ir a óbito ( $p = 0,007$ ), e os pacientes internados na UTI COVID exibiram 38,2 vezes mais chance de ir a óbito do que os internados em UTI Geral. Contudo, tal resultado deve ser interpretado com cautela, devido ao valor obtido para “p” não ser significativo ( $p = 0,07$ ), mas indicar uma tendência à significância. O isolamento de *Candida* spp. via trato respiratório está associado a períodos mais longos de VM e internação em UTI, com desfechos desfavoráveis.<sup>7</sup> Assim como no presente estudo, Meawed *et al.* (2021) constataram, em sua pesquisa, que a maior duração de VM mostrou-se fator de risco altamente significativo para candidíase ( $p < 0,001$ ).<sup>14</sup>

Nesta pesquisa, a antibioticoterapia esteve em 100% das prescrições nas UTIs, sendo que todos os pacientes fizeram o uso de mais de uma classe de antibióticos. Os pacientes com COVID-19 são mais propensos a adquirir coinfeções bacterianas, e os antibióticos mais comumente prescritos foram a ceftriaxona e a azitromicina, observadas em uma análise retrospectiva de centro único, assemelhando com o atual estudo.<sup>8</sup> Em outro estudo observacional retrospectivo, realizado em um hospital terciário na Espanha, a ceftriaxona também foi o antibiótico mais utilizado entre os pacientes, assim como a piperacilina/tazobactam, carbapenêmicos, linezolida e levofloxacino, corroborando os dados desta pesquisa.<sup>13</sup>

O uso prolongado de antibióticos de amplo espectro está associado ao desequilíbrio da microbiota, criando um ambiente favorável para a proliferação e transformação da morfogênese de *Candida* comensal a patogênica.<sup>15</sup> A disbiose causada pelo uso desses medicamentos permite que *Candida* spp. supere outros microrganismos, proporcionando sua colonização e disseminação.<sup>7</sup>

Com relação ao uso de anti-inflamatórios esteroidais, observou-se que, na UTI COVID, houve 100% de utilização desses medicamentos. Pacientes com COVID-19 desenvolvem uma síndrome de tempestade de citocinas que se caracteriza pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias e pela diminuição das citocinas anti-inflamatórias. Nesse

sentido, os corticosteroides sistêmicos são utilizados com frequência como tratamento, como a dexametasona, que é um medicamento bem conhecido e usado para diminuir a desregulação do estado inflamatório.<sup>5</sup>

Embora esse glicocorticoide reduza o risco de resposta hiperinflamatória em pacientes com COVID-19, o seu uso é um fator de risco para o desenvolvimento de coinfeção fúngica oportunista, pois as hifas são protegidas do ataque fagocitário. Estudo demonstrou que o tratamento com corticosteroides está associado a um risco 3,33 vezes maior de desenvolver uma IFI, quando comparado com outros pacientes que não receberam esse tipo de medicamento.<sup>10</sup>

Neste estudo, a taxa de mortalidade de pacientes diagnosticados com COVID-19 e internados na UTI COVID (63,2% 24/38) foi significativamente maior do que a observada entre os pacientes negativos internados na UTI Adulto (40% 4/10), assemelhando-se ao estudo de Calderaro *et al.* (2021), que analisaram agentes infecciosos em amostras de trato respiratório inferior de pacientes positivos e negativos para SARS-CoV-2 internados em UTI de um hospital terciário localizado em Parma, na Itália. Segundo relatos de estudos, infecções por *Candida* e outras espécies fúngicas tendem a acometer pacientes com infecção viral grave, e podem estar associadas com o aumento da morbidade e mortalidade.<sup>17,18</sup>

Referente às leveduras isoladas, *C. albicans* foi a espécie isolada com maior frequência em ambas as alas. *Candida* spp. são reconhecidas como microrganismos oportunistas que causam infecções graves em indivíduos imunocomprometidos. Uma importante característica de virulência de *Candida* é a formação de biofilmes, que envolve a capacidade de aderência em tecidos e superfícies, e são extremamente resistentes aos antifúngicos de rotina. A formação do biofilme envolve a adesão de células de leveduras, o que promove sua proliferação, acúmulo de material da matriz extracelular e a dispersão de células de leveduras, que pode instaurar novos biofilmes.<sup>19</sup> A matriz extracelular auxilia na colonização e invasão fúngica, por atuar como uma barreira protetora, aumentando a adesão e a produção de hifas; dessa forma, protege a célula do ataque imunológico aumentando a resistência a agentes antifúngicos.<sup>7</sup>

Esses dados corroboram os dados do estudo de Erami *et al.* (2022), em que *C. albicans* foi a espécie prevalente, isolada de amostras de lavado broncoalveolar (LBA) de

pacientes com pneumonia por COVID-19 que usaram VM por mais de quatro dias, internados em um hospital, no Irã. <sup>2</sup>

A patogênese exata da candidíase associada à COVID-19 não está esclarecida, entretanto vários fatores foram propostos para explicar como os pacientes com COVID-19 são mais predispostos à infecção por *Candida*. A infecção por SARS-CoV-2 pode causar a diminuição dos linfócitos e, conseqüentemente, o comprometimento da defesa imunológica contra agentes fúngicos, incluindo *Candida*. A elevação do lactato sanguíneo e acidose está associada a maior gravidade da COVID-19, permitindo a reestruturação da parede celular da levedura para mascarar  $\beta$ -glucanos e escapar do reconhecimento imunológico do hospedeiro. Além disso, a capacidade de *Candida* de formar biofilmes pode ser desencadeada por meio do estresse oxidativo e do desequilíbrio do pH observado em pacientes com COVID-19. <sup>1</sup> Em nosso estudo, embora não seja significativo estatisticamente o desfecho de óbito e cultura de secreção traqueal positiva para *Candida*, a UTI COVID tendeu a apresentar mais casos positivos de candidíase em relação à UTI Geral. Delisle *et al.* (2008) demonstraram, a partir da análise de regressão, que há uma associação significativa entre a colonização do trato respiratório por *Candida* com a mortalidade hospitalar.<sup>20</sup>

A candidíase disseminada se tornou mais prevalente à medida que a COVID-19 progrediu <sup>2</sup>. No entanto, o isolamento de *Candida* spp. deve ser valorizado em todos os pacientes críticos, devido aos potenciais fatores de virulência produzidos por esse microrganismo, que corroboram o êxito da colonização ou da infecção invasiva dos tecidos do hospedeiro. <sup>21</sup> Como existem controvérsias sobre a interpretação mediante o isolamento de leveduras em amostras do trato respiratório, uma vez que os critérios diagnósticos de candidíase para esse sítio não estão bem estabelecidos. <sup>6</sup> Portanto, é importante questionar quando se trata de uma possível pneumonia por *Candida* ou apenas colonização, sendo necessários mais estudos de interação laboratorial e clínicos a fim de determinar pontos de corte e estabelecer o uso de profilaxia antifúngica em população de risco.

Concluimos que os pacientes hospitalizados em UTI por COVID-19 compartilham alguns fatores de risco e doenças subjacentes, como doenças respiratórias crônicas, corticoterapia e dispositivos invasivos. Até onde sabemos, esta é a primeira série de casos relatados de uma possível correlação de candidíase no trato respiratório após a COVID-19 em pacientes gravemente enfermos. Mais estudos são necessários para

entender a associação entre o isolamento de *Candida* no trato respiratório e sua importância clínica. Um diagnóstico preciso e rápido da candidíase propiciará o tratamento adequado para o paciente, além de representar melhora no quadro das taxas de mortalidade decorrentes dessas infecções não somente em pacientes com COVID-19 grave, alvo deste estudo, mas também em outros pacientes críticos principalmente em UTIs.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Residência Farmacêutica em Análises Clínicas do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, pela vasta fonte de dados cedida para a realização desta pesquisa, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## REFERÊNCIAS

1. Nazari T, Sadeghi F, Izadi A, et al. COVID-19-associated fungal infections in Iran: A systematic review. *PLoS One*. 2022; 17(7): e0271333. doi: 10.1371/journal.pone.0271333.
2. Erami M, Raiesi O, Momen-Heravi M, et al. Clinical impact of *Candida* respiratory tract colonization and acute lung infections in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Microb Pathog*. 2022; 166:105520. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105520.
3. Segrelles-Calvo G, de S Araújo GR, Llopis-Pastor E, et al. *Candida* spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. *Respir Med*. 2021; 188:106619. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106619.
4. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions?. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6(4):211. doi: 10.3390/jof6040211.
5. Segrelles-Calvo G, de Souza Araújo GR, Frases S. Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. *Fut Microbiol*. 2020; 15(14): 1405-1413. doi.org/10.2217/fmb-2020-0156.
6. Silva LN, de Mello TP, de Souza Ramos L, et al. Fungal Infections in COVID-19-Positive Patients: a Lack of Optimal Treatment Options. *Curr Top Med Chem*. 2020; 20(22): 1951-1957. doi: 10.2174/156802662022200917110102.
7. Ahmed N, Mahmood MS, Ullah MA, et al. COVID-19-Associated Candidiasis: Possible Patho-Mechanism, Predisposing Factors, and Prevention Strategies. *Curr Microbiol*. 2022; 79(5): 127. doi: 10.1007/s00284-022-02824-6.

8. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020; 104(18): 7777-7785. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6.
9. Viciani E, Gaibani P, Castagnetti A, et al. Critically ill patients with COVID-19 show lung fungal dysbiosis with reduced microbial diversity in patients colonized with *Candida* spp. *Int J Infect Dis.* 2022; 117(4): 233-240. PMID: 35150910; doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.011.
10. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2(12): 2637-2646. doi: 10.1007/s42399-020-00610-8.
11. Taylor CA, Patel K, Pham H, et al. Severity of Disease Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 Before and During the Period of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Predominance - COVID-NET, 14 States, January-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70(43): 1513-1519. doi: 10.15585/mmwr.mm7043e1.
12. Trindade JS, da Silva EG, de Sousa Furtado G, et al. Infecção relacionada à assistência à saúde: prevalência em unidade de terapia intensiva adulto. *Res Soc Dev.* 2020; 9(9): e373997107. doi: dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7107.
13. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020; 40(4): 158–65. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003.
14. Meawed TE, Ahmed SM, Mowafy SMS, et al. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave. *J Infect Public Health.* 2021; 14(10): 1375-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2021.08.003.
15. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses.* 2020; 63(8): 771-778. doi: 10.1111/myc.13137.
16. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(3): 1489-1495. doi: 10.1002/jmv.26441.
17. Calderaro A, Buttrini M, Montecchini S, et al. Detection of SARS-CoV-2 and Other Infectious Agents in Lower Respiratory Tract Samples Belonging to Patients Admitted to Intensive Care Units of a Tertiary-Care Hospital, Located in an Epidemic Area, during the Italian Lockdown. *Microorganisms.* 2021; 9(1): 185. doi: 10.3390/microorganisms9010185.
18. Peng J, Wang Q, Mei H, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(6): 7745-7757. doi: 10.18632/aging.202742.

19. Shirvani F, Fattahi A. Pulmonary Candidiasis Associated with COVID-19: Evaluation of Causative Agents and their Antifungal Susceptibility Patterns. *Tanaffos*. 2021; 20(1):29-35. PMID: 34394367.
20. Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, et al. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care*. 2008; 23(1):11-17. doi:10.1016/j.jcrc.2008.01.005.
21. Vidigal PG, Svidzinski TIE. Leveduras nos tratos urinário e respiratório: infecção fúngica ou não? *J Bras Patol Med Lab*. 2009; 45(1):55–64. doi.org/10.1590/S1676-24442009000100009.

#### **Contribuições dos autores:**

**Luzia Neri Cosmo Machado, Nereida Mello da Rosa Gioppo, Suelem Bassan Brandt e Edcarlos Augusto Caloi** contribuíram na identificação laboratorial dos isolados.

**Mariangela Cauz e Lilian Cristiane Baeza** contribuíram na identificação laboratorial dos isolados, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.