

## INFECÇÕES FÚNGICAS ASSOCIADAS À COVID-19

### ASPERGILOSE ASSOCIADA À COVID-19

Os fungos do gênero *Aspergillus* spp. estão entre os agentes responsáveis por coinfeções ligadas à COVID-19. Desde o começo da pandemia, a aspergilose pulmonar associada à COVID-19 (APAC) foi descrita em todos continentes, relacionada a casos que corroboram com o agravamento da insuficiência respiratória e aumento da letalidade nesses pacientes <sup>1</sup>.

A aspergilose é uma doença de manifestação diversa, podendo ser superficial ou profunda, sua apresentação pode ser em quadro alérgico (sinusites, bronquites), doença crônica cavitária e doença invasiva<sup>2</sup>. Uma análise retrospectiva usou dados clínicos de pacientes com diagnóstico de com APAC durante o período de março a agosto de 2020, onde 186 casos foram identificados em 17 países. A maioria dos pacientes estavam em condições semelhantes de saúde, onde os principais fatores de risco associados foram: apresentar síndrome de aflição respiratória aguda (ARDS), fazer uso de ventilação mecânica, apresentar doença cardiovascular crônica, uso de corticoides, falência renal, diabetes mellitus e obesidade<sup>3</sup>.

Estudos de coorte mostraram que pacientes críticos com COVID-19 têm alto risco de desenvolver aspergilose invasiva e pulmonar, sendo o risco de mortalidade similar para ambas<sup>4</sup>. Para a forma invasiva da micose, indivíduos submetidos a intubação orotraqueal e que apresentam quadros mais graves na internação possuem chances maiores de serem acometidos<sup>5</sup>. Segundo Bartoletti et al., a mortalidade dessa micose associada à COVID-19 é de 25% <sup>6</sup>.

Uma característica central da forma invasiva da aspergilose é a angioinvasão, que é responsável por causar trombose intravascular e infarto tecidual, resultando em necrose. Apesar de não ser comum em pacientes com SARS-CoV-2 <sup>7</sup>, o limiar de angioinvasão pode ser alterado por outros fatores como em casos de maior dano epitelial, terapias imunossupressoras, condição imunológica do hospedeiro, fatores virais da COVID-19, entre outros<sup>4</sup>.

Para diagnóstico, os “sinais de halo” que são típicos desta doença, raramente são vistos em pacientes imunocompetentes<sup>1</sup>. Por outro lado, as imagens radiológicas podem apresentar padrões inespecíficos, múltiplos nódulos, derrames pleurais, opacidades em vidro fosco, atelectasia, bem como placas ou úlceras no epitélio traqueal, que são visualizadas apenas na broncoscopia<sup>7</sup>. Mesmo assim, durante a primeira onda da pandemia de COVID-19, a recomendação era de não usar a broncoscopia como um método diagnóstico, portanto, os casos de APAC podem ter sido subdiagnosticados, e desta forma, não foram divulgados <sup>3</sup>

## O QUE É A ASPERGILOSE?

É uma doença infecciosa oportunista causada por um fungo filamentoso e saprófito do gênero *Aspergillus*, que é encontrado em matéria orgânica em decomposição no ambiente e alcança o corpo humano via inalação de esporos, não existindo transmissão inter-humana, nem de animais para o homem.

O órgão mais comumente afetado é o pulmão, a partir dele o fungo pode se disseminar na corrente sanguínea. Em hospitais, os esporos podem estar presentes no sistema de ventilação, chuveiros, roupas, objetos e ar contaminados por obras ou reformas.

Os sintomas incluem:



Tosse com catarro e sangue

Dificuldade ao respirar



Febre acima de 38 ° C

Perda de peso



As formas clínicas dependerão do estado do indivíduo, mas podem ser classificadas como: **forma broncopulmonar alérgica** (comum em indivíduos com fibrose cística ou asma), **forma aspergiloma** (presença de massa fúngica no pulmão e indivíduos com doença pulmonar prévia), **forma crônica necrotizante** (processo infeccioso destrutivo do pulmão para indivíduos com doenças pulmonares prévias) e **forma invasiva** (indivíduos imunocomprometidos, onde há disseminação do fungo para outros órgãos).

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 04/10/21.

As principais medidas de prevenção são:



Lavar as mãos

Uso de máscara



Uso de luvas

Limpeza do ar



Lavar as mãos com água e sabão após possível exposição, uso de máscaras faciais quando em locais fechados, luvas e uso roupas de mangas longas quando em locais de risco, além da limpeza e manutenção do sistema de climatização do ar hospitalar e evitar a permanência em locais com elevada suspensão de poeira.

Para mais informações, acesse: [Link de acesso.](#)

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 04/10/21.

## MUCORMICOSE ASSOCIADA À COVID-19 (MAC)

A mucormicose é uma infecção fúngica invasiva, rara, grave e não transmissível. Em 2018, foram registrados apenas 27 casos, já em 2021 foram somados 114 casos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). A Mucormicose associada à COVID-19 (MAC) surgiu na Índia, com a predominância da forma rino-orbital da doença e é chamada pelo nome popular de “fungo negro” por causar lesões escurecidas provenientes da necrose tecidual<sup>8</sup>.

Esta doença é classificada de acordo com a localização anatômica, sendo as formas: rino-órbito-cerebral (ROC), pulmonar, cutânea, gastrointestinal e disseminada. A ROC é a mais frequente, levando o indivíduo acometido a apresentar sintomas semelhantes a uma sinusite aguda, possível obstrução nasal, sangramento, edema de face, assimetrias, dores oculares, hematomas e até necroses<sup>1</sup>.

A MAC ameaça principalmente pacientes imunocomprometidos, principalmente aqueles com diabetes mellitus não controlada, bem como aqueles que fazem uso de corticoides ou transplantados de medula óssea ou órgão sólido<sup>9</sup>. Um estudo retrospectivo multicêntrico realizado de setembro a dezembro de 2020 na Índia revelou que de 287 pacientes com mucormicose, 187 (65,2%) tiveram MAC, diabetes mellitus foi a comorbidade mais comum dentre os pacientes com MAC e não-MAC e que a hipoxemia relacionada a COVID-19, bem como o uso impróprio de glicocorticoide foram associados com a MAC<sup>10</sup>.

De abril a setembro de 2020, um estudo transversal descritivo e multicêntrico foi feito no Irã, onde Pakdel et al. (2021), avaliaram 15 pacientes com COVID-19 que desenvolveram mucormicose, foi observado que 66% deles eram homens, 86% tinham DM e 46,6% receberam terapia intravenosa com corticosteroide<sup>11</sup>. Os pacientes considerados graves com COVID-19 geralmente são tratados com glicocorticóides sistêmicos levando a uma maior possibilidade de infecções fúngicas oportunistas, como a MAC. Portanto, deve-se evitar o uso desses medicamentos em casos leves de COVID-19<sup>12</sup>.

A principal suspeita de MAC é com pacientes diabéticos descompensados com um diagnóstico grave de COVID-19 que fez uso de corticoides, posteriormente apresentando um quadro de sinusite aguda/subaguda e ao menos um dos sinais: dor aguda irradiando para o olho, febre, dor facial intensa, úlceras com exsudato negro, sangramento nasal, edema de face, hematomas, necrose ao redor do nariz entre outros. A forma pulmonar pode ser diagnosticada por alterações radiológicas com a presença de um halo reverso, múltiplos nódulos pulmonares e derrame pleural<sup>1</sup>.

Devido ao surto de mucormicose na Índia, algumas medidas de controle e prevenção foram estabelecidas, incluindo: sanitização e manuseio adequados de cilindros de gás oxigênio, descontaminação do ambiente hospitalar, uso de água destilada nos equipamentos respiratórios, baixo uso de glicocorticóides, suplementação de ferro e zinco como manejo da COVID-19, rigorosa higiene pessoal, controle glicêmico em pessoas com diabetes, uso de máscaras faciais entre outros<sup>13</sup>.

A mucormicose é uma doença rara, não contagiosa e é predominante em pessoas com condições específicas de saúde, mesmo assim, as alterações que ocorrem no corpo humano devido a infecção por SARS-CoV-2 permite que a MAC se desenvolva, podendo levar a uma piora no quadro do paciente. Desta forma, as infecções oportunistas devem ser levadas em consideração quando for elaborado um plano de tratamento<sup>14</sup>.

No Brasil, há casos confirmados no Amazonas, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul e Ceará, além de suspeitos em Goiás e São Paulo<sup>8</sup>. Casos de coinfeção relacionados a COVID-19, como as infecções fúngicas causadas por candidemia, aspergilose ou mucormicose, devem ser notificados ao Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (CIES/SVS/MS)<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2021 - INFECÇÕES FÚNGICAS — Português (Brasil). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf/view>.
2. Aspergilose e mucormicose—micoses sistêmicas de importância em COVID-19: Artigo de revisão. [https://scholar.google.com.br/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=pt-BR&user=L8CuteoAAAAJ&citation\\_for\\_view=L8CuteoAAAAJ:eQOLeE2rZwMC](https://scholar.google.com.br/citations?view_op=view_citation&hl=pt-BR&user=L8CuteoAAAAJ&citation_for_view=L8CuteoAAAAJ:eQOLeE2rZwMC).
3. Salmanton-García, J. et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis* 27, 1077–1086 (2021).
4. van de Veerdonk, F. L. et al. COVID-19-associated Aspergillus tracheobronchitis: the interplay between viral tropism, host defence, and fungal invasion. *Lancet Respir Med* 9, 795–802 (2021).
5. Permpalung, N. et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Pulmonary Aspergillosis in Mechanically Ventilated Patients. *Clin Infect Dis* 74, 83–91 (2022).
6. Bartoletti, M. et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 73, e3606–e3614 (2021).

7. Neufeld, P. M. A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. *RBAC* 52, (2020).
8. Dourado, P., Vieira, L. & Lima, A. INFECÇÃO PELO FUNGO NEGRO (MUCORMICOSE) ASSOCIADA À COVID-19. 6.
9. Hassan, M. I. A. & Voigt, K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Med Mycol* 57, S245–S256 (2019).
10. Patel, A. et al. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 27, 2349–2359 (2021).
11. Pakdel, F. et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses* 64, 1238–1252 (2021).
12. Revannavar, S. M., P S, S., Samaga, L. & V K, V. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Rep* 14, e241663 (2021).
13. Banerjee, M., Pal, R. & Bhadada, S. K. Intercepting the deadly trinity of mucormycosis, diabetes and COVID-19 in India. *Postgrad Med J* postgradmedj-2021-140537 (2021) doi:10.1136/postgradmedj-2021-140537.
14. Pandiar, D. et al. Does COVID 19 generate a milieu for propagation of mucormycosis? *Med Hypotheses* 152, 110613 (2021).

## O QUE É A MUCORMICOSE?

É uma doença infecciosa oportunista, altamente invasiva, não transmissível e rara, causada por fungos da ordem Mucorales. Estes fungos podem ser encontrados em resíduos orgânicos em decomposição, pão, frutas, matéria vegetal, alimentos contaminados, fezes de animais e podem infectar o ser humano por meio da inalação, inoculação ou pela ingestão.

Não há transmissão inter-humana e nem de animais para o homem. Os principais meios de contaminação são: inalação de esporos das fontes ambientais, via cutânea ou mucosa, quando há lesão, por traumas ou queimaduras e por via digestiva, com produtos contaminados.

A mucormicose pode ser **rino-cerebral**, onde a infecção pode se espalhar para o cérebro, essa forma é mais comum em pessoas com diabetes descontrolada e que fizeram transplante de rim, pode ser do tipo **pulmonar**, comum em pessoas com câncer e transplantadas, **gastrointestinal**, comum em crianças e jovens imunocomprometidos, **cutânea**, ocorre devido a lesões na pele que necrosam ou formam úlceras e a forma **disseminada**, onde a infecção se espalha na corrente sanguínea e pode afetar outros órgãos como o baço, coração e pele, geralmente ocorre em pacientes que já estão doentes com outras condições médicas.

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil e e Secretaria de Estado da Saúde de Goiás

Os fatores de risco são: quimioterapia, transplante de órgãos, imunoterapia, uso prolongado de antibióticos, procedimentos cirúrgicos e infecções que enfraquecem o sistema imunológico. Mas, o principal fator de risco para esta enfermidade é a falta de insulina, que não afeta apenas os indivíduos imunodeprimidos, mas faz da diabetes um alvo para a mucormicose.

Os principais sinais e sintomas são:

Lesões necróticas invasivas  
no nariz e no palato

Dor e febre

Edema facial

Congestão nasal ou sinusal

Infecção nos olhos

Deslocamento do globo ocular

Secreção nasal com pus

Tosse e falta de ar

A prevenção se dá por evitar locais com poeira proveniente da escavação do solo, evitar exposição a terraplenagem, jardinagem e uso de equipamentos de proteção individual, como máscaras, luvas e sapatos, em locais de construção.

Para mais informações, acesse: [Link de acesso.](#)

Para mais informações, acesse: [Link de acesso.](#)

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil e Secretaria de Estado da Saúde de Goiás