



TRICHOSPORONOSIS CONSEQUENT TO IMMUNOSSUPPRESSION AND DYSBIOSIS IN THE TREATMENT OF THE COVID-19

TRICOSPORONOSE CONSEQUENTE À IMUNOSSUPRESSÃO E DISBIOSE NO TRATAMENTO DA COVID-19

Antonio Neres Norberg

Doutor em Doenças Parasitárias pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
antoniorberg@gmail.com

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

Doutor em Direito Internacional pela Universidade Autônoma de Assunção (UAA)
paulonorberg@gmail.com

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Doutora em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UNF). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
bmagnelli@gmail.com

Lígia Cordeiro Matos Faial

Doutora em Ciências do Cuidado em Saúde pela Universidade Federal Fluminense (UFF).
Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
licordeiromatos@yahoo.com.br

Renato Mataveli Ferreira Filho

Acadêmico de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
renatomatavelifilho@gmail.com

Clara dos Reis Nunes

Doutora em Produção Vegetal pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UNF).
Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
clara_biol@yahoo.com.br

Thaís Rigueti Brasil Borges

Doutora em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UNF). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
thaisrigueti@gmail.com

Claudia Caixeta Franco Andrade Colete

Doutora em Ciências Biológicas com ênfase em Genética pela Universidade de São Paulo (USP). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
claudiacfa@yahoo.com.br

Nadir Francisca Sant'Anna

Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)

nadirfranciscasantanna@gmail.com

Simone de Oliveira Lopes

Doutora em Odontologia pela Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)

odontopediatria@gmail.com

Abstract - Fungi of the genus *Trichosporon* are found in several organic materials in nature, are part of the intestinal microbiota and the oral cavity, and may occasionally colonise the skin and the human respiratory tract. In low immunity circumstances, can be accounted for invasive and systemic infections. The aim of this research is to investigate the circumstances of the *Trichosporon* spp. infection in the context of the COVID-19 because both the acute viruses as its treatment can affect the susceptibility to secondary infection by this fungus. This manuscript has the methodological design of narrative review, of analysis of clinical cases of trichosporonosis in patients with COVID-19. In all cases analyzed there was recorded the use of corticosteroids and empirical antibiotic therapy in the drug management of COVID-19 and in the prevention of infections secondary to this viral disease. The dominant species was *Trichosporon asahii*. Results of the scientific literature review point to a higher risk of urinary trichosporonosis in association with the use of catheters. The dynamics of this urinary infection calls for further investigation, but infection control measures of this kind or infection, such as removal and replacement of catheters, as well as investigation of possible fungal infection by biochemical tests, serology, PCR or urine culture, are recommended in the course of COVID-19 in order to the early control opportunistic mycosis, ensuring patient survival.

Keywords: *Trichosporon* spp., SARS-CoV-2, COVID-19, Secondary infection

Resumo - Fungos do gênero *Trichosporon* são encontrados em diversos materiais orgânicos na natureza, fazem parte da microbiota intestinal e da cavidade oral, e podem colonizar ocasionalmente a pele e o trato respiratório humano. Em circunstâncias de baixa imunidade, podem ser responsáveis por infecções invasivas e sistêmicas. O objetivo desse trabalho é investigar as circunstâncias da infecção por *Trichosporon* spp. no contexto da COVID-19, pois tanto a virose aguda como o seu tratamento podem ter implicações para a susceptibilidade a infecções secundárias por esse fungo. O presente artigo possui o desenho metodológico de revisão narrativa, de análise de casos clínicos de tricosporonose em pacientes com COVID-19. Em todos os casos analisados em nossa revisão de literatura houve o uso de corticosteroides e antibioticoterapia empírica na conduta medicamentosa da COVID-19 e na prevenção de infecções secundárias a essa virose. O uso de recursos invasivos – ventilação mecânica, cateter central ou cateter urinário – também foi verificado em todos os casos de infecção concomitante por SARS-CoV-2 e *Trichosporon* spp.. A espécie dominante foi *Trichosporon asahii*. Os resultados da revisão da literatura científica apontam para um maior risco de tricosporonose urinária em associação com o uso de cateteres. A dinâmica dessa infecção urinária enseja maiores investigações, porém medidas de controle de infecções desse tipo, como a remoção e substituição de cateteres, assim como a investigação de possível infecção fúngica por provas bioquímicas, sorologia, PCR ou urinocultura, são recomendáveis no curso da COVID-19 a fim de debelar a micose oportunista precocemente, garantindo a sobrevivência do paciente.

Palavras-chave: *Trichosporon* spp., SARS-CoV-2, COVID-19, Infecção secundária

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Trichosporon* é caracterizado por fungos leveduriformes basidiomicetos, encontrados em diversos materiais orgânicos na natureza, como no solo, madeira em decomposição, fezes de aves e em diversos animais. Esse fungo também faz parte da microbiota intestinal e da cavidade oral, e pode colonizar ocasionalmente a pele e o trato respiratório humano (TAPIA, 2009; PRESTERL, 2019; CHAKRABARTI, 2020).

A primeira descrição do fungo foi realizada por Beigel em 1865. Esse pesquisador determinou que o agente de uma infestação capilar chamada “piedra blanca” era um microrganismo, inicialmente classificado como uma alga do gênero *Pleurococcus*. No ano de 1890, o pesquisador Behrend verificou que o agente causador da “piedra blanca” era um fungo, e o nomeou *Trichosporon ovoides* (MONTROYA & GONZÁLEZ, 2013). Em 1902, Vuillemin agrupou as espécies propostas até então para o gênero sob a denominação de *Trichosporon beigeli*. Essa classificação foi válida até a década de 90 do século passado, quando estudos morfológicos, bioquímicos e de análise molecular provaram a existência de mais de uma espécie para o gênero (MONTROYA & GONZÁLEZ, 2013). Entre as cerca de 50 espécies reconhecidas na atualidade, seis apresentam fatores de virulência e maior adaptabilidade aos hospedeiros humanos: *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. mucoides* e *T. ovoides*. As seis espécies foram anteriormente classificadas sob o táxon de *Trichosporon beigeli* (GIRMENIA et al., 2005; MONTROYA & GONZÁLEZ, 2013).

Trichosporon spp. foi tradicionalmente associado a quadros clínicos de otomicose, onicomomicose e infecção dos pelos do corpo, conhecida como piedra blanca (TAPIA, 2009; VAZQUEZ, 2010; PRESTERL, 2019; CHAKRABARTI, 2020). Piedra blanca é a colonização por *Trichosporon* dos pelos da cabeça, axilas, barba, sobrancelhas e cílios, sob a forma de nódulos brancos ou cinzas. É considerada uma micose superficial rara e benigna (PRESTERL, 2019; CHAKRABARTI, 2020). Entretanto, nas últimas décadas, *Trichosporon* spp. vem ganhando importância como patógeno oportunista, com mudanças nos padrões de apresentação clínica, demonstrando um decréscimo na incidência da forma de micose superficial e um incremento nas infecções sistêmicas, especialmente em pacientes imunocomprometidos e com malignidades hematológicas (MONTROYA & GONZÁLEZ, 2013; GIRMENIA et al., 2005; LIAO et al., 2015, HERRERA et al., 2018; SINGH et al., 2019; LI et al., 2020, ARASTEHFAR et al., 2021; MUKHERJEE & SEAL, 2022). Também foi verificada uma circulação progressivamente maior de cepas resistentes a antifúngicos a partir da

década de 1970 (LIAO et al., 2015; LI et al., 2020). Desde o primeiro caso de infecção sistêmica com meningite na década de 70 do século passado (MONTROYA & GONZÁLEZ, 2013), houve um crescente relato no número de casos de fungemia por *Trichosporon* spp., especialmente nos últimos anos (MONTROYA & GONZÁLEZ, 2013; LIAO et al., 2015; SINGH et al., 2019; NOBREGA DE ALMEIDA et al., 2021, ARASTEHFAR et al., 2021). Na década de 1980, *Trichosporon* spp. foi considerado o segundo agente mais comum a causar fungemias em indivíduos com malignidades hematológicas (WANG & LIN, 1999). Micoses profundas e sistêmicas por espécies do gênero *Trichosporon* são difíceis de prever e diagnosticar. Devido a fatores intrínsecos de resistência a antifúngicos, e a maior susceptibilidade de hospedeiros imunocomprometidos, essas infecções podem ocasionar taxas de mortalidade entre 50% e 90% (NOBREGA DE ALMEIDA et al., 2021). Infecções invasivas podem se apresentar como fungemia, endocardite, meningite e peritonite (TAPIA, 2009; PRESTERL, 2019; CHAKRABARTI, 2020) e infectar sítios restritos do organismo como válvulas cardíacas, olhos, cérebro, fígado, baço, estômago, rins, tecido uterino e vesícula biliar (VAZQUEZ, 2010). Os quadros clínicos de infecção profunda são semelhantes aos de outras micoses invasivas, como as causadas por espécies do gênero *Candida* (VAZQUEZ, 2010; PRESTERL, 2019). A fungemia por *Trichosporon* spp. é muitas vezes confundida com outras infecções disseminadas e subreportada devido a dificuldades para o diagnóstico definitivo (SRINIVASAN et al., 2022).

Tricosporonose invasiva está associada, na maioria das vezes, a quadros de imunossupressão ou imunodepressão (MONTROYA & GONZÁLEZ, 2013; GIRMENIA et al., 2005; LIAO et al., 2015, HERRERA et al., 2018; LI et al., 2020). Um dos aspectos marcantes dos quadros graves de COVID-19 é a desregulação da resposta imune, caracterizada pela cascata de citocinas pró-inflamatórias e linfopenia, com consequente esgotamento da capacidade de defesa contra infecções oportunistas (JAMAL et al., 2021). Na tentativa de evitar o agravamento dos danos fisiológicos decorrentes dessa desregulação, terapias medicamentosas de imunossupressão tem o objetivo de interromper a tempestade de citocinas (MINA et al., 2022). Desse modo, tanto a doença como a terapia de suporte são condições que aumentam a susceptibilidade à infecção oportunista invasiva por *Trichosporon* spp. em pacientes com a COVID-19. Considerando a possibilidade de interação entre os dois patógenos, o objetivo desse trabalho é investigar as circunstâncias da infecção por *Trichosporon* spp. no contexto da COVID-19, pois tanto a virose aguda como o seu tratamento podem ter implicações para a susceptibilidade a infecções secundárias por esse fungo.

MÉTODO

O presente artigo possui o desenho metodológico de revisão narrativa. A busca por material para a pesquisa foi realizada através das bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores, em diversas combinações: "SARS-CoV-2", "COVID-19"; "*Trichosporon*", "Trichosporonosis". A seleção inicial consistiu na compilação de casos clínicos de coinfeção e superinfecção por *Trichosporon* spp. na COVID-19 nos idiomas inglês, português e espanhol, com recorte temporal de publicação entre o ano de 2019 e o mês de outubro de 2022. Após a leitura de cada artigo e relato de caso, o material considerado pertinente foi avaliado, com a exclusão de artigos com dados incompletos ou cuja interpretação diagnóstica não comprovou a associação entre a infecção e circunstâncias de tratamento do SARS-CoV-2 e a infecção por *Trichosporon* spp.. Os relatos de caso selecionados foram resumidos em seus aspectos clínicos mais importantes para fins de análise.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um caso clínico de abscesso cerebral por *Trichosporon dohaense* em um paciente com a COVID-19 foi descrito por Samaddar et al. (2021). O paciente de 55 anos, com histórico de diabetes e hipertensão arterial, se apresentou ao serviço de emergência médica com queixa de cefaleia e dor no hemisfério direito da face por um mês. A cefaleia foi descrita como latejante e contínua, associada a zumbido nos quinze dias anteriores à internação. Não houve relato de febre, tontura ou alteração do estado de consciência. O paciente havia sido diagnosticado com COVID-19 quinze dias antes do início dos sintomas relatados, necessitando de oxigenação suplementar, e tratado com Remdesivir, Metilprednisolona, Azitromicina, Doxiciclina e Ivermectina. Na internação após a queixa de cefaleia, os exames neurológicos revelaram comprometimento nos ramos oftálmico e maxilar do nervo trigêmeo, restrição do movimento ocular e perda auditiva do lado direito. O exame ocular evidenciou inflamação, edema palpebral, ptose e proptose. A tomografia computadorizada mostrou um quadro de sinusite etmoidal com erosão óssea e extensão intracranial. A ressonância magnética revelou lesões no lobo frontal do cérebro com diminuição de massa nessa região em associação com a lesão sinusal, indicativa de lesão invasiva. Com base nos achados clínicos e radiológicos foi estabelecido o diagnóstico de abscesso no lobo frontal direito do cérebro. Após a craniotomia parcial da região afetada, o material orgânico retirado apresentava pus abundante. À observação ao microscópio revelou a presença de numerosas estruturas ovais, células leveduriformes com pseudo-hifas

e arthroconídios. Após provas bioquímicas pelo sistema VITEK MS, foi revelado *Trichosporon dohaense* como agente responsável pela infecção. A terapia antifúngica subsequente foi realizada com Posaconazol e o paciente recebeu alta médica após 18 dias.

Ali et al. (2021) consideram que *Trichosporon asahii* é um patógeno emergente com potenciais implicações para o prognóstico dos pacientes com COVID-19 na coinfeção com essa virose aguda. Esses autores reportaram o caso de um paciente de 58 anos, com história clínica de diabetes bem controlado e hipertensão arterial, que foi internado com COVID-19 confirmada por PCR. Após a hospitalização, o estado geral do paciente deteriorou-se, com profunda leucopenia, trombocitopenia, elevação dos marcadores inflamatórios, configurando um quadro grave da COVID-19. O paciente recebeu tratamento com corticosteroides e Tocilizumabe, sendo necessário o ingresso na Unidade de Terapia Intensiva e intubação endotraqueal. A terapia medicamentosa também incluiu Piperacilina-Tazobactam e Favipiravir. No décimo-primeiro dia de internação, o paciente desenvolveu um quadro febril indicativo de infecção secundária. O exame microscópico do sangue coletado do paciente revelou a presença de fungos leveduriformes. A identificação da espécie fúngica foi realizada através do sistema de espectrometria de massa MALDITOF-MS, cujo resultado revelou a espécie *Trichosporon asahii*. Foi iniciado o tratamento com Voriconazol, e após duas semanas de terapia antifúngica os resultados da pesquisa por fungos foram negativos. O paciente foi retirado da ventilação mecânica no vigésimo-quarto dia depois do início da internação e recebeu alta médica após alguns dias.

Segrelles-Calvo et al. (2020) reportaram o caso de um paciente imunocompetente com COVID-19 que desenvolveu coinfeção pulmonar tripla por *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* e *Trichosporon*. O indivíduo foi internado após apresentar febre alta, tosse não-produtiva e sinais de infecção disseminada. Após um dia de internação, o estado geral piorou, com dispneia, diminuição da saturação sanguínea de oxigênio, alteração nos níveis de transaminases e outros marcadores bioquímicos. Os exames de imagem foram compatíveis com pneumonia secundária à COVID-19. O paciente foi submetido à terapia com Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Azitromicina, Metilprednisolona e Tocilizumabe. No décimo-segundo dia de internação, foram isolados do material obtido do trato respiratório *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia* multidrogarresistentes, com progressiva deterioração do estado de saúde geral. No vigésimo-quinto dia, o paciente foi submetido à respiração mecânica invasiva. O exame de raio X evidenciou uma fístula pleural, efusão pleural e infiltrados bilaterais. O aspirado broncoalveolar do pulmão direito no vigésimo-sétimo dia de internação obteve uma secreção purulenta, e a cultura do material revelou o crescimento de *Trichosporon asahii*. O tratamento antifúngico com Voriconazol foi iniciado no vigésimo-oitavo dia de internação, porém o paciente evoluiu para choque séptico

e foi a óbito dez dias depois. Autópsia pulmonar demonstrou a existência de um extenso dano alveolar. Os autores atribuem a tripla coinfeção ao agravamento do estado geral do paciente em decorrência da COVID-19.

Arthuzo et al. (2022) relataram o caso de um paciente de 66 anos, com histórico clínico de hipertensão arterial, doença coronária e diabetes, que foi internado com tosse e astenia, sendo diagnosticado com COVID-19 após 15 dias do início dos sintomas. O indivíduo foi internado com desconforto respiratório e necessitou de intubação orotraqueal, uso de cateter central, sonda vesical e cateter de diálise durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva. Depois de uma semana de cuidados intensivos, houve degradação do estado geral do paciente com aparente infecção secundária, apesar da terapia antibiótica com Meropenem e Teicoplanina. A urinocultura e a cultura de material do cateter venoso central apresentaram crescimento para o fungo *Trichosporon asahii*. A terapia antifúngica com Voriconazol foi eficaz e, após 90 dias de internação, o paciente recebeu alta hospitalar, com seguimento dos cuidados em domicílio.

A sobreinfecção por *Trichosporon asahii* em um indivíduo internado com COVID-19 grave foi descrita por Cronyn et al. (2021). O paciente de 73 anos, com histórico clínico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, hipertensão e Acidente Vascular Encefálico, foi internado com dispneia e tosse, que se intensificaram três dias antes da internação. Após o diagnóstico por PCR da COVID-19, o paciente permaneceu hospitalizado por três meses. Nesse período, recebeu terapia medicamentosa com Dexametasona, Azitromicina, Ceftriaxona, Vancomicina, Piperacilin-Tazobactam, e Levofloxacino para tratamento de pneumonia associada à ventilação mecânica. O curso clínico no período de internação foi crítico, com embolia pulmonar e hemorragia gastrointestinal. Houve leucocitose persistente durante todo esse período. No segundo mês de internação, a cultura de escarro foi positiva para *Stenotrophomonas maltophilia* e *Citrobacter koseri*, tratados com Sulfametoxazol-Trimetoprim. No quadragésimo-nono dia, o paciente havia sido submetido a uma traqueostomia, e fazia uso de um cateter central e cateter renal. A urinocultura revelou infecção por *Trichosporon asahii*, confirmada por provas bioquímicas pelo sistema BioMerieux-Vitek. A infecção por *Trichosporon asahii* foi debelada com a terapia antifúngica com Fluconazol e Voriconazol, e no octagésimo dia de internação a urinocultura foi negativa para esse fungo. Apesar da cura da infecção urinária por *T. asahii*, o estado crítico do paciente agravou-se ainda mais, e cuidados paliativos foram aplicados até o óbito do paciente.

Um caso de infecção urinária por *Trichosporon asahii* em um paciente de 74 anos internado pela COVID-19 foi relatado por Vianello et al. (2022). O indivíduo possuía histórico

clínico de diabetes e hipertensão. Seis dias após a internação, foi observado um episódio de diarreia sem muco ou pus, tosse não-produtiva, astenia e febre. Diante da possibilidade de infecção secundária, foram administrados os antibióticos Azitromicina e Ceftriaxona. Três dias depois, o paciente apresentou hiponatremia e os testes de urina indicavam disfunção renal, com hematúria, proteinúria e resultados compatíveis com síndrome nefrítica, e foi necessária intervenção com o uso de cateter urinário. No quinto dia de internação, foi iniciado tratamento com Dexametasona, que continuou por oito dias até a substituição por Prednisolona por mais quinze dias. No sétimo dia, a terapia com antibióticos foi substituída por Meropenem e Vancomicina. No décimo dia o paciente foi submetido à ventilação mecânica. Após 15 dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva, a hemocultura apresentou positividade para *Stenotrophomonas maltophilia*, e a urinocultura foi positiva para *Trichosporon asahii*. A fim de combater essas infecções, no vigésimo-primeiro dia de internação foi combinada terapia antibacteriana por Meropenem, Amikacina e Linezolide com o antifúngico Anidulafungin. O paciente veio a óbito no quadragésimo dia e, embora a hemocultura e a cultura do aspirado traqueal tenha sido constantemente negativa para *Trichosporon asahii*, a urinocultura foi positiva até a data da morte do paciente.

Sá et al. (2022) informaram sobre um paciente de 63 anos, com história clínica de diabetes, hipertensão arterial, tabagismo e pós-operatório recente com debridamento e amputação do pé, que foi internado com COVID-19 confirmada por prova de PCR. Com o agravamento do quadro respiratório, foi necessário o uso de suplementação de oxigênio por cânula nasal. O tratamento medicamentoso foi realizado com Ampicilina/Sulbactam e Dexametasona por sete dias. Mesmo com a melhora do quadro de pneumonia, o paciente seguiu internado em razão de complicações do pós-operatório na perna. No vigésimo dia de internação, houve novo quadro de desconforto respiratório associado a taquicardia e secreção purulenta na ferida operatória, sendo iniciada antibioticoterapia empírica com Meropenem. A hemocultura e a urinocultura foram positivas para *Trichosporon asahii*. A opção terapêutica com antifúngicos foi pelo uso de Micafungina. A deterioração do estado de saúde motivou o encaminhamento do paciente para a Unidade de Terapia Intensiva, onde foi intubado. A evolução da infecção foi desfavorável e o indivíduo foi a óbito. Os autores atribuem a fungemia como uma consequência à terapia com Dexametasona para o controle da COVID-19.

Um relato de tricosporonose em paciente com COVID-19 na Arábia Saudita foi realizado por Hasan (2021). Um homem de 70 anos, com diversas comorbidades como diabetes, hipertensão arterial, doença renal crônica, isquemia cardíaca, uso de marcapasso e com diversos cálculos biliares foi internado após infecção recente pelo SARS-CoV-2. O paciente foi internado com dificuldade respiratória, leucocitose e relatou disúria e uso de

antibióticos dias antes da internação. Os altos níveis de creatinina e o histórico de doença renal crônica motivaram a internação no setor de nefrologia. No segundo dia de internação, foi iniciada terapia com Piperacilina-Tazobactam, Vancomicina, albumina e Furosemda. No terceiro dia, o paciente foi encaminhado para a Unidade de Terapia Intensiva para terapia de substituição renal completa. A suspeita de infecção bacteriana ensejou o uso de Vancomicina e Meropenem. O resultado do PCR para COVID-19 foi positivo nesse momento. No quarto dia, foi iniciado o tratamento com Dexametasona e no quinto dia o paciente foi intubado. No sexto e sétimo dias, houve episódios de febre e a troca do cateter central e do cateter de diálise. No oitavo e nono dias, o estado de saúde do paciente piorou e o exame direto do sangue e do cateter de diálise revelaram a presença de *Trichosporon asahii*. O tratamento antifúngico consistiu no uso de Voriconazol e Anfotericina B. No décimo dia foi constatada falência múltipla dos órgãos e no décimo-primeiro dia o paciente evoluiu para o óbito.

Benelli et al. (2022) descreveram o curso clínico de uma paciente de 58 anos com COVID-19 grave, internada com um quadro gripal, sinais de estresse respiratório e baixo índice de oxigenação sanguínea. Foram consideradas comorbidades importantes obesidade, hipertensão arterial e diabetes. A infecção pelo SARS-CoV-2 foi confirmada por prova de PCR. Após a piora do quadro clínico da COVID-19, foi necessário o uso de ventilação mecânica. O exame de tomografia computadorizada mostrou extensos danos pulmonares, e foi iniciada terapia medicamentosa com Dexametasona, Ceftriaxona e heparina no terceiro dia de internação. No quarto dia, houve piora do estado geral, com cianose e extremidades frias, choque cardiogênico e saturação de oxigênio sanguíneo de 60%. No nono dia de internação, a paciente ingressou na Unidade de Terapia Intensiva e, seis dias depois houve isolamento de *Acinetobacter baumannii* produtor de carbapenemase no aspirado traqueal e da região perianal, que orientou a terapia antibiótica para o uso de Vancomicina e Meropenem. Dois dias depois (décimo-sétimo dia de internação), a microscopia direta do sangue demonstrou a presença de artroconídios e blastoconídios, e a hemocultura revelou tanto a persistência de *Acinetobacter baumannii* como a presença de *Trichosporon asahii*, espécie fúngica reconhecida através do teste MALDI-TOF. O tratamento antibiótico foi continuado, adicionado de terapia antifúngica com Anfotericina B, porém o paciente evoluiu para o óbito ao vigésimo dia de internação. O resultado do fungigrama, obtido após o óbito do paciente, demonstrou que a cepa infectante de *Trichosporon asahii* era sensível ao Fluconazol, porém resistente à Anfotericina B.

A esquematização das variáveis clínicas mais relevantes nos casos de COVID-19 associados à infecção por *Trichosporon* spp. estão organizados no Quadro 1.

Quadro 1 – Aspectos clínicos relevantes nos casos de infecção por *Trichosporon* spp. concomitantes à COVID-19

Referência	Uso de catéteres	Uso de ventilação mecânica invasiva	Uso de corticosteroides	Uso de antibióticos	Outras infecções concomitantes (além de SARS-CoV-2)	Outras comorbidades	Agente etiológico da tricosporonose	Forma clínica da tricosporonose	Desfecho clínico
Samaddar et al. (2021)	não	sim	sim	sim	não	Diabetes e hipertensão arterial	<i>Trichosporon dohaense</i>	Cerebral	Alta médica
Ali et al. (2021)	sim	não	sim	sim	não	Diabetes e hipertensão arterial	<i>Trichosporon asahii</i>	Fungemia	Alta médica
Segrelles-Calvo et al. (2020)	não	sim	sim	sim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Não informado	<i>Trichosporon asahii</i>	Pulmonar	óbito
Arthuzo et al. (2022)	sim	sim	sim	sim	não	Diabetes, hipertensão arterial, doença coronária	<i>Trichosporon asahii</i>	Urinária	Alta médica
Cronyn et al. (2021)	sim	sim	sim	sim	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> e <i>Citrobacter koseri</i>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, hipertensão arterial e Acidente Vascular Encefálico	<i>Trichosporon asahii</i>	Urinária	óbito
Vianello et al. (2022)	sim	sim	sim	sim	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Diabetes e hipertensão arterial	<i>Trichosporon asahii</i>	Urinária	óbito
Sá et al. (2022)	sim	não	sim	sim	não	Diabetes, hipertensão arterial, tabagismo e pós-operatório recente com debridamento e amputação do pé	<i>Trichosporon asahii</i>	Urinária e fungemia	óbito
Hasan (2021)	sim	sim	sim	sim	não	Diabetes, hipertensão arterial, doença renal crônica, isquemia	<i>Trichosporon asahii</i>	Urinária e fungemia	óbito

						cardíaca, cálculos biliares, uso de marcapasso			
Benelli et al (2022)	sim	não	sim	sim	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Não informado	<i>Trichosporon asahii</i>	Fungemia	óbito

Fonte: os autores

Em todos os casos analisados em nossa revisão de literatura houve o uso de corticosteroides e antibioticoterapia empírica na conduta medicamentosa da COVID-19 e na prevenção de infecções secundárias a essa virose. O uso de recursos invasivos – ventilação mecânica, cateter central ou cateter urinário – também foi verificado em todos os casos de infecção concomitante por SARS-CoV-2 e *Trichosporon* spp.. A espécie dominante foi *Trichosporon asahii*. Em uma análise epidemiológica de casos anteriores à pandemia da COVID-19, Nóbrega de Almeida et al. (2021) apontaram que os fatores de risco mais proeminentes na susceptibilidade à infecção por *Trichosporon* spp. foram o uso de antibióticos (95,4%), uso de cateter venoso central (82,9%) e uso de corticoesteroides (64,7%).

Paul et al. (2022) examinaram 607 amostras de urina de pacientes internados pela COVID-19 na Índia, das quais 46 (6,87%) foram positivas para espécies patogênicas de fungos. *Trichosporon asahii* correspondeu a 21,7% dessas amostras, prevalência apenas inferior à de espécies não-*albicans* do gênero *Candida* (58,7%). Esses autores ressaltaram os fatores de risco para a infecção/colonização por *Trichosporon asahii* em pacientes com COVID-19: uso de esteroides (100%), internação prolongada (90%), uso de antibióticos (90%), uso de catéter urinário (80%), diabetes (50%) e uso de ventilação mecânica (50%). A taxa de mortalidade na coinfeção foi de 50%. Os fatores de risco observados por Paul et al. (2022) coincidem com os verificados em nossa pesquisa. No mesmo país, Avkan-Oğuz et al (2022) investigaram infecções e colonizações fúngicas em pacientes com COVID-19 internados em Unidades de Terapia Intensiva na Índia. Os resultados demonstraram que *Trichosporon* spp. foi o gênero mais incidente depois de *Candida* spp., ocorrendo em 3,8% dos pacientes internados.

Moura et al. (2022) realizaram um estudo retrospectivo entre pacientes com COVID-19 a fim de avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos da coinfeção por *Trichosporon* spp. nesse grupo de indivíduos. Foram avaliados 657 pacientes com COVID-19, e em 17 (2,6%) houve isolamento de *Trichosporon* spp. de algum material orgânico. Entre esses indivíduos, quatro apresentaram pneumonia, um apresentou infecção intrabdominal e dois apresentaram traqueobronquite e fungemia. A média de idade foi de 66,6 anos e nenhum paciente era considerado imunodeprimido antes da COVID-19. Todos os pacientes foram submetidos a procedimentos invasivos e receberam altas doses de corticosteroides. A taxa

de mortalidade em 30 dias foi de 47% e a mortalidade hospitalar de 66,7%. Em nossa revisão, a forma clínica mais comum da tricosporonose em pacientes com COVID-19 foi a infecção urinária (55,5%), seguida por fungemia (44,4%). Infecções pulmonares e abscesso cerebral corresponderam, cada um, a 11,1% dos casos avaliados. Embora os fatores de risco tenham coincidido entre a investigação de Moura et al. (2022) e os resultados de nossa pesquisa, o perfil das apresentações clínicas foram diferentes. É possível que elementos peculiares de cada unidade de saúde, protocolos de tratamento e o perfil dos pacientes tenham influência no tipo de infecção por *Trichosporon* spp. no decorrer da COVID-19. O uso de ventilação mecânica, fonte mais provável de infecção do sistema respiratório, foi reportado para 37,5% dos infectados por *Trichosporon* antes da pandemia por Nóbrega de Moura et al. (2021). O contexto da COVID-19 e a necessidade de uso desse recurso com maior intensidade entre pacientes com essa virose aguda pode ter um impacto maior na predisposição à tricosporonose pulmonar conforme apontam os resultados de Moura et al. (2022). Além das dificuldades de diagnóstico da tricosporonose indicadas por Srinivasan et al. (2022), o rápido avanço da virose aguda, com foco no tratamento da COVID-19, e a falta de investigações sobre a coinfeção por *Trichosporon* spp. podem ser responsáveis por uma subestimação dos casos de coinfeção respiratória, assim como observado em outras micoses oportunistas concorrentes à essa doença (NORBERG et al., 2021a; NORBERG et al., 2021b).

Um estudo retrospectivo realizado por Nóbrega de Almeida et al. (2021) em diversos centros de saúde localizados no Brasil, Argentina e Peru, com corte temporal de 2005 a 2018, revelou que entre os pacientes que apresentaram fungemia por *Trichosporon* spp., 82,9% foram submetidos ao uso de cateter venoso central. Idade avançada, uso de ventilação mecânica e neutropenia persistente foram associados com um pior prognóstico. No contexto do tratamento das formas graves da COVID-19, foi amplamente necessário o uso de cateteres venosos centrais e ventilação mecânica. *Trichosporon* spp. possui capacidade de formação de biofilme, o que o transforma em potencial agente causador de fungemias associadas ao uso de cateteres (KUMARAVELO, 2022). Essas condições, aliadas a uma queda da imunidade decorrente da dinâmica imune com desequilíbrio e esgotamento ou pela imunossupressão na tentativa de conter a cascata de citocinas, demonstram uma coincidência nos fatores predisponentes à infecção invasiva por *Trichosporon* spp. com as condições clínicas dos quadros graves da virose aguda pelo SARS-CoV-2. Outro estudo similar conduzido por Li et al. (2021) realizou uma análise retrospectiva de casos de tricosporonose em um período de 23 anos, e evidenciou que infecções por *Trichosporon asahii* foram mais frequentes em pacientes imunodeficientes ou imunocomprometidos, e o uso de antibióticos e equipamento médico invasivo foram alguns

dos principais fatores de risco para a aquisição de infecção pelo fungo. Esse resultado é condizente com os dados obtidos por Nóbrega de Almeida et al. (2021) e reforçam a coincidência de fatores de risco e susceptibilidade à tricosporonose invasiva na conjuntura da COVID-19 e seu tratamento.

Em relação à infecção urinária por *Trichosporon asahii* concomitante à COVID-19, todos os casos avaliados em nossa pesquisa ocorreram em pacientes com uso de cateter. Na investigação conduzida por Paul et al. (2022) essa taxa foi de 80%. Ainda que não haja estudos apontando alterações na microbiota urinária durante a COVID-19 (YAMAMOTO et al., 2021), a inserção de cateteres com a possibilidade de infecção secundária no contexto de imunossupressão ou depleção imune pela COVID-19, aliada ao uso de antibioticoterapia empírica na prevenção de infecções secundárias por bactérias, compõem um fator de susceptibilidade para a tricosporonose. Infecções por *Trichosporon* spp. estão amplamente associadas ao uso de cateteres de vários tipos (MEHTA et al., 2021; KIM et al., 2021; NÓBREGA DE ALMEIDA et al., 2021; PÉREZ-GANDRA et al., 2022); Dispositivos invasivos são reconhecidamente fontes de infecções secundárias em pacientes graves, e a utilização desses recursos com maior frequência em razão do número de pacientes graves na pandemia da COVID-19 pode ser responsável por uma maior incidência de micoses associadas a esse tipo de recurso, incluindo a tricosporonose.

O uso de antibióticos, somados aos impactos ao sistema imune causados pela COVID-19 ou pelo uso de corticosteroides na tentativa de controlar a cascata de citocinas, tem um impacto direto na composição da microbiota de diversos sítios do organismo. O uso de antibióticos é reconhecidamente um fator de predisposição à infecção por *Trichosporon* spp., assim como estados de deficiência imune (LI et al., 2020; ARASTEHFAR et al., 2021; NÓBREGA DE ALMEIDA et al., 2021). O contexto da COVID-19, na conjunção do uso de antibióticos e baixa imunidade, favorece a infecção oportunista invasiva por *Trichosporon* spp..

Em quatro casos de coinfeção (44,4%) entre SARS-CoV-2 e *Trichosporon* spp. houve associação de bactérias patogênicas infectando os pacientes. As espécies de bactérias em consórcio – *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter baumannii* – são formadoras de biofilmes em dispositivos médicos invasivos (SOLIS-VELÁZQUEZ et al., 2021; FLORES-TREVIÑO et al., 2019), assim como *Trichosporon asahii* (BONAVENTURA et al., 2006; KURAKADO et al., 2021), demonstrando desse modo o risco do uso desse tipo de dispositivo em internações de longo prazo na COVID-19 em relação à possibilidade de formação de biofilme e consequente infecção persistente. *Trichosporon asahii* e *Trichosporon inkin* podem, ainda, produzir biofilmes com

células persistentes tolerantes a altas doses de antifúngicos (CORDEIRO et al., 2021), o que torna o tratamento dessa infecção ainda mais desafiador, especialmente no contexto de uma virose aguda como a COVID-19 e a possibilidade de internação a longo prazo. Essa hipótese é ainda ampliada quando o uso de antibióticos proporciona a disbiose e facilita a colonização ou infecção por elementos fúngicos. Protocolos de prevenção e controle de infecções secundárias na COVID-19 geralmente baseiam-se no uso de antibacterianos, porém muitas vezes a pesquisa por fungos só é realizada após múltiplas tentativas empíricas de antibioticoterapia sem sucesso contra infecções em que não se conhece o agente etiológico. Nesses quatro casos o desfecho clínico foi o óbito, indicando que a múltipla coinfeção é um marcador de mal prognóstico para os pacientes.

5. CONCLUSÕES

Embora infecções por *Trichosporon* spp. sejam consideradas raras em pacientes com COVID-19, a coinfeção é um marcador de mau prognóstico, associado a altas taxas de mortalidade. Os fatores de risco mais importantes na coinfeção são o uso de cateteres, antibioticoterapia e terapia prolongada com corticoesteroides. Os resultados da revisão da literatura científica apontam para um maior risco de tricosporonose urinária em associação com o uso de cateteres no tratamento da COVID-19. A dinâmica dessa infecção urinária enseja maiores investigações, porém medidas de controle de infecções desse tipo, como a remoção e substituição periódica de cateteres, assim como a investigação de possível infecção fúngica por provas bioquímicas, sorológicas, PCR ou urinocultura, são recomendáveis no curso da COVID-19 a fim de debelar a micose oportunista precocemente, garantindo a sobrevivência do paciente.

REFERÊNCIAS

- [1] ALI, G. A. et al. *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: an emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. **IDCases**, v. 25, p. e01244, 2021.
- [2] ARASTEHFAR, A. et al. Multidrug-resistant *Trichosporon* species: underestimated fungal pathogens posing imminent threats in clinical settings. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 47, n. 6, p. 679–698, 2 nov. 2021.

- [3] ARTHUZO, L. D. B. et al. Tricosporonose invasiva em paciente com COVID 19: um relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 9449–9453, 12 maio 2022.
- [4] AVKAN-OĞUZ, V. et al. Fungal colonization and infections in patients with COVID-19 in intensive care units: A real-life experience at a tertiary-care hospital. **Respiratory Medicine and Research**, v. 82, p. 100937, nov. 2022.
- [5] BENELLI, J. L. et al. Fungal Bloodstream Co-infection by *Trichosporon asahii* in a COVID-19 Critical Patient: Case Report and Literature Review. **Mycopathologia**, v. 187, n. 4, p. 397–404, ago. 2022.
- [6] BONAVENTURA, G. D. et al. Biofilm Formation by the Emerging Fungal Pathogen *Trichosporon asahii*: Development, Architecture, and Antifungal Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 10, p. 3269–3276, out. 2006.
- [7] CHAKRABARTI, A. (ED.). **Clinical Practice of Medical Mycology in Asia**. Singapore: Springer Singapore, 2020.
- [8] CORDEIRO, R. A. et al. *Trichosporon asahii* and *Trichosporon inkin* Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 645812, 22 abr. 2021.
- [9] CRONYN, V. et al. *Trichosporon asahii* Urinary Tract Infection in a Patient with Severe COVID-19. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2021, p. 1–6, 17 dez. 2021.
- [10] FLORES-TREVIÑO, S. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm: its role in infectious diseases. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 17, n. 11, p. 877–893, 2 nov. 2019.
- [11] GIRMENIA, C. et al. Invasive Infections Caused by *Trichosporon* Species and *Geotrichum capitatum* in Patients with Hematological Malignancies: a Retrospective Multicenter Study from Italy and Review of the Literature. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 4, p. 1818–1828, abr. 2005.
- [12] HASSAN, N. Y. A Rare Life-Threatening Fungal Infection in a Covid-19 Patient. **JAMER**, v. 6, n. 3, p. 98-102, 2021.
- [13] HERRERA, S. et al. Increased incidence, risk factors, and outcomes of *Trichosporon* spp bloodstream infections in immunocompromised hosts. **Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada**, v. 3, n. 4, p. 193–201, 5 dez. 2018.
- [14] JAMAL, M. et al. Immune dysregulation and system pathology in COVID-19. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 918–936, 31 dez. 2021.
- [15] KIM, J. et al. Comparison of the characteristics of patients with invasive infections and noninvasive infections caused by *Trichosporon asahii*. **Medical Mycology**, v. 59, n. 3, p. 296–300, 4 mar. 2021.

- [16] KUMARAVELU, K. R. Demonstration of virulence factors of *Trichosporon* species isolated from clinical samples during the COVID 19 pandemic - A study from a tertiary care medical college hospital from South India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 39, p. S104, set. 2021.
- [17] KURAKADO, S. et al. Role of arthroconidia in biofilm formation by *Trichosporon asahii*. **Mycoses**, v. 64, n. 1, p. 42–47, jan. 2021.
- [18] LI, H. et al. Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. e169, 2020.
- [19] LIAO, Y. et al. Epidemiology and Outcome of *Trichosporon* Fungemia: A Review of 185 Reported Cases From 1975 to 2014. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 2, n. 4, p. ofv141, 1 dez. 2015.
- [20] MEHTA, V. et al. Epidemiological profile and antifungal susceptibility pattern of *Trichosporon* species in a tertiary care hospital in Chandigarh, India. **Current Medical Mycology**, 16 maio 2021.
- [21] MINA, S. et al. COVID-19 and Fungal Infections: A Double Debacle. **Microbes and Infection**, p. 105039, ago. 2022.
- [22] MONTOYA, A. M.; GONZÁLEZ, G. M. *Trichosporon* spp.: an emerging fungal pathogen. **Medicina Universitaria**, v. 16, n. 62, p. 37–43, 2014.
- [23] MOURA, M. L. D. N. et al. Caracterização clínico-epidemiológica de pacientes com COVID-19 coinfectados com *Trichosporon* spp. em hospital privado de São Paulo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102219, jan. 2022.
- [24] MUKHERJEE, D. N.; SEAL, S. Invasive Trichosporonosis: an emerging blood stream fungal infection in immunocompromised patients. **Medical Mycology**, v. 60, n. Supplement_1, p. myac072P279, 20 set. 2022.
- [25] NOBREGA DE ALMEIDA, J. et al. Epidemiology, clinical aspects, outcomes and prognostic factors associated with *Trichosporon* fungaemia: results of an international multicentre study carried out at 23 medical centres. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 7, p. 1907–1915, 18 jun. 2021.
- [26] NORBERG, C. M. B. M. et al. *Candida* infections associated with COVID-19: an underestimated risk. **World Journal of Pharmacy and pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 9, p. 48-64, 2021.
- [27] NORBERG, A.N. et al. Impacto of the *Aspergillus* spp. infection in severe COVID-19 patients. **World Journal of Pharmacy and pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 10, p. 120-133, 2021.
- [28] PAUL, S. et al. Emerging Multidrug Resistant Yeast and Yeast Like Fungus as Uropathogens In Covid-19 Infected Patients During Second Wave Of Covid-19 In India. **International Journal of Chemical and Life Sciences**, v. 11, n. 4, 2022.

- [29] PÉREZ-GRANDA, M. J. et al. Increase in the frequency of catheter-related bloodstream infections during the COVID-19 pandemic: a plea for control. **Journal of Hospital Infection**, v. 119, p. 149–154, jan. 2022.
- [30] PRESTERL, E. (ED.). **Clinically relevant mycoses: a practical approach**. Cham, Switzerland: Springer, 2019.
- [31] SÁ, I. W. A. DE et al. Infecção de corrente sanguínea por *Trichosporon asahii* em paciente COVID-19. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101801, jan. 2022.
- [32] SAMADDAR, A. et al. COVID-19-associated brain abscess caused by *Trichosporon dohaense*: A case report and review of literature. **Medical Mycology Case Reports**, v. 35, p. 9–14, mar. 2022.
- [33] SEGRELLES-CALVO, G. et al. *Trichosporon asahii* as Cause of Nosocomial Pneumonia in Patient With COVID-19: A Triple Co-infection. **Archivos de Bronconeumología**, v. 57, p. 46–48, abr. 2021.
- [34] SINGH, S. et al. Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Infections Caused by *Trichosporon* Species: An Emerging Non-*Candida* and Non-*Cryptococcus* Yeast Worldwide. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 37, n. 4, p. 536–541, out. 2019.
- [35] SOLIS-VELAZQUEZ, O. A. et al. Nosocomial pathogen biofilms on biomaterials: Different growth medium conditions and components of biofilms produced in vitro. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 54, n. 6, p. 1038–1047, dez. 2021.
- [36] SRINIVASAN, P. et al. P294 A descriptive study of *Trichosporon* fungemia cases from tertiary care center from north India. **Medical Mycology**, v. 60, n. Supplement_1, p. myac072P294, 20 set. 2022.
- [37] TAPIA P. *Trichosporon*. **Revista Chilena de Infectología**, v. 26, p. 263–264, jun. 2009.
- [38] VAZQUEZ, J. A. *Trichosporon* Infection. **Current Fungal Infection Reports**, v. 4, n. 1, p. 52–58, mar. 2010.
- [39] VIANELLO, M. et al. Possible *Trichosporon asahii* urinary tract infection in a critically ill COVID-19 patient. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 39, n. 2, p. 54–56, abr. 2022.
- [40] WANG, H. Y.; LIN, J. L. *Trichosporon beigeli* fungaemia in a patient with haemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 14, n. 8, p. 2017–2018, 1 ago. 1999.
- [41] YAMAMOTO, S. et al. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. **PLOS ONE**, v. 16, n. 6, p. e0253293, 23 jun. 2021.