



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

LÍVIA DE SOUSA QUEIROZ

PNEUMONIAS FÚNGICAS ASSOCIADAS À COVID-19

Trabalho de conclusão de curso, apresentado em forma de artigo científico, como requisito parcial para a conclusão do curso de bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Prof^ª. MSc. Fernanda Nomiya Figueirêdo.

BRASÍLIA - DF

2023

AGRADECIMENTOS

O meu primeiro agradecimento é a Deus, aos meus mentores e às forças do universo por terem me dado forças e resiliência para chegar até aqui.

À minha magnífica mãe, Roselda, pois sem ela eu não teria chegado até aqui, não teria chegado a literalmente lugar nenhum. Obrigada mãe, por me ouvir, respeitar, apoiar e entender, sempre digo isso, mas agora ficará registrado em documento, não tem pessoa no mundo que eu admire e me orgulhe mais que a senhora.

Ao meu pai, Gilson, por sempre estar aqui, me dando forças e me animando, sempre com muito amor e alegria. Tenho muito orgulho do pai que o senhor se tornou ao longo do tempo.

À minha irmã, Lays, por ter sido forte, ter lutado e ter conseguido estar aqui com sua “pincesinha”, agradeço juntamente, meu cunhado, Ricardo, por cuidar e amar minha irmã e nossa família, por sempre me apoiar e lembrar o quanto sou capaz.

Ao meu namorado, Alefy, por ser meu momento mais tranquilo depois de um dia ruim, por me cuidar e proteger, por me ouvir e segurar nos momentos mais difíceis.

À toda a minha família, que sempre mostrou apoio e admiração em cada passo que dei. Em especial minha madrinha Rosélia e minhas primas Clécia e Ester.

Aos meus amigos e companheiros que a vida deu, por entenderem minhas ausências e me apoiarem, em especial Gabriella, Eduardo, Jaciara e Maria Eduarda.

À todos os professores por quem passei. Em especial à “tia” Malu, que foi quem me guiou até a Biomedicina, à Fernanda N. e Danilo por sua paciência e compreensão comigo durante o período de orientação para esse trabalho, à Fabíola pelo período de monitoria que me fez perceber que a docência e a microbiologia são o que quero para a minha vida, à Maria Creuza e Manuela pelos conselhos, olhar carinhoso e preocupação nos momentos difíceis, à Anabele Lima pela confiança e respeito comigo. Agradeço também aos queridos Bruno, Fernanda V., Francislete, Kelly, Milton, Paulo, Renata e Tânia por todo o conhecimento, conselho, conversa e sorriso.

Às minhas queridas veteranas, Ana Carolina, Fernanda e Letícia, por me ajudarem em todos os momentos e pelo apoio e carinho de sempre

Aos meus queridos colegas, em especial os membros da “revisão pré prova”, que sempre garantiu momentos leves e descontraídos em meio a tensão das avaliações e colegas de grupo para trabalhos e estágios, as coisas com certeza foram mais fáceis com vocês para compartilhar, obrigada por cada anotação compartilhada, cada dúvida tirada, cada apoio, Agatha, Aline, Ana Julia, Felipe, Gabriela, Kleber, Leticia, Maria Luiza, Milena, Nathalia, Sofia e Mateus Vergara, serei eternamente grata.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse aqui, deixo o meu muitíssimo obrigada!

PNEUMONIAS FÚNGICAS ASSOCIADAS À COVID-19

Livia de Sousa Queiroz ¹
Fernanda Nomiyama Figueirêdo ²

RESUMO

Em 2019 teve início uma crise de saúde pública mundial em razão da distribuição do SARS-CoV-2 que desencadeou a doença COVID-19, levando aproximadamente 7 milhões de pessoas a óbito no mundo. Muito se conquistou num relativo curto espaço de tempo quanto ao tratamento e prevenção dessa patologia. No entanto, como consequência mais da COVID-19, surgiram as coinfeções, dentre essas, as fúngicas resultantes da degradação pulmonar e das condições do paciente. Nesse contexto, além de conhecer e combater o SARS-CoV-2, houve a necessidade de lidar também com outros agentes etiológicos, como os membros dos gêneros *Mucor sp.* e *Aspergillus sp.*. Portanto, com o objetivo de destacar a necessidade de um melhor entendimento dos agravantes que levam ao aparecimento de infecções fúngicas pulmonares associadas à COVID-19, bem como incentivar a notificação desses casos, a fim de gerar mais dados que facilitem e padronizem a conduta clínica com esses pacientes, essas informações foram reunidas em um artigo científico no modelo “revisão narrativa de bibliografia”. O presente trabalho pode concluir que mesmo com a quantidade significativa de relatos clínicos ainda faltam notificações e dados por meio das instituições governamentais relacionadas à saúde.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; *Aspergillus*; *Mucor*.

FUNGAL PNEUMONIAS ASSOCIATED WITH COVID-19

ABSTRACT

In 2019, a global public health crisis began due to the distribution of SARS-CoV-2, which triggered the disease COVID-19, resulting in approximately 7 million deaths worldwide. Significant progress has been achieved in a relatively short period of time regarding the treatment and prevention of this pathology. However, as a major consequence of COVID-19, co-infections have emerged, including fungal infections resulting from lung degradation and patient conditions. In this context, in addition to understanding and combating SARS-CoV-2, there has been a need to address other etiological agents, such as members of the *Mucor sp.* and *Aspergillus sp.* genera. Therefore, with the aim of highlighting the need for a better understanding of the aggravating factors that contribute to the development of fungal pulmonary infections associated with COVID-19, as well as encouraging the reporting of such cases to generate more data that facilitate and standardize clinical management with these patients, this information has been compiled into a scientific article using the "narrative literature review" model. The present work can conclude that even with the significant amount of clinical reports, there is still a lack of notifications and data through government institutions related to health.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; *Aspergillus*; *Mucor*.

¹ Graduanda do curso de bacharelado em Biomedicina, do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professora assistente do curso de bacharelado em Biomedicina, da Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, do Centro Universitário de Brasília – FACES/CEUB.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi identificado na China um vírus da família *Coronaviridae* que recebeu o nome de Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (CIOTTI *et al*, 2020). Esse agente etiológico deu origem a uma doença infectocontagiosa multissistêmica denominada por COVID-19 que atinge principalmente o trato respiratório, mas que também pode acometer outras regiões como intestino e cérebro, sendo transmitida por gotículas respiratórias de pessoa a pessoa, possuindo um alto poder de contágio. Essa doença provocou severa crise na saúde mundial, desafiando a ciência e os governos a agirem de forma emergente em busca da cura e prevenção (GOLLA, *et al*, 2022).

Anteriormente à vacinação, boa parte dos pacientes que apresentaram sintomas médios a graves precisaram ir para unidades de terapia intensiva (UTI) e em diversas vezes, fez-se necessária a utilização da ventilação mecânica (BRAZ JUNIOR, *et al*, 2022), isso devido à degradação do tecido pulmonar e ao tratamento utilizado para combater os sintomas da COVID-19 de forma grave. Em casos assim, o paciente fica predisposto a desenvolver outras patologias. Nesse sentido, um estudo realizado em 2021 concluiu que 19% dos pacientes de COVID tiveram coinfeções, sendo 4% destas, infecções fúngicas (MUSUUZA, 2021).

Entre os fungos causadores das coinfeções, está o *Aspergillus sp.*, um gênero de fungo filamentosos que pertence à classe *Ascomycetes*, oportunista causador da API (Aspergilose pulmonar invasiva), que quando ocorre de forma concomitante à COVID-19 irá gerar a Aspergilose pulmonar associada à COVID-19 (CAPA ou APAC). Estão predispostos à contaminação pacientes com neoplasias hematológicas, diabetes *mellitus*, infecções por citomegalovírus, alcoólatras, transplantados de órgãos sólidos, pacientes em neutropenia, tratados com administração parenteral de antibióticos e tratados com altas doses de corticosteróides, (CARVALHO, 2013). Dentre os mais infectados, temos pacientes do sexo masculino entre 50 e 80 anos. Cerca de 30% dos pacientes que foram internados ou ficaram em UTIs desenvolveram essa patologia, que apresentou 46% de óbito (ARAÚJO; LIMA NETO, 2021).

Outro gênero causador das coinfeções fúngicas é o *Mucor sp.* composto por fungos filamentosos. Ele é um fungo oportunista causador de patologias no trato respiratório que quando somados à presença do SARS-CoV-2, gera a Mucormicose associada à COVID-19 (CAM ou MAC) que atinge principalmente diabéticos descompensados e pacientes em uso crônico de corticosteróides (HUANG *et al.*, 2023), sendo em sua maioria pacientes do sexo

masculino, com idade mediana de 43 anos e tem a mortalidade estimada entre 40 e 80% (BRASIL, 2022b).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo enfatizar a necessidade de uma melhor compreensão a respeito dos agravantes que levam ao acontecimento das infecções fúngicas pulmonares associadas à COVID-19, bem como estimular a notificação desses casos, a fim de gerar mais dados que facilitem e padronizem as condutas clínicas com esses pacientes.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, caracterizada como uma pesquisa qualitativa, realizada utilizando as plataformas, Google Acadêmico, SciELO (*Scientific Electronic Library*), PubMed e a revista *Science*, nos idiomas português e inglês, com foco em artigos no período de 2020 a 2023, além desses, foram utilizados fontes para fim de referencial durante o período de 1995 a 2020.

Esse tipo de artigo visa reunir conhecimento pré-existente acerca de um determinado assunto, objetivando identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos para que criem ou auxiliem na criação de políticas, protocolos e procedimentos. Além disso, também funcionam como base para a evolução e desenvolvimento do pensamento crítico que o dia a dia na prática clínica demanda (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Por se tratar de uma revisão narrativa de literatura, foi escolhida a modalidade de pesquisa qualitativa, pois essa visa reunir as melhores informações e da melhor forma. Nesse contexto, ressalta-se que os objetos de uma pesquisa qualitativa são fenômenos que ocorrem em determinado tempo, local e cultura e abordam temas não quantificados em equações e estatísticas, mas que estudam símbolos, crenças, valores, conteúdos significativos e relações humanas em determinado contexto histórico, social e econômico (GODOY, 1995).

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Sars-CoV-2

No dia 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, após a análise de diversos parâmetros, que uma nova doença começava a se dissipar pelo mundo, causando síndromes respiratórias, e que teria chegado ao nível de ser classificada como uma

Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Em 11 de março, o diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, informou que a doença passava a se tratar de uma pandemia, já que tinha se distribuído por praticamente todo o mundo (OPAS, 2023).

A infecção causada pelo SARS-CoV-2, teve início em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, sendo marcada inicialmente por uma endemia de pneumonias de causa desconhecida que, após a confecção das culturas das amostras pulmonares obtidas dos pacientes infectados, isolaram um vírus da família *Coronaviridae* e recebeu o nome de Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (CIOTTI *et al.*, 2020).

Este é o sétimo membro da família *Coronaviridae* a ser capaz de contaminar humanos. Além dele, o SARS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave) e o MERS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) já atingiam humanos e foram responsáveis por endemias (SAMPAIO, 2020). A família recebe esse nome por causa de uma característica marcante dos vírus pertencentes a ela. Estes possuem projeções que se assemelham a coroas. Esses vírus são divididos entre alfa-, beta- e gama-, de modo que considerando especificidades, o SARS-CoV é identificado como pertencente ao grupo de beta-coronavírus (VELAVAN; MEYER, 2020).

Segundo as hipóteses mais recentes, o SARS-CoV-2 teve sua origem a partir da recombinação do Coronavírus de morcegos e um Coronavírus de origem desconhecida, podendo ter mamíferos como pangolins e martas como hospedeiros intermediários do vírus (DOENÇA..., 2022). Sabe-se que este é um vírus de RNA simples, o que lhe confere uma grande capacidade de gerar variações e aumentar a sua capacidade de contágio (NOGUEIRA; SILVA, 2020). Esse vírus deu origem a uma doença multissistêmica denominada COVID-19, que atinge principalmente o trato respiratório, podendo acometer outras regiões como intestino e cérebro (GOLLA *et al.*, 2022).

A transmissão ocorre por gotículas respiratórias de pessoa a pessoa, possuindo um alto poder de contágio. Pode causar febre, tosse e dispnéia, que pode evoluir para uma insuficiência respiratória capaz de causar óbito (NOGUEIRA; SILVA, 2020). Vale ressaltar que essa síndrome também pode ser assintomática (JAYAWEERA *et al.*, 2020). Válido também é o registro de que, anteriormente à vacinação, uma parte considerável dos acometidos que apresentaram sintomas, precisaram ir para unidades de terapia intensiva (UTI), e que nos casos mais graves, foi necessário recorrer ao uso de respiradores mecânicos (BRAZ JUNIOR, *et al.*, 2022).

Como outras doenças, o diagnóstico para COVID-19 também possui um padrão ouro, sendo este o teste transcriptase reversa da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), porém dadas as circunstâncias de alta demanda esse teste passou a apresentar um resultado lento, com tempo de espera de no mínimo um dia. Dessa forma, durante o período mais crítico da pandemia, testes sorológicos a partir da metodologia de ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) foram utilizados como triagem (SAMPAIO, 2020).

Na maioria dos casos de pessoas que procuraram unidades básicas de saúde (UBS) ou que fizeram a testagem por qualquer outro serviço do SUS (Sistema único de Saúde), a metodologia utilizada foi o TR-Ag (Teste rápido de antígeno), que detecta a presença do vírus na amostra coletada. A utilização do TR-Ag mostrou-se como a escolha mais viável, tendo em vista que não demanda ambiente especializado e, como o próprio nome diz, tem o resultado rápido. Além de todos esses, a população ainda tem acesso ao AT-Ag (Auto Teste de antígeno) que tem o mesmo princípio do TR-Ag, porém é realizado por conta própria e a aquisição pode ser feita em farmácias ou drogarias (BRASIL, 2022a)

Nas Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, lê-se que o tratamento é determinado a partir do quadro clínico do paciente. Quando se trata de quadros assintomáticos ou com sintomas leves a moderados, é indicado o mesmo que para as outras síndromes gripais: repouso, boa alimentação e alta ingestão de água. Lê-se também que após a avaliação do médico, se necessário, podem ser receitados medicamentos para reduzir sintomas como febre e demais sintomas que causem o mal estar. Nesses casos, o NIH (*National Institutes of Health*) recomendou o uso casirivimabe + imdevimabe em pacientes não hospitalizados. Em casos graves, houve demonstração da eficácia e recomendação do uso de anticoagulantes em pacientes hospitalizados, tocilizumabe em uso de ventilação não invasiva, sendo necessário o uso combinado com corticosteróides, esses que são utilizados de forma individual em pacientes hospitalizados, desde que estejam em uso de oxigênio suplementar. Esse relatório excluiu a recomendação da utilização de azitromicina, hidroxicloroquina e quaisquer tipos de antimicrobianos sem a suspeita de infecção bacteriana, também sugeriu a não utilização de ivermectina nestes pacientes (BRASIL, 2021b).

Avançadas as pesquisas, no dia 05 de maio de 2023, o Diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus voltou à mídia para noticiar que, após mais de 3 anos de tensão, mais de 760 milhões de infectados e quase 7 milhões de óbitos (OMS, 2023), a infecção por SARS-Cov-2, a COVID-19, deixava de ser uma ESPII (Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional). A decisão de declarar o fim do ESPII se deu a partir da análise do quadro de internações, óbitos e a alta taxa de imunidade das populações, adquirida pelo

sucesso do processo vacinal. No entanto, a COVID-19 ainda possui distribuição mundial. Portanto, continua se tratando de uma pandemia e mesmo com o baixo número de infectados, não deixa de ser uma preocupação. Segundo o diretor da OPAS, Jarbas Barbosa, o processo de vacinação dos grupos vulneráveis deve ser mantido e a vigilância a respeito desse patógeno e de outros também deveria ser fortalecida a fim de uma melhor preparação para lidar com emergências futuras (OPAS, 2023).

3.2 *Aspergillus* sp.

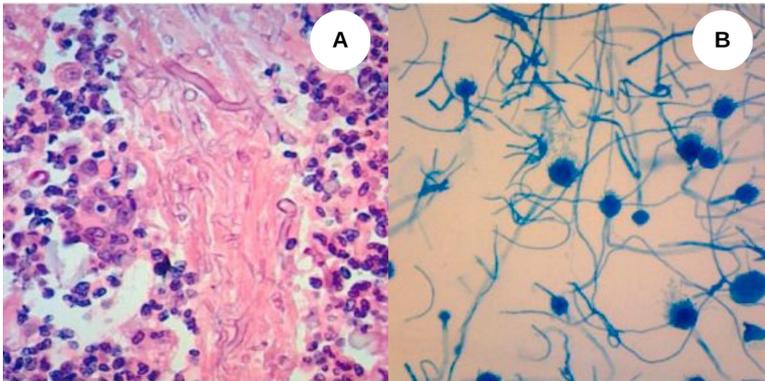
O *Aspergillus* sp. é um gênero de fungo filamentosos que pertence à classe *Ascomycetes* (CARVALHO, 2013). Dentre as espécies causadoras de patologias em humanos, a que mais se destaca é a *A. fumigatus* que é responsável por mais de 90% dos casos de aspergiloses, dentre essas, a aspergilose pulmonar invasiva (BRASIL, 2020). Esse fungo tem distribuição universal e está presente no solo, vegetais em decomposição (ALTERTHUM; TRABULSI, 2015) e no ar, que é seu principal meio de transmissão, tendo em vista que a principal porta de entrada do fungo no organismo é por via respiratória, com os esporos se instalando nas cavidades pulmonares. O patógeno em questão é comumente encontrado em ambiente hospitalar, sendo então muito relacionado a infecções nosocomiais (BRASIL, 2020).

A aspergilose pulmonar invasiva (API) é uma infecção progressiva, aguda, severa e de diagnóstico complexo, causada por fungos oportunistas, ou seja, acomete principalmente pessoas imunossuprimidas. Estão predispostos à contaminação pacientes com neoplasias hematológicas, diabetes *mellitus*, infecções por citomegalovírus, alcoólatras, transplantados de órgãos sólidos, pacientes em neutropenia, tratados com administração parenteral de antimicrobianos e tratados com altas doses de corticosteróides (CARVALHO, 2013), como pacientes de COVID-19 em assistência respiratória, como visto anteriormente nesse artigo.

Dado o fato de que micoses sistêmicas não compõem a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil, não há um dado epidemiológico preciso a respeito da quantidade de casos, porém no plano estratégico de 2020, o Ministério da Saúde iniciou o processo que espera conseguir acompanhar o desenvolvimento, tendências e perfil epidemiológico das aspergiloses (BRASIL, 2020). Segundo o artigo “*The burden of serious human fungal infections in Brazil*”, a partir de informações coletadas no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e de estimativas feitas a partir da bibliografia publicada até a data da publicação do artigo, no Brasil foram estimados 1.010.465 de casos de infecções causadas por *Aspergillus* (ROCHA, 2019).

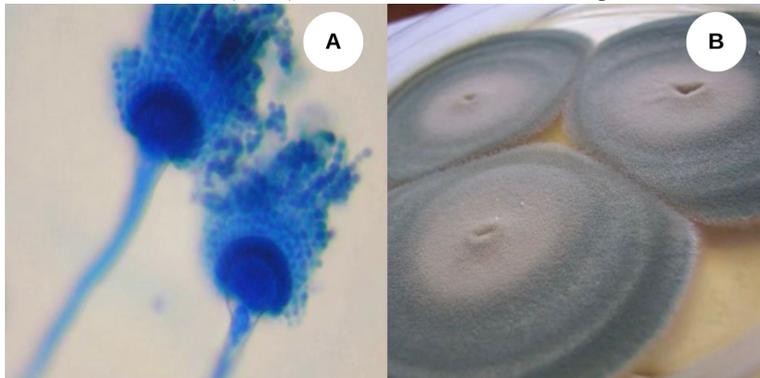
O diagnóstico é de difícil realização e mesmo seu padrão ouro, que é a histopatologia com amostra obtida por meio de biópsia é complexo, pois acontece de não serem realizadas dado o estado frágil do paciente, no entanto, se realizadas, podem ser observadas hifas hialinas septadas, ramificadas em ângulo de 45°C (Figura 1, imagem A), necessitando do resultado da cultura (Figura 2, imagem B) para confirmação, pois outros fungos filamentosos também podem apresentar essas características. Também é possível encontrar, a partir do aspirado bronco-alveolar, hifas (Figura 1, imagem B) e conídios (Figura 2, imagem A). No geral o diagnóstico é realizado pelo conjunto clínico-laboratorial, que incluem toda a sintomatologia, microscopia, realização da cultura e radiografias, mas ainda assim, esses resultados precisam de uma análise criteriosa. A utilização da pesquisa de Galactomananas, que é um membro constituinte da parede celular dessa classe de fungos, que tem apresentado até 99% de especificidade, identificado pela metodologia de ELISA ou da presença do DNA do fungo por meio da PCR vem sendo amplamente utilizadas para auxiliar no diagnóstico (ALTERTHUM; TRABULSI, 2015; CAMPLES JUNIOR; *et al*, 2011, KOLTSIDA; ZAOUTIS, 2021).

Figura 1 - A: Hifas largas com ramificação em ângulo reto e raras septações de fungo de citologia BAL; B: Hifas septadas e cabeças de conídios de *Aspergillus fumigatus* de amostra BAL.



Fonte: Johnson *et al.* (2021).

Figura 2 - A: Cabeça aspergilar de *Aspergillus fumigatus*. B: Colônias *Aspergillus fumigatus* em meio de Ágar Sabouraud Dextrose (SDA), incubadas 5 dias a 25°C Apresenta colônias pulverulentas cor verde-azulada.



Fonte: Carvalho (2013)

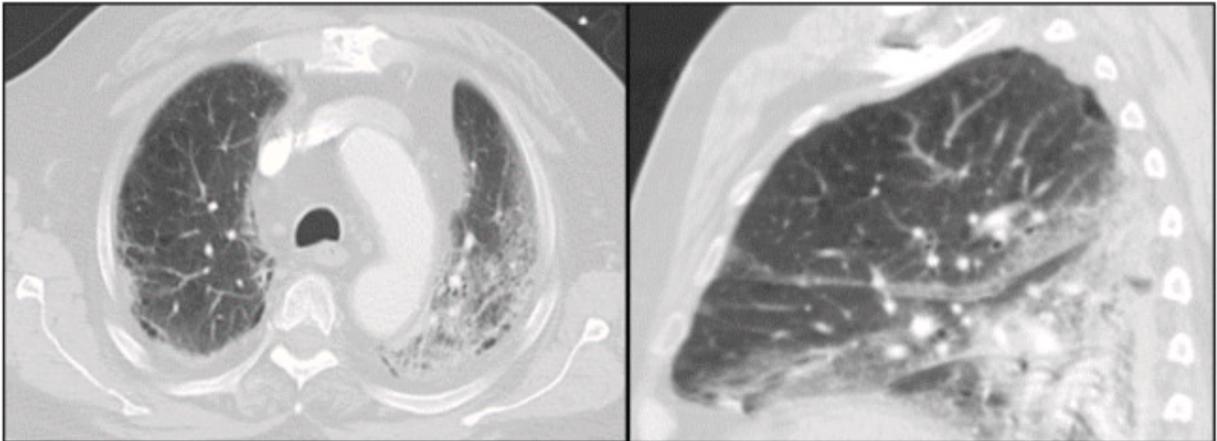
O tratamento normalmente é feito a partir da utilização da anfotericina B, porém resultados de estudos têm mostrado que o voriconazole representa uma forma de tratamento menos tóxica e mais eficaz que o da anfotericina B, necessitando apenas de um ajuste de dose para cada tipo de paciente para que o fármaco consiga atingir seu máximo potencial (CARVALHO, 2013).

Pacientes de COVID-19 que apresentam manifestações respiratórias importantes, tendem a necessitar de assistência respiratória nas UTIs, como explicado anteriormente, esses casos demandam a utilização de corticosteróides. Além desses, o fármaco tocilizumabe também é utilizado e ambos são imunossupressores, que agem com o objetivo de reduzir a expressão das interleucinas, reduzindo assim o processo de inflamação e conseqüentemente os sintomas, porém essa escolha traz uma consequência perigosa, pois é sabido que a aspergilose pulmonar é uma infecção decorrente de um patógeno oportunista comum em ambientes hospitalares. Portanto, os pacientes ficam expostos a essa contaminação secundária, que dá origem a CAPA ou APAC, se traduzido (*COVID-19-associated pulmonary aspergillosis*) (JOHNSON *et al.*, 2021; LAI; YU, 2021; ARAÚJO; LIMA NETO, 2021).

A CAPA ocorre quando há coinfeção por SARS-CoV-2 e algum dos fungos da classe dos *Aspergillus*, sendo o *A. fumigatus* o causador mais comum. O quadro clínico dos pacientes é comum, já que inicialmente apresentam sintomas gripais simples que evoluem até uma COVID-19 grave, demandando auxílio respiratório mecânico. Após isso o tocilizumabe ou corticosteróides, o perfil de paciente mais acometido pontua pacientes do sexo masculino com idade média entre 50 e 80 anos que apresentam acometimento pulmonar durante o período na UTI e doenças base, como obesidade, hipercolesterolemia, diabetes mellitus ou patologias cardiovasculares crônicas. É importante ressaltar que mesmo com a fácil aerossolização desse fungo, pessoas fora dos grupos de risco (imunocompetentes), normalmente expulsam os esporos inalados de forma natural sem que haja dano à saúde (MARTINS; GUEDES, 2021; ESTEVAM, 2021 e ARAÚJO; LIMA NETO, 2021).

O diagnóstico para esse caso é basicamente o mesmo que da aspergilose em si, ou seja, a tentativa de detecção do fungo em cultura do lavado bronco-alveolar, a detecção de sinais característicos como o sinal de “ halo em vidro fosco” (Figura 3), pela tomografia computadorizada, sendo esse, raro em pacientes imunocompetentes tendo ainda a opção das versões mais novas de detecção que é a utilização da PCR ou a dosagem de galactomanana, que apresentou uma especificidade alta (ARAÚJO; LIMA NETO, 2021 e KOLTSIDA; ZAOUTIS, 2021).

Figura 3 - Imagens transversais e sagitais (cortes) de TC de tórax no dia 0 de internação demonstrando infiltrados e opacidades em vidro fosco bilateral.



Fonte: Johnson *et al.* (2021).

O tratamento é realizado com administração de antifúngicos já referenciados neste tópico e é iniciado de forma profilática a partir do momento em que entra no quadro de hipótese de CAPA, são esses, pacientes que, apesar do tratamento e a assistência necessários, ainda apresentarem ou evoluírem o quadro de insuficiência respiratória, febre refratária por 3 dias ou durante o uso de antibioticoterapia, ou dor pleurítica, atrito pleural e/ou hemoptise, além disso, para um tratamento de sucesso e completo, é necessário que as doenças de base do paciente sejam controladas (JOHNSON *et al.*, 2021 e BRASIL, 2021a).

Segundo a análise de Bartoletti *et al.*, a mortalidade dessa micose associada à COVID-19 é de 46% . Já o estudo de Estevam, 2021, analisou 42 publicações em todo o mundo e essas trouxeram 411 pacientes, sendo 71% dos casos ocorridos em homens. Dentre estas 42 publicações, 37 reportaram o desfecho do caso clínico e totalizaram a análise de 306 pacientes, dos quais 46% não resistiram à CAPA e vieram a óbito. A realidade é que ainda faltam dados epidemiológicos mais densos a respeito dessa patologia, apesar da distribuição mundial, a europa é o continente que apresenta a maior quantidade de estudos que chegaram à conclusão que a coinfeção ocorre entre 5 a 19 dias após a internação/entrada na UTI em até 30% dos casos. Na américa latina a prevalência exata é desconhecida, apresentando apenas alguns relatos ou pequenas séries de relatos de casos no México, na Argentina e no Brasil.

3.4 *Mucor sp.*

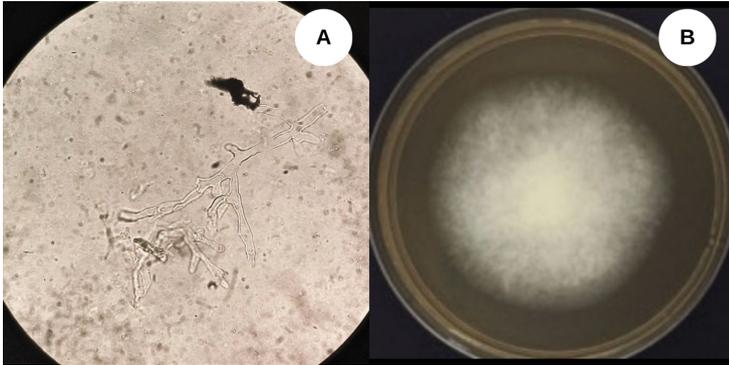
O *Mucor sp.* é um gênero de fungo filamentososo que pertence à classe dos *Zygomycetes*, membro da ordem *Mucorales*, juntamente com *Rhizopus sp.*, *Rhizomucor sp.*, *Syncephalastrum sp.* e *Lichtheimia sp.*, (FARIAS *et al.*, 2021). Esse grupo tem distribuição

universal, vivendo em solo natural, em vegetais e no ar, apresenta tolerância a temperaturas de até 43°C, acomete normalmente pessoas com algum grau de imunossupressão, sem mais nenhuma outra distinção, se tratando então, de um fungo oportunista. Normalmente causador de infecções agudas, raras e graves, que são classificadas em 6 categorias: cutânea, rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, disseminada e formas raras incomuns. A mucormicose pulmonar, quando o fungo consegue atingir os lobos superiores dos pulmões sendo comum em pacientes de *diabetes mellitus*, transplantados de medula óssea ou órgãos sólidos, portadores de deficiência renal ou que fazem uso de corticóides (ALTERTHUM; TRABULSI, 2015).

Com a estimativa de 14 casos a cada 100.000 indivíduos e ainda segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil as taxas de incidência na Índia são 70 vezes maiores que no restante do mundo. A América do Sul, representou entre 1960 e 2018, 28% dos casos mundiais de mucormicoses, sendo que na década de 60, somente 6 casos foram relatados e, durante a década de 2010, foram relatados 51 casos. Porém é compreensível assumir que o aumento da quantidade de casos reportados se deu devido a melhora do diagnóstico. No Brasil, o primeiro caso foi descrito em 1970. Saltando para os anos pré-pandemia de COVID-19, o Ministério da Saúde, liberou em seus relatórios que em 2018 foram reportados 25 casos e em 2019, 47 casos, em 2020, 36 casos e apenas no primeiro semestre de 2021, foram registrados 49 casos, sendo 19 relacionados à COVID-19 (SVEDESE *et al.*, 2022).

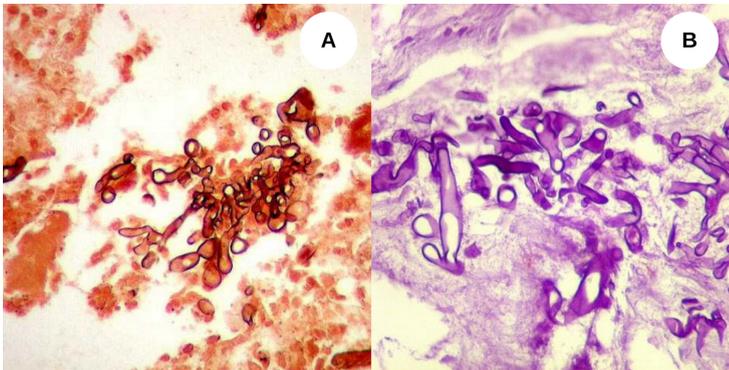
O diagnóstico é complexo e pode ser feito de diversas formas, a mais comum é o exame micológico direto com KOH na concentração de 10 a 20%. Se positivo, serão visualizadas hifas largas, não septadas (Figura 4, imagem A). Além desse, outro exame comum é o histopatológico, que pode ser corado com metenamina prata pelo método de Grocott-Gomori (Figura 5, imagem A) ou pela coloração de *Periodic-Acid-Schiff* (PAS) (Figura 5, imagem B), onde, se positivo, serão visualizadas hifas características com ramificações em ângulo reto alterações teciduais. A realização da cultura a partir de material coletado do sítio de infecção também é indispensável para o isolamento do microrganismo em questão (Figura 4, imagem B) (ALTERTHUM; TRABULSI, 2015 e BHARADWAJ; THILAGAVATHY, 2021). Além desses métodos, a técnica de PCR em lavado broncoalveolar, também vem sendo utilizada para auxiliar na identificação do fungo e os resultados são promissores (KOLTSIDA; ZAOUTIS, 2021; HUANG *et al.*, 2023).

Figura 4 - E: Hifas de *Mucor sp.* largas, não septadas, em forma de fita, com ramificação em ângulo amplo ou reto, em montagem úmida e KOH. F: Colônia de *Mucor sp.* em Ágar Sabouraud Dextrose (SDA), Colônia de clara a acinzentada com aspecto algodonososo.



Fonte: Bharadwaj, R.; Thilagavathy, S., (2021).

Figura 5: G: Hifas de *Mucor sp.* hifas tubulares de diâmetro irregular, espessas e de ramificação dicotômica, coradas pelo método de Grocott-Gomori; F: Hifas de *Mucor sp.* septadas e entrelaçadas *Mucor sp.*, com diâmetro regular e ramificação em ângulo reto, coradas pelo método Periodic-Acid-Schiff (PAS).



Fonte: anatpat.unicamp.br, 2016.

O tratamento consiste em várias etapas, a inicial é ministrar de forma profilática a anfotericina B e iniciar a correção das circunstâncias que predispõem o paciente à infecção fúngica e em alguns casos a remoção dos tecidos afetados por meio de cirurgia (ALTERTHUM; TRABULSI, 2015).

Atualmente, tem-se conhecimento que a mucormicose é uma infecção fúngica, de ocorrência endêmica no Brasil (BRASIL, 2022b). Por mais que esta seja uma infecção fúngica invasiva de ocorrência rara, durante a pandemia de COVID-19 (FARIAS *et al.*, 2021), o número de casos de Mucormicose associada à COVID-19 (MAC ou CAM) apresentou um aumento significativo, inicialmente na Índia durante a segunda onda de COVID em abril 2021 (HUANG *et al.*, 2023).

Os pacientes afetados foram aqueles que apresentaram forma grave de COVID-19, em especial diabéticos, principalmente os descompensados, pacientes que fizeram o uso de corticosteróides. Outros sintomas apresentados que também fazem parte do quadro de indicação para “quando suspeitar”, apresentada na nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº

04/2021, são: febre, comprometimento do estado geral do paciente, alterações como o sinal do “halo reverso” (não é um sinal exclusivo) na TC de tórax, nódulos pulmonares e derrame pleural (BRASIL, 2021a).

Assim como a CAPA, a CAM acontece devido à exposição do paciente, que já possui uma patologia de base, ao fungo, novamente a questão do uso de corticosteróides é um dos principais fatores. Além disso, o SARS-CoV-2 pode atuar na destruição eritrocitária, aumentando a deposição de ferritina no sangue e essa é uma proteína de grande importância nutricional para os fungos da ordem *Mucorales*. Outro fator importante diz respeito à degradação das células pulmonares causada pelo SARS-CoV-2, que proporciona o ambiente de entrada perfeito para os fungos (SVEDESE, *et al.*, 2022).

O diagnóstico também é dificultado pelo mesmo fator que o da CAM, pois os achados clínicos e radiológicos podem ser sobrepostos pelos resultados decorrentes da COVID-19, mesmo assim, os padrões e mais utilizados continuam sendo a cultura a partir do sítio de infecção e a análise da amostra histopatológica, que nem sempre consegue ser obtida por causa da situação debilitada do paciente (HUANG *et al.*, 2023). O tratamento se assemelha com o tratamento da mucormicose em geral, sendo utilizada a anfotericina B e o Voriconazol (HUANG *et al.*, 2023).

Por fim, os dados epidemiológicos registrados pontuam que, no Brasil, entre 2021 e junho 2022, foram registrados 113 casos de mucormicose, sendo 48 desses, casos com coinfeção por SARS-CoV-2, segundo pontua o ministério saúde, a mucormicose não é objeto de vigilância de rotina, por esse motivo, o número apresentado não representa o total de casos. (BRASIL, 2022b). Outro estudo pontua que no Brasil 59 casos foram publicados, sendo esses pacientes presomamente do sexo masculino, com idade mediana de 43 anos e estima uma mortalidade de 52,2% (FARIAS *et al.* 2021). Segundo a nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA N° 04/2021, de acordo com as casuísticas mais recentes a morbimortalidade dessa doença está estimada entre 40 - 80% .

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho, que teve como objetivo, investigar origens, quadros clínicos, métodos diagnósticos, formas de tratamento e agravantes que correlacionam a COVID-19 e infecções fúngicas relacionadas a ela, atingiu seu objetivo em proporcionar uma melhor seleção e concentração das principais informações relacionadas ao vírus e às patologias dele decorrentes de forma direta ou indireta.

Nesse sentido, considera-se que, em razão dos esforços concentrados e significativos das autoridades e profissionais da saúde, muito se tem de referencial bibliográfico da comunidade acadêmica, capaz de elucidar dúvidas e amparar a comunidade científica em suas futuras investigações, bem como dar clarividência à população sobre todos os aspectos relacionados à COVID-19 e seu histórico, entretanto é necessário que as autoridades governamentais ligadas à saúde estudem e forneçam mais dados epidemiológicos acerca do tema abordado a fim de fomentar avanços científicos quanto a esse assunto, tendo em vista que o essas coinfeções apresentam mais que 40% de morbimortalidade, faz-se necessária uma maior notificação desses casos para auxiliar o trabalho daqueles que visam encontrar formas de reduzir a elevadíssima taxa de mortalidade nesses casos.

Desse forma, e entendendo que não se esgota aqui o conhecimento a respeito desse assunto, é possível afirmar que ainda há espaço para pesquisas e investigações a respeito desses quadros, haja vista pluralidade de referenciais bibliográficos encontrados e a convergência de informações contidas neles, essas notificações são extrema importância para auxiliar o planejamento da saúde, definindo prioridades de intervenção e até mesmo facilitando na escolha de quando intervir, resultando na melhor abordagem e reduzindo assim a chance de óbito dos pacientes.

Além disso, fica evidenciada a importância do profissional biomédico na atuação dessa linha de cuidado, tendo em vista que a realização de testes e exames e desenvolvimento de pesquisas e estudos, são uma habilidade inerente à formação desses profissionais.

REFERÊNCIAS

ALTERTHUM, F.; TRABULSI, L. R.. **Microbiologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. *E-book*. Disponível em: <https://plataforma.bvirtual.com.br/Leitor/Loader/168178/pdf/633/1>. Acesso em: 9 jun. 2023.

ARAÚJO, E. M. de; LIMA NETO, R. G. de. COVID-19 Associada à Aspergilose Pulmonar (CAPA): uma revisão sistemática. **RBAC**, Pernambuco, v. 53, n. 2, p. 163–166, 2021. DOI: 10.21877/2448-3877.202102115. Disponível em: https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2021/10/RBAC-vol-53-2-2021_artigo09.pdf. Acesso em: 14 jun. 2023.

BARTOLETTI, M. *et al.* Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: A prospective study. **Clinical infectious diseases**, Oxford, v. 73, n. 11, p. 3606–3614, 2021. DOI: 10.1093/cid/ciaa1065. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>. Acesso em: 14 jun. 2023.

BHARADWAJ, R.; THILAGAVATHY, S. Mucormycosis in COVID-19: a clinico-microbiological dilemma. **Kauverian - Scientific Journals**, Tamilnadu, v. 2, n. 3, p. 1–2, jul. 2021. Disponível em: <https://www.kauveryhospital.com/kauverian-scientific-journal/mucormycosis-in-COVID-19-a-clinico-microbiological-dilemma>. Acesso em: 15 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aspergilose**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-aaz/a/aspergilose>. Acesso em: 14 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Entenda as diferenças entre RT-PCR, antígeno e autoteste**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/fevereiro/entenda-as-diferencas-entre-rt-pcr-antigeno-e-autoteste>. Acesso em: 31 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota técnica gvims/ggtes/anvisa nº 04/2021 - infecções fúngicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf/view>. Acesso em: 14 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. CONITEC. **Diretrizes Brasileiras para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19**: capítulo 2: tratamento Medicamentoso. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. v. 638. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/relatorio_diretrizesbrasileiras_tratamentohospitalar_pacientecovid_capitulo2.pdf. Acesso em: 30 maio. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação epidemiológica**. 11 mar. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/mucormicose/situacao-epidemiologica>. Acesso em: 15 jun. 2023.

BRAZ JUNIOR, de S. *et al.*. Taxas de mortalidade e mudanças epidemiológicas em pacientes graves com a Doença do Coronavírus 2019 após um programa de vacinação no Brasil. **Jornal brasileiro de pneumologia**, Brasil, v. 48, n. 5, p. 1-3, jun. 2022. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2022_48_5_3726_portugues.pdf. Acesso em: 3 out. 2022.

CAMPLESI JUNIOR, Milton; *et al.*. **Deteção de Galactomanana em pacientes transplantados de células hematopoiéticas**. Dissertação (Doutorado em patologia Tropical e Saúde Pública) - 2011. Universidade Federal de Goiás, 2011. Disponível em: <https://projetos.extras.ufg.br/conpeex/2011/doutorado/doutorado-milton-camplesi.pdf>. Acesso em: 1 de jun. 2023.

CARVALHO, L. I. C.. **Aspergillus e Aspergilose: Desafios no Combate da Doença**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4166> Acesso em: 14 jun. 2023.

CIOTTI, M. *et al.* The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, Roma, v. 57, n. 6, p. 365-388, jul. 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2020.1783198>. Acesso em: 6 out. 2022.

DOENÇA do coronavírus 2019 (COVID-19). **BMJ Best practice**, 2022. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/aetiology>. Acesso em: 28 maio. 2023.

ESTEVAM, V. de O. **Características clínicas de pacientes de aspergilose pulmonar associada à COVID-19**. 2021. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/62448/Caracter%20c3%adsticas%20cl%20adnicas%20de%20pacientes%20de%20aspergilose%20pulmonar%20associada%20%20c3%a0%20COVID-19.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. Acesso em: 15 jun. 2023.

FARIAS, L. A. B. G. *et al.* COVID-19 associated Mucormycosis (CAM): Should Brazil be on alert? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Fortaleza, v. 54, n. 410, p. 1–3, 2021. DOI: 10.1590/0037-8682-0410-2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0410-2021>. Acesso em: 13 jun. 2023.

FERNANDES, T. P. *et al.* Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19: consequências e particularidades associadas. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 34, n. 8687, p. 2-7, ago. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/8687/5277>. Acesso em: 7 out. 2022.

GERVÁSIO, F. M. *et al.* View of Systematic review of COVID-19 associated with aspergillosis: perspectives for a new diagnosis. **Research, society and development**, Gurupi, v. 11, n. 12, p. 1–8, 2022. Acesso em: 14 jun. 2023.

GODOY, A. S. Pesquisa qualitativa: tipos fundamentais. **Revista de administração empresarial**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 20–29, 1995. DOI: 10.1590/s0034-75901995000300004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rae/a/ZX4cTGrqYfVhr7LvVyDBgdb/?lang=pt>. Acesso em: 13 jun. 2023.

GOLLA, R. *et al.* Distúrbios da interação intestino-cérebro na síndrome pós-aguda COVID-19. **Postgraduate medical journal**, Índia, v. 10, n. 11, p. 14-17, jun. 2022. Disponível em: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=101782>. Acesso em: 7 out. 2022.

HUANG, S.-F. *et al.* COVID-19 associated mold infections: Review of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis and mucormycosis. **Journal of microbiology, immunology, and infection**, Taipei, v. 56, n. 3, p. 442–454, 3 jun. 2023. DOI 10.1016/j.jmii.2022.12.004.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118222002857>. Acesso em: 14 jun. 2023.

JAYAWEERA, M. *et al.* Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. **Environmental research**, Sri Lanka, v. 188, p. 1–18, 2020. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109819. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120307143?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jun. 2023.

JOHNSON, A. K.; *et al.* Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. **Medical mycology case reports**, Amsterdam, v. 32, p. 64–67, 2021. DOI 10.1016/j.mmcr.2021.03.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.03.006>. Acesso em: 14 jun. 2023.

KOLTSIDA, G.; ZAOUITIS, T. Fungal lung disease. **Paediatric respiratory reviews**, Sidney, v. 37, p. 99–104, 2021. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.04.009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054218301404>. Acesso em: 13 jun. 2023.

LAI, C-C; YU, W-L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. **Journal of microbiology, immunology, and infection**, Taipei, v. 54, n. 1, p. 46–53, fev. 2021. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220302383>. Acesso em: 14 jun. 2023.

MARTINS, J.; GUEDES, C. Relato de caso de paciente com aspergilose pós-covid grave. **The Brazilian journal of infectious diseases**, Joaçaba, v. 26, n. 2, p. 1, 2022. DOI: 10.1016/j.bjid.2022.102457. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867022001441>. Acesso em: 14 jun. 2023.

MUSUUZA, J. S. *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, EUA, v. 16, n. 5, p. 111-111, maio 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101968/>. Acesso em: 7 out. 2022.

NOGUEIRA, J. V. de; SILVA, C. M.. CONHECENDO A ORIGEM DO SARS-COV-2 (COVID 19). **Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA**, Três Lagoas, v. 11, n. 2, p. 115-124, dez.2020. Disponível em: <https://desafioonline.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/10321> Acesso em: 7 out. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19**. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>. Acesso em: 22 maio 2023.

QUEIROZ, Luciano. Mucormicose de pleura: 2. Grocott. **Unicamp**, 11 mar. 2016. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/biinflmucor1b.html>. Acesso em: 15 jun. 2023.

QUEIROZ, Luciano. Mucormicose rino-órbito-cerebral. 3. Colorações especiais: Grocott + verde luz, PAS + hematoxilina. **Unicamp**. 11 mar. 2016. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/nptmucor1c.html>. Acesso em: 15 jun. 2023.

ROCHA, S. M. *Aspergillus fumigatus*: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 169–173, 2019. Acesso em: 14 jun. 2023.

SAMPAIO, C. J. S. COVID-19: etiologia, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e epidemiologia. **Saúde.Com**, Bahia, v. 16, n. 2, p. 1804-1812, jun. 2020. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/6493>. Acesso em: 28 maio 2023.

SOUZA, M. T. de; *et al.* Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134. Disponível em: <https://journal.einstein.br/pt-br/article/revisao-integrativa-o-que-e-e-como-fazer/>. Acesso em: 13 jun. 2023.

SVEDESE, V. M.; *et al.*,. COVID-19 e doenças fúngicas invasivas: Levantamento bibliográfico e patentário. **Saúde e meio ambiente, revista interdisciplinar**, Petrolina, v. 11, p. 25–42, 2022. DOI: 10.24302/sma.v11.3865. Disponível em: <http://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/3865>. Acesso em: 13 jun. 2023.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Trop Med Int Health**, Vietnã, v. 25, n. 3, p. 278-280, mar. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.13383>. Acesso em: 6 out. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 28 maio 2023.