

# SARS-CoV-2 E INFECÇÕES FÚNGICAS SISTÊMICAS

Ingrid Estrázulas Pires

## RESUMO

Durante a pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 observou-se a necessidade de cuidados especiais aos pacientes infectados pelo novo vírus que apresentavam a forma grave da doença. O longo período de internação na UTI é um fator de risco para pessoas com a imunidade debilitada, fator que predispõe o surgimento de coinfeções. *Aspergilose*, *Candidemia*, *Mucormicose* e *Cryptococose* são as principais infecções fúngicas sistêmicas invasivas secundárias causadas por fungos patógenos, que surgiram em grande escala em pacientes com COVID-19 e que fazem uso da ventilação mecânica, podendo agravar o estado físico do paciente. A metodologia adotada foi a exploratória através de revisão bibliográfica. Foi observado que mesmo com um número elevado de casos de infecções sistêmicas, há a necessidade da realização de mais estudos acerca deste assunto. Portanto o presente trabalho visa alertar para o diagnóstico precoce das infecções fúngicas sistêmicas em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 para que reduza o número de óbitos e que novos trabalhos científicos sejam realizados contendo diagnóstico satisfatório e comprovado.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2; Coinfecção; Fungemia

## INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos que fazem parte do Reino Fungi e podem causar manifestações cutâneas, subcutâneas ou sistêmicas, conforme porta de entrada e propagação no hospedeiro.<sup>17</sup>

Diversas publicações científicas foram realizadas e publicadas com o surgimento da pandemia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, objetivando alertar os profissionais da área da saúde sobre a ocorrência de infecções fúngicas em portadores da COVID-19. Pacientes em suas formas graves, em especial aqueles que necessitam de cuidados intensivos na UTI por longos períodos são alvo destes estudos.<sup>4</sup>

A imunidade enfraquecida, diabetes mellitus, obesidade, doença respiratória, alcoolismo, doença pulmonar, problemas de coração e idade avançada são fatores que favorecem o surgimento de doenças fúngicas invasivas. Em virtude da semelhança dos sintomas entre a COVID-19 com doenças fúngicas, é essencial a detecção do agente causador da infecção através da realização de exames laboratoriais.<sup>15</sup>

O objetivo geral deste trabalho é descrever a relação entre a COVID-19 e as manifestações fúngicas sistêmicas oportunistas em ambientes hospitalares, coinfeções

e os fatores de risco associados, realizando um levantamento bibliográfico dos tipos de fungos que são recorrentemente detectados. Este levantamento de dados é de extrema importância tanto para a sociedade como para o campo acadêmico, a fim de expor e compreender a relevância dos cuidados no âmbito hospitalar.

## **METODOLOGIA**

A metodologia foi realizada através de levantamentos bibliográficos através de livros e artigos, tendo como critério inicial a consulta aos websites: PubMed, LILACS, MEDLINE, SCIELO, artigos e monografias publicadas. Após realização da pesquisa na base de dados online, foi realizada uma seleção minuciosa dos assuntos científicos que se adequavam ao tema em estudo, considerando a credibilidade, autenticidade e confiabilidade dos mesmos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 que surgiu em Wuhan na China em dezembro de 2019, e está circulando atualmente em todo o mundo. O vírus de RNA envelopado (SARS-CoV-2) é geneticamente diferente dos coronavírus conhecidos, como o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV.<sup>18</sup>

Em 2020, a OMS (Organização Mundial de Saúde) decretou crise na saúde pública pela disseminação do SARS-CoV-2 por todo mundo, o que ocasionou alerta emergencial para o controle da proliferação do vírus e uma incansável luta para a erradicação do mesmo. Os surtos mortais de SARS em 2003 e MERS em 2012, com taxa de óbitos de 9,6% e 34,4%, respectivamente, foram contidos com sucesso em seis meses.<sup>1</sup>

Quando se trata de doenças virais respiratórias, coinfeções são frequentes e associadas com o aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes infectados com qualquer infecção viral. A suspeita, diagnóstico e associação desses patógenos secundários com a causa de coinfeções deve estar na base da administração clínica dos casos de COVID-19. Contudo, o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) americano aprovou testes para outros tipos de patógenos respiratórios, sugerindo que a evidência de outra infecção poderia ajudar na avaliação de pacientes com COVID-19 na ausência de testes rápidos, vastamente disponíveis para SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Aproximadamente de 5 a 30% dos pacientes com COVID-19 ficam gravemente debilitados e necessitam de maiores cuidados em UTI (Unidade de Terapia Intensiva),

já sendo comprovado que há risco aumentado de desenvolvimento de infecções bacterianas ou fúngicas a estes indivíduos, principalmente aos que fazem uso da ventilação mecânica.<sup>14</sup>

No paciente com COVID-19 grave, o vírus parece desenvolver uma desregulação imunológica, afetando as respostas das células T, Th2 e Th1, incluindo a síndrome de liberação de citocinas, que contribui para a patologia pulmonar e promove a proliferação microbiana pulmonar e uma infecção em sequência. Observa-se ainda, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, TNF alfa) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10), menor número de interferon CD4 expressão gama e menor de CD4 e células CD8, aumentando o risco de infecções por fungos invasivos.<sup>9</sup>

O SARS-CoV e o SARS-CoV-2 remetem à mesma espécie e possui preferência, características biológicas e clínicas semelhantes. Em 2003, a SARS apresentou uma incidência de infecção fúngica de 14,8% - 27%, que foi ainda maior em pacientes mais graves chegando até 21,9% - 33%, no entanto foi a principal causa de morte nos pacientes com SARS, 25% - 73,7% em todas as causas de morte.<sup>11</sup>

Os pacientes com COVID-19 podem ser coinfetados com diferentes domínios microbianos, incluindo vírus (exceto SARS-CoV-2), bactérias, arqueias e fungos. Essas extensas comunidades microbianas simultaneamente complicam a fisiopatologia e a evolução da doença nas infecções por SARS-CoV-2.<sup>10</sup>

## **1. Relação entre infecções fúngicas e Covid-19**

### **1.1. Aspergilose Pulmonar**

É uma doença infecciosa causada por fungos patógenos oportunistas do gênero *Aspergillus*, normalmente encontrado disperso no ambiente, especialmente em construções e reformas. É através da via inalatória que ocorre a principal forma de contrair o fungo. A aspergilose é intensamente estimulada pela condição imunológica do hospedeiro e pela elevada exposição das estruturas infectantes do fungo. Os pacientes com seu sistema de defesa debilitado podem evoluir com aspergilose pulmonar invasiva (API) com rápida evolução do processo para insuficiência respiratória e óbito. No contexto da COVID-19 a API tem sido o principal relato nas descobertas científicas. Em todos os países, a aspergilose pulmonar vem sendo vinculada à COVID-19, no entanto na Europa é onde se encontram os estudos mais robustos. Trabalhos científicos apontam frequência inconstante chegando até 30% dos casos em algumas discussões. Na América Latina a autêntica prevalência ainda é

desconhecida, sendo descritos poucos relatos de casos ou escassos casos no México, Argentina e Brasil.<sup>1,2</sup>

## **1.2. Candidemia**

São infecções causadas pelo fungo do gênero *Candida*. Existem em torno de quinze espécies de *Cândida* que causam doenças em humanos. São responsáveis pelas principais causas de sepse tardia e apresentam elevadas taxas de debilidade e mortalidade, principalmente em pacientes que demandam cuidados de terapia intensiva por períodos prolongados, submetidos a procedimentos invasivos através dos médicos e pacientes com imunidade baixa.<sup>1,8</sup>

Entre os fatores de risco para desenvolver candidemia nos pacientes com COVID-19, merecem destaque a desregulação da microbiota intestinal induzida pelo uso de antibióticos de amplo espectro, uso de fármacos imunossupressores como corticoides, colonização por *Candida spp.*, uso de cateter venoso central, hipóxia ou hipotensão prolongada, levando a alterações da barreira gastrointestinal, hemodiálise, insuficiência renal.<sup>6</sup>

Indivíduos com candidíase hematogênica podem apresentar três características de manifestações da infecção: candidemia, candidíase disseminada crônica e candidíase disseminada aguda. A candidemia deve ser constatada e investigada em pacientes com COVID-19, com mais de 7-10 dias de internação, e que progridam com sinais clínicos de sepse, apesar da administração de antimicrobianos.<sup>1,10</sup>

A *Candida auris* é uma espécie em evolução no mundo que pode causar surtos dessas infecções nos serviços de saúde. O primeiro caso no Brasil foi confirmado em dezembro de 2020 e é importante ressaltar que este caso foi documentado em uma unidade de terapia intensiva destinada a pacientes com Covid-19, sendo que, até março de 2021, um total de 10 pacientes haviam sido colonizados ou infectados pelo fungo.<sup>12</sup>

A *C. auris* está associada à resistência que o indivíduo possui à múltiplas drogas antifúngicas e infecções invasivas. Essa espécie de fungo apresenta alta taxa de transmissão e pode colonizar facilmente o ambiente hospitalar e os pacientes e causar surtos prolongados de difícil controle.<sup>3</sup>

## **Mucormicose**

A mucormicose, é uma infecção causada por fungos pertencentes a ordem *Mucorales*. Acomete principalmente pessoas com diabetes mellitus descompensada e indivíduos com outros fatores de risco à exemplo de doenças malignas, transplantados e pessoas que fazem uso da terapia com corticosteroides e neutropenia, podendo

desenvolver-se em vítimas de trauma, queimaduras e desastres naturais por implantação do fungo na lesão. Seguidamente, o diagnóstico é tardio e difícil, apresentando elevada taxa de morbidade e mortalidade.<sup>1,16</sup>

A mucormicose também pode surgir em pacientes sem sintoma aparente e alguns estudos recentes têm relatado casos associados a COVID-19 em pacientes com e sem diabetes mellitus.<sup>1,13</sup>

### **1.3. Cryptococose**

*Cryptococcus neoformans* é uma micose causada pelo basidiomiceto encapsulado. O fungo entra no trato respiratório por inalação de basidiósporos. Geralmente causa infecção em indivíduos imunocomprometidos, podendo colonizar o trato respiratório. Os fatores de risco identificados são: infecção pelo HIV, cirrose hepática e transplante de órgãos sólidos.<sup>7</sup>

O desequilíbrio da imunidade associada ao COVID-19 e o uso de drogas imunossupressoras tendem a desencadear a infecção por *Cryptococcus neoformans*. Os exames de imagens podem ser inconclusivos e frequentemente confundidos com infecções causadas por patógenos fúngicos mais comuns, como *Aspergillus sp.* É importante manter o *Cryptococcus neoformans* no diagnóstico diferencial das coinfeções associadas à COVID-19 mesmo não sendo tão frequente, pois apresenta uma mortalidade muito alta.<sup>5</sup>

## **2. Prevalência de infecções fúngicas na Covid-19**

Em casos graves de COVID-19 o risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas são grandes, não só pelo fato da situação clínica do paciente e à necessidade de cuidados invasivos, mas também por conta da imunidade que sofre alterações causadas pelo vírus SARS-CoV-2 e a grande variedade de medicamento que é introduzido no paciente.<sup>1,15</sup>

De acordo com a literatura os principais fungos patógenos que causam coinfeções fúngicas em pacientes graves com COVID-19 são *Aspergillus* e *Cândida*. Outros fungos patogênicos oportunistas menos frequentes e que causam infecções pulmonares também precisam ser considerados, como *Mucor* e *Cryptococcus*.

No surto de SARS casos de autópsias descreveram que 10% das pessoas tinham infecções fúngicas sistêmicas por *Aspergillus* e eles foram tratados com corticosteróides. Em outros casos de autópsias publicadas, os autores confirmaram a presença de *Aspergillus* e *Mucorales* em vários órgãos principalmente os pulmões.<sup>12</sup>

Outra infecção frequente em paciente com COVID-19 é a candidemia causada pelo fungo do gênero *Candida* causando morbidades e até a mortalidade do ser humano. A *Candida* mais frequente em ambiente hospitalar é a *Candida albicans* e no ano de 2020 a *Candida auris* também se manifestou nos pacientes portadores do vírus SARS-CoV-2 e o primeiro caso aconteceu em Salvador - BA no Brasil.<sup>12</sup>

## CONCLUSÃO

Diante das evidências, o diagnóstico precoce é a solução para a redução da morbidade e dos índices de óbitos, no entanto, diante da suspeita clínica, não se deve esperar o resultado dos exames para iniciar o tratamento.

Constantemente, os sintomas são semelhantes aos da COVID- 19, incluindo febre, falta de ar e tosse, contudo o diagnóstico laboratorial é necessário para determinar se o paciente apresenta degeneração clínica progressiva, apenas pela infecção fúngica ou devido ao SARS-CoV-2 e suas complicações ou ambas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANVISA. Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19- Brasília-DF 04 de Abril de 2021.
2. ARAUJO,E.M., NETO,R.G.L., COVID-19 Associada à Aspergilose Pulmonar (CAPA): uma revisão sistemática. **Rev. Brasileira de Análises Clínicas-** Recife-PE,2021.
3. BORGES, F.M., NASCIMENTO, T.C., Candida auris: patógeno fúngico emergente é detectado no Brasil. **Rev HU-** Juíz de Fora-MG, 2021.
4. CALVO, G.S., ARAUJO, G.R.S., FRASES,S., Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. **Rev Future Microbiology-** 21 de Outubro de 2020.
5. CARNEIRO, R.S.R., Fatores prognósticos de letalidade na meningoencefalite criptocócica em crianças e adolescentes no estado do Pará. Dissertação (Mestrado)- **Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical-** Belém-PA,2016.
6. FERNANDES, R.S., Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil: revisão narrativa da literatura. **TCC(graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde. Farmácia.** Florianópolis-SC- 21 de Setembro de 2021.
7. GHANEM,HEBAH., SIVASUBRAMANIAN,GEETHA., Cryptococcus neoformans Meningoencephalitis in an Immunocompetent Patient after COVID-19 Infection. **Rev Case Reports in Infectious Diseases.** San Francisco,Califórnia- EUA, 04 de junho de 2021.
8. HOQUE, M.N., AKTER,S., MISHU,I.D. et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. **Rev Microbial Pathogenesis-** Julho de 2021.

9. HUANG, C., WANG, Y., LI X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Rev **The Lancet**- 24 de Janeiro de 2020.
10. KOEHLER,P.,BASSETTI,M.,CHAKRABARTI,A., et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. **Rev. The Lancet Discovery Science**- December 14, 2020.
11. LI, C.S., PAN, S.F., ZHONGGUO, W.Z.B.J.J.Y.X., Analysis and causation discussion of 185 severe acute respiratory syndrome dead cases. **Europe PMC**- 01 de outubro de 2003.
12. MACHADO,G.S., DALMOLIN,T.V.,BRANDÃO,F., *Candida auris*– fungo emergente que ameaça a saúde global. **Rev Brazilian Journal of Development-Curitiba-PR**, Janeiro de 2021.
13. MARQUES,S.A.,CAMARGO,R.M.P.,ABBADE,L.P.F., et.al. Mucormicose: infecção oportunistica grave em paciente imunossuprimido. Relato de caso. **Rev Diagnóstico e Tratamento- BOTUCATU-SP**, 20 de Abril de 2010.
14. MIRZAEI, R., GOODARZI, P., ASADI, M. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. Rev **IUBMB Life**- 08 de agosto de 2020.
15. NEUFELD,P.M., A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva; COVID-19 and the invasive pulmonary aspergillosis diagnosis. Artigo de revisão/Review-**RBAC**- Rio de Janeiro 17 de Agosto de 2020.
16. PRAKASH,H., CHAKRABARTI,A., Global Epidemiology of Mucormycosis. **Rev Journal of Fungi**- 21 de Março de 2019.
17. TAVARES,R.M;LEITE,C.E.A.;TAVARES,R.N;OLIVEIRA. et al. Aspergillosis and mucormycosis - systemic mycoses of importance in COVID-19. Revi **Research Society and Development**. – 26 de Junho de 2021.
18. Yüce,M; Filiztekin,K; Ozkaya,K.G, COVID-19 Diagnosis—A review of current methods. Rev **Biossensores e Bioeletrônica**- 28 de outubro de 2020.