



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

MOHAMED SAIDO BALDE

**OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM
COVID-19 EM DOIS CENTROS DO NORDESTE DO BRASIL**

FORTALEZA

2023

MOHAMED SAIDO BALDE

OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM
COVID-19 EM DOIS CENTROS DO NORDESTE DO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis.

Orientadora: Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B147o Balde, Mohamed Saido.
Ocorrência de infecções fúngicas em pacientes internados com covid-19 em dois centros do nordeste do Brasil / Mohamed Saido Balde. – 2023.
91 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Lisandra Serra Damasceno.

1. Covid-19. 2. Infecções Fúngicas Invasivas. 3. Micoses Sistêmicas. I. Título.

CDD 610

MOHAMED SAIDO BALDE

OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM
COVID-19 EM DOIS CENTROS DO NORDESTE DO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis.

Orientadora: Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno

Aprovada em 23/06/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcos de Abreu Almeida
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

A Deus.

Aos meus pais, Issa Balde e Maria Cabral.

Aos meus irmãos.

À memória da minha irmã Maimuna Maria
Balde.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas bênçãos concedidas à minha vida, por me guiar na realização desta pesquisa.

À minha família e amigos pelo carinho e torcida.

À minha orientadora Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno, que me abraçou e me acompanhou com maestria durante essa jornada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará (PPGSP-UFC) e a todos os seus membros pela atenção e carinho durante essa jornada.

Ao Prof. Dr. Marcos de Abreu Almeida, e à Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão pelas contribuições na qualificação.

Aos centros onde o estudo foi conduzido, Hospital São José de Doenças Infecciosas e Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC.

Ao setor de Microbiologia do Hospital São José de Doenças Infecciosas pelo apoio na identificação dos participantes do estudo.

Ao Centro Especializado em Micologia Médica (CEMM/UFC) pelo apoio na identificação dos participantes do estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida durante o mestrado.

“Ninguém é tão grande que não possa aprender, nem tão pequeno que não possa ensinar.” (Esopo)

RESUMO

A covid-19 é uma doença infectocontagiosa, declarada pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Este estudo tem por objetivo avaliar a frequência das infecções fúngicas invasivas (IFIs) em pacientes com diagnóstico de covid-19 em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil. Realizou-se um estudo transversal, através da revisão de prontuários de pacientes com covid-19, que foram diagnosticados com IFIs durante o internamento, no Hospital São José de Doenças Infecciosas e Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade com diagnóstico confirmado de covid-19, através de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) de swab naso/orofaríngeo ou outras amostras respiratórias, no período de 1º março de 2020 a 31 março de 2022, e que tiveram isolamento de fungo em amostra de sangue, creme leucocitário, líquido, aspirado de medula óssea e amostras respiratórias. Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foram obtidos através da revisão prontuários médicos e registros laboratoriais. Análise estatística foi realizada utilizando o programa Data Analysis and Statistical Software (STATA 13.0). Foram identificados 40 casos de IFIs, sendo 26 casos de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e 14 casos de micoses endêmicas. Das IRAS, 20 casos foram de candidemia, quatro de aspergilose pulmonar invasiva associadas a covid-19 (CAPA), dois casos de pneumonia fúngica associada à ventilação mecânica (PAVM) por *Fusarium solani* e *Saprochaete capitata*. Das micoses endêmicas, 12 casos foram de histoplasmose disseminada (HD), um caso de coccidioidomicose e um de neurocriptococose. As IRAS ocorreram principalmente em pacientes do sexo masculino, maiores de 60 anos de idade, com comorbidades e com quadros graves de covid-19, que necessitaram de cuidados intensivos. As micoses endêmicas ocorreram em adultos jovens com história pregressa de infecção pelo HIV. A mortalidade geral, foi de 52,5% (21/40); entre os pacientes com IRAS, o óbito ocorreu em 61,5% (16/21), sendo 60% (12/20) entre os casos de candidemia, 50% (2/4) entre os de CAPA e em ambos os casos de PAVM. Em relação às micoses endêmicas, o óbito ocorreu em 23,8% (5/21), sendo 41,6% (5/12) entre os casos de HD. Na análise bivariada covid-19 grave, dispnéia e hemodiálise foram associadas a óbito em pacientes com IRAS. Na análise multivariada não houve fator de risco independente para óbito em pacientes com IRAS. As IFIs contribuíram no aumento da morbimortalidade em pacientes com covid-19, destacando a necessidade de identificação de fungos nesses pacientes para o tratamento antifúngico adequado.

Palavras-chave: Covid-19; Infecções Fúngicas Invasivas; Micoses Sistêmicas.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease that was declared a pandemic on March 11, 2020 by the World Health Organization (WHO). The aim of this study was to assess the frequency of invasive fungal infections (IFIs) in patients diagnosed with COVID-19 in two public hospitals in Fortaleza, Ceará, Brazil. A cross-sectional study was carried out by reviewing the medical records of patients with COVID-19 who were diagnosed with IFIs during hospitalization at the Hospital São José de Doenças Infecciosas and the Hospital Universitário Walter Cantídio. Patients of both sexes and any age with a confirmed diagnosis of COVID-19 and IFI were included. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) of nasal/oropharyngeal swabs or other respiratory samples. The IFI diagnosis was based on the isolation of the fungus in blood samples, buffy coat, cerebrospinal fluid, bone marrow aspirates and respiratory samples. The period from March 1, 2020 to March 31, 2022 was considered. Epidemiological, clinical and laboratory data were obtained by reviewing medical records and laboratory records. Statistical analysis was conducted using Data Analysis and Statistical Software (STATA 13.0). Forty cases of IFIs were identified, twenty-six of which were healthcare-related infections (HAIs) and 14 endemic mycoses. Of the HAIs, twenty were cases of candidemia, four of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA), two cases of ventilator-associated fungal pneumonia (VAP) caused by *Fusarium solani* and *Saprochaete capitata*. Of the endemic mycoses, 12 cases were of disseminated histoplasmosis (DH), one case of coccidioidomycosis and one of neurocryptococcosis. HAIs occurred mainly in male patients, over 60 years of age, with comorbidities and severe cases of covid-19, who required intensive care. Endemic mycoses occurred in young adults with previous HIV infection. Overall mortality was 52.5% (21/40); among patients with HAIs, death occurred in 61.5% (16/21), 60% (12/20) among cases of candidemia, 50% (2/4) among cases of CAPA and in both cases of VAP. Regarding endemic mycoses, death occurred in 23.8% (5/21); 41.6% (5/12) among HD cases. In the bivariate analysis, severe COVID-19, dyspnea and hemodialysis were associated with death in patients with HAI. In the multivariate analysis, there was no independent risk factor for death in patients with HAIs. In conclusion, IFIs have contributed to an increase in morbidity and mortality in patients with COVID-19, highlighting the need to identify fungi in these patients for appropriate antifungal treatment.

Keywords: COVID-19; Invasive Fungal Infections; Systemic Mycoses.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Achados de imagem do tórax dos pacientes com IFIs e covid-19 na admissão (1º) e no momento do diagnóstico da IFI (2º), no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação clínica da covid-19.....	23
Quadro 2 - Critérios da ISHAM para definição de CAPA.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características epidemiológicas de pacientes com IFIs e covid-19, no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	43
Tabela 2 - Sinais e sintomas de pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	44
Tabela 3 - Parâmetros clínicos de pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil. .	45
Tabela 4 - Parâmetros laboratoriais e de imagens de pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	46
Tabela 5 - Medicamentos utilizados por pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	48
Tabela 6 - Parâmetros clínicos e epidemiológicos associadas ao óbito em pacientes IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	49
Tabela 7 - Parâmetros laboratoriais e de imagens associados ao óbito em pacientes com IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	49
Tabela 8 - Medicamentos e dispositivos invasivos associados ao óbito em pacientes com IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	50
Tabela 9 - Fatores de risco independentes associados ao óbito em pacientes com IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2019-nCoV	Novo Coronavírus 2019
API	Aspergilose Pulmonar Invasiva
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPA	Aspergilose Pulmonar Associada à Covid-19
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHD	Cateter de Hemodiálise
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Conass	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CoVs	Coronavírus
CPK	Creatinofosfoquinase
CVC	Cateter Venoso Central
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
GM	Galactomanana
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCO₃	Bicarbonato
HD	Histoplasmose Disseminada
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSJ	Hospital São José
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IFIs	Infeções Fúngicas Invasivas
IIQ	Intervalo Interquartil
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	Razão de Normatização Internacional
IRAS	Infeções Relacionadas à Assistência à Saúde
ISHAM	Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal (<i>The International Society for Human & Animal Micology</i>)
JAKs	Enzimas Janus Quinases
LBA	Lavado Broncoalveolar
LCR	Líquido Cefalorraquidiano

LDH	Lactato Desidrogenase
LFA-CrAg	Antígeno Criptocócico por Teste de Fluxo Lateral (<i>Lateral Flow Assay - Cryptococcal Antigen</i>)
MC	Meningite Criptocócica
MERS-CoV	Vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAVM	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCO₂	Pressão Parcial do Gás Carbônico
PCR	Reação em Cadeia Da Polimerase
Ph	Potencial Hidrogeniônico
PO₂	Pressão Parcial de Oxigênio
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
RX	Raio-X
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SARS-CoV	Vírus Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sonda Nasoenteral
SVD	Sonda Vesical de Demora
TC	Tomografia Computadorizada
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina-2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VOCs	Variantes de Preocupação
VOIs	Variantes de Interesse

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Epidemiologia da covid-19	17
1.2. O vírus SARS-CoV-2 e a patogênese	20
1.3 A covid-19	22
1.4 Infecções fúngicas invasivas e a covid-19	24
1.5 Aspergilose pulmonar invasiva associada à covid-19 (CAPA)	27
1.6 Candidemia	30
1.7 Histoplasmosse	32
1.8 Criptococose	33
1.9 Mucormicose	34
2 JUSTIFICATIVA	36
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral	37
3.2 Objetivos específicos	37
4 METODOLOGIA	38
4.1 Desenho do estudo	38
4.2 Locais do estudo	38
4.3 Período do estudo	38
4.4 População do estudo	38
4.5 Critérios de inclusão	38
4.6 Critérios de exclusão	39
4.7 Coleta de dados	39
4.8 Descrição de variáveis	39
4.9 Análise estatística	41
4.10 Aspectos éticos	41
5 RESULTADOS	42
5.1 Aspectos epidemiológicos	42
5.2 Características clínicas à admissão hospitalar	44
5.3 Parâmetros laboratoriais e imagens de tórax na admissão	45
5.4 Medicamentos utilizados	47
5.5 Desfecho clínico	48
5.6 Fatores de risco independentes associados ao óbito	50
6 DISCUSSÃO	51

7 CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICE A.....	76
ANEXO A	82
ANEXO B	87

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da covid-19

O novo coronavírus foi detectado em 2019, na cidade de Wuhan, na província de Hubei da China central, causando uma série de casos de pneumonia grave, sendo inicialmente denominado de 2019-nCoV e a doença causada por ele foi denominada de pneumonia do novo coronavírus pelas autoridades sanitárias chinesas. Após o sequenciamento genético, o novo coronavírus, até então denominado de 2019-nCoV, foi renomeado como *SARS-CoV-2* pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, enquanto a doença passou a ser denominada de covid-19 (ZHU et al., 2020, OMS 2020a).

O crescente aumento do número de casos de pessoas infectadas e que evoluíram com pneumonia fez a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar a epidemia do novo coronavírus uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, no dia 30 de janeiro de 2020. O número de infectados cresceu exponencialmente ultrapassando as barreiras territoriais da China, atingindo outros países da Ásia, Europa e América do Norte. Neste cenário, com mais de 110 mil casos em 114 países, a OMS decretou a epidemia de covid-19 como pandemia em 11 de março de 2020 (OMS, 2020b).

Até 04 de junho de 2023, houve 767.364.883 casos confirmados de covid-19, incluindo 6.938.353 óbitos registrados em todo o mundo (OMS, 2023). Em termos de números de casos confirmados de covid-19 por regiões do mundo até esse período, a Europa ocupa o primeiro lugar com 276.467.414 casos, seguido do Pacífico Ocidental com 203.876.698, Américas com 192.946.838, Sudeste da Ásia com 61.162.969, Mediterrâneo Oriental com 23.377.412 e África com 9.532.788 casos. Com relação ao número de mortes, as Américas lideram com 2.954.589 óbitos, seguido de Europa com 2.238.788, Sudeste da Ásia com 805.999, Pacífico Ocidental com 412.335, Mediterrâneo Oriental com 351.258 e África com 175.371 óbitos (OMS, 2023).

Em termos de números de casos confirmados de covid-19 por país, os Estados Unidos da América ocupam o primeiro lugar na classificação com 103.436.829 casos confirmados, seguido da China com 99.268.660, Índia com 44.990.278, França com 39.035.040, e Alemanha com 38.426.308 de casos confirmados. O Brasil ocupa a sexta posição na classificação com 37.625.916 casos confirmados, seguido de Japão com 33.803.572, República da Coreia com 31.646.973, Itália com 25.857.572 casos (OMS, 2023).

Em relação ao número de mortes, os Estados Unidos da América ocupam o primeiro lugar na classificação com 1.127.152 mortes por covid-19. O Brasil ocupa a segunda posição

na classificação com 703.291 mortes, seguido da Índia com 531.867, Rússia com 398.919 e México com 334.107 mortes registradas por covid-19 (OMS, 2023).

Percebe-se que a Europa e as Américas possuem maior número de casos confirmados de covid-19, o que pode ser atribuído ao fato de a Europa ser um dos destinos mais procurados do mundo, contribuindo para a rápida disseminação do vírus, tornando o continente como segundo epicentro do *SARS-CoV-2*, com mais casos sendo registrados todos os dias do que a China no auge da epidemia (FREIRE *et al.*, 2020). Além disso, a doença avançou em velocidade muito superior à capacidade de resposta dos sistemas de saúde e à capacidade de articulação dos governos, visto que a maioria deles estavam com profundas medidas de austeridade na última década, que incluíam a redução significativa dos leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), e a privatização progressiva dos cuidados em saúde (KARANIKOLOS *et al.*, 2013). Conforme Freire *et al.*, (2020) o ceticismo da população, rápidas flexibilizações das medidas preventivas em decorrência da aparente diminuição dos casos, e as movimentações do verão europeu, ocasionou a segunda onda o que contribuiu significativamente no aumento de casos e mortes.

A América se apresenta como a segunda região com maior número de casos confirmados e primeiro lugar com relação a número de mortes. Essa posição pode ser atribuída diretamente aos posicionamentos dos Estados Unidos, Brasil, México e Peru nas listas de classificação de casos e de números de mortes por país (OPAS, 2022).

Os elevados números de casos confirmados e mortes nos Estados Unidos e Brasil são reflexos das políticas e medidas sanitárias insatisfatórias adotadas pelos gestores destes países, bem como a baixa adesão por parte da população às medidas preventivas não farmacológicas como o distanciamento social e ao uso de máscaras faciais, preconizadas pelas entidades globais de saúde pública como principais formas de controle da disseminação do vírus e prevenção do contágio (CALIL, 2021).

De acordo com o editorial da revista científica *The Lancet* publicado em 2020 sobre a covid-19 e a crise humanitária na América Latina, cerca de 231 milhões de pessoas da região estariam vivendo em situação de pobreza até o final do mesmo ano. Dado que o mercado de trabalho informal representa 54% de todo o trabalho em toda a região, em alguns países, como o Peru, esse quantitativo atinge 70% de todo o trabalho no país. Neste âmbito, o enorme mercado de trabalho informal e a falta de proteção social, repercutiram negativamente na viabilização de medidas de quarentena e distanciamento social para o controle da covid-19 na região (SILVA; PAYAN, 2021).

No caso da Ásia, apesar de o vírus ter surgido nessa região, especificamente na China, a região ocupa a segunda posição em termos de números de casos confirmados e baixa posição em termos de números de mortes por covid-19, resultado influenciado diretamente pela Índia. Acredita-se que haja omissão de números de casos e de mortes na Rússia e na China, por terem regimes autoritários (BUSTAMANTE, 2022).

Esperava-se que a África seria a região mais impactada pela pandemia de covid-19 por conta de a região ser composta pelos países mais pobres do mundo e com frequente violação de direitos humanos, crises humanitárias e conflitos políticos e sociais, além de haver diversos problemas de infraestrutura, que se somam à fragilidade dos sistemas de saúde (BESSA, 2020). No entanto, ela se apresenta como região com menor número de casos confirmados e de mortes por covid-19, fato que intriga cientistas e especialistas em todo o mundo. Apesar das controvérsias, acredita-se que esse fato se deve à falta de registros de casos e de mortes, além da baixa idade média dos africanos (19 anos), os quais apesar de infectados e com sintomas da doença, não procuram assistência à saúde, enquanto algumas pessoas que compõem o grupo de risco, morrem em decorrência da covid-19, mas não são identificadas como mortes pela doença, o que afeta diretamente os números oficiais (KARIM, 2022).

O Brasil é um dos países mais desiguais do mundo em termos de concentração da riqueza. Essas desigualdades têm sido determinantes na disseminação da covid-19 no país (LISBOA, 2022). A Região Nordeste, uma das regiões mais pobres do país, se apresenta como a segunda região com maior taxa de letalidade da covid-19 (1,83%) ficando atrás apenas da Região Sudeste (2,27%). As Regiões Norte, Centro-Oeste e Sul, apresentaram as seguintes taxas de letalidade: 1,77%, 1,52% e 1,39%, respectivamente (CONASS, 2023). A epidemia tem ocorrido de forma mais acentuada nas regiões mais pobres, apesar de não ter poupado as regiões mais ricas.

No Ceará, de 15 de fevereiro de 2020, data em que foi confirmado o primeiro caso oficial de covid-19, até 06 de junho de 2023, foram registrados 1.470.857 casos confirmados e 28.190 óbitos em decorrência da doença (INTEGRASUS, 2023). Os primeiros casos de infecção no Ceará ocorreram em pessoas pertencentes a classes sociais mais altas, usuários do sistema de saúde privado, dificultando a geração de informação ao sistema de vigilância epidemiológica do Estado. Soma-se a isso a presença de aeroporto internacional com enorme fluxo de voos domésticos e internacionais e de grande contingente de visitantes (KERR et al., 2020).

De acordo com os dados do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) do dia 06 de junho de 2023, dentre as unidades federativas do Brasil, o Ceará ocupava a nona posição

na classificação de números de casos e de mortes confirmados pela covid-19. Na Região Nordeste do país, o estado da Bahia lidera a classificação, e o Ceará ocupa a segunda posição, seguido de Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Maranhão, Piauí, Sergipe e Alagoas.

1.2 O vírus *SARS-CoV-2* e a patogênese

O primeiro coronavírus (CoV) foi isolado em 1937, e morfológicamente foi descrito em 1965 como sendo um vírus envelopado que contém um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, e capsídeos pleomórficos com projeções radiais superficiais semelhantes a uma coroa, daí o nome coronavírus (LIMA, 2020; GUO *et al.*, 2020). Os coronavírus são conhecidos como causadores de infecções respiratórias em animais e em humanos. Existem sete tipos de coronavírus humanos: *HCoV-229E* e *HCoV-NL63* pertencentes ao gênero Alfacoronavírus; e *HCoV-OC43*, *HCoV-HKU1*, *SARS-CoV* (causador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS), *MERS-CoV* (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS) e *SARS-CoV-2* (causador da covid-19), pertencentes ao gênero Betacoronavírus (JIN *et al.*, 2020).

O *SARS-CoV-2* identificado como agente etiológico da covid-19, pertence à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*. O seu envelope viral é coberto pelas proteínas “Spike” (S) - mediadora da sua entrada na célula humana, do envelope (E), de membrana (M) e hemaglutinina esterase (HE). Internamente, destaca-se a proteína do nucleocapsídeo (N), ligada ao RNA genômico (SCHOEMAN; FIELDING, 2020).

Acredita-se que o *SARS-CoV-2* tenha sido originado de uma relação zoonótica, visto que os primeiros casos que surgiram foram em habitantes que haviam frequentado mercado de frutos do mar e animais vivos em Wuhan, China. Outro fato que sustenta essa hipótese é a similaridade com *SARS-CoV* e *MERS-CoV*, coronavírus zoonóticos que cruzaram a barreira das espécies, causaram alta patogenicidade e taxas de mortalidade em populações humanas (SHEREEN *et al.*, 2020). De acordo com LU *et al.*, (2020) diversos estudos sobre a virologia e genética de *SARS-CoV* e *MERS-CoV* indicaram que os morcegos podem ser os possíveis reservatórios naturais desses vírus, ao passo que, civeta de palmeira asiática e camelos dromedários são apontados como possíveis hospedeiros intermediários de *SARS-CoV* e *MERS-CoV*, respectivamente, antes da disseminação para humanos. No entanto, ainda faltam mais evidências científicas para a elucidação dessa relação de transmissão do novo coronavírus dos animais para os humanos.

O *SARS-CoV-2* utiliza a proteína *Spike* para penetrar nas células hospedeiras humanas. O receptor chave para esta proteína é o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-

2), embora o vírus também se ligue a duas lectinas do tipo C, expressas em células dendríticas, DC-SIGN e LSIGN, e o receptor DPP4 (SANTOS, 2020). Esses receptores da proteína *Spike* são encontrados em vários tipos de células, como células epiteliais do trato respiratório, trato gastrointestinal, vasos sanguíneos, miocárdio, rins, fígado, pâncreas, próstata, sistema nervoso central, bem como em leucócitos ativados (D'AMICO *et al.*, 2020).

A proteína *Spike* do vírus se liga aos receptores ACE-2 que promovem a fusão entre a superfície do vírus e a membrana plasmática, e a protease transmembrana serina-2 TMPRSS2 facilita, na sequência, a entrada do genoma viral no citoplasma da célula-alvo, e a seguir, inicia-se a codificação de proteínas acessórias e estruturais, com posterior liberação de novos vírus (HOFFMANN *et al.*, 2020).

A replicação do vírus no hospedeiro provoca uma resposta do sistema imunológico para detectar, reconhecer e reagir aos novos antígenos, produzidos pelo novo vírus. Entretanto, a intensidade da resposta imune, ocasionada pela produção e liberação exacerbada de citocinas e quimiocinas (mediadores inflamatórios ineficazes à contenção do vírus e produtoras de dano tissular), afetam o fenótipo da doença, determinando a gravidade da sua manifestação clínica (KATZ-AGRANOV; ZANDMAN-GODDARD, 2021).

Sabe-se que o aparecimento de mutações é um evento natural e esperado dentro do processo evolutivo de qualquer vírus, especialmente os que possuem RNA como seu material genético, como é o caso do *SARS-CoV-2*. Isto acontece em virtude de falhas que são geradas pelo sistema de revisão e reparo de erros de síntese da fita de RNA, durante a replicação viral (WAN *et al.*, 2020). As mutações originaram várias cepas e variantes, sendo que a maioria dessas mutações ocorreram principalmente na proteína *Spike*, modificando assim a sua infectividade, virulência e a sensibilidade à resposta imune (CASCELLA, *et al.*, 2022).

As variantes são classificadas em variantes de preocupação (VOCs) que são aquelas que têm potencial de causar maior transmissibilidade ou virulência, e variantes de interesse (VOIs) que são as que possuem modificações genéticas conhecidas por afetarem características virais, sugerindo risco emergente para a saúde pública mundial (OMS, 2022). As principais VOCs observadas até o momento foram a variante Alpha (identificada no Reino Unido), Beta (identificada na África do Sul), Gama (identificada no Brasil), Delta (identificada na Índia) e Ômicron (identificada em Botsuana). Já as principais VOIs identificadas foram a variante Lambda (relatadas inicialmente no Peru) e variante Mu (relatada inicialmente na Colômbia). Essas variantes são relatadas em diversos países e o monitoramento global favorece a adoção de medidas para o controle da sua disseminação (ZENG *et al.*, 2022; OMS, 2022).

1.3 A covid-19

O *SARS-CoV-2* é transmitido de pessoa a pessoa principalmente por via respiratória através de gotículas ou aerossóis expelidos por uma pessoa infectada ao respirar, falar, tossir ou espirrar a uma distância de até um a dois metros de outras pessoas. O vírus também pode ser transmitido por contato com objetos e superfícies contaminadas (LIU *et al.*, 2020). O período de incubação varia entre cinco e seis dias em média, sendo que 97,5% daqueles que desenvolvem sintomas o fazem em até dois a 14 dias desde o início da infecção. Cerca de um terço das pessoas infectadas não apresentam sinais ou sintomas da doença (assintomáticos). Naqueles que desenvolvem a doença, existe um período chamado pré-sintomático, em que os indivíduos transmitem o vírus de um a três dias antes do aparecimento dos sintomas (LI *et al.*, 2020), quando o vírus se encontra principalmente nas vias aéreas superiores (MEYEROWITZ *et al.*, 2021). Uma pessoa infectada pode transmitir o vírus para até duas a três pessoas (LAUER *et al.*, 2020).

A infecção pelo *SARS-CoV-2* pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves, até quadros moderados e graves (Quadro 1), sendo necessária a atenção especial aos sinais e sintomas que indicam piora do quadro clínico que exijam a hospitalização do paciente (BRASIL, 2021).

As principais manifestações clínicas da covid-19 incluem febre, tosse, dispneia, fadiga, mialgia, cefaleia, perda de olfato ou paladar, dor em orofaringe, congestão ou obstrução nasal, e sintomas gastrointestinais (MEHTA *et al.*, 2020). Conforme Xavier *et al.*, (2020) cerca de 86% dos pacientes infectados pelo *SARS-CoV-2* não apresentam doença grave. Entretanto, aqueles que desenvolvem quadros moderados a graves da doença, geralmente, necessitam de oxigenoterapia e suporte ventilatório, e cerca de 5% desse grupo podem evoluir para quadros extremamente severos com pneumonia, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), insuficiência respiratória, sepse, choque séptico, eventos tromboembólicos, arritmias cardíacas, encefalopatia aguda, entre outros (WANG *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Classificação clínica da covid-19.

Covid-19	Características
Assintomática	Teste laboratorial positivo e ausência de sintomas.
Leve	Presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguidos ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia.
Moderada	Presença de sintomas da covid-19 leve, com sinais de piora progressiva de outros sintomas relacionados à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade.
Grave	<p>Presença de Síndrome Respiratória Aguda Grave: síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação periférica de oxigênio (SpO₂) menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto.</p> <p>Para crianças, considera-se quando há:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taquipneia ≥ 70 rpm (menores de 1 ano) ou ≥ 50 rpm (crianças maiores que 1 ano), hipoxemia, desconforto respiratório, alteração da consciência, desidratação, dificuldade para se alimentar, lesão miocárdica, elevação de enzimas hepáticas, disfunção da coagulação, rabdomiólise, cianose central ou SpO₂ < 90-92% em repouso e ar ambiente, letargia, convulsões, dificuldade de alimentação/recusa alimentar.

Fonte: Adaptado de BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Coronavírus:** sintomas. Brasília, 2021. Gov.br. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>. Acesso em: 25 jun. 2023.

Os indivíduos de qualquer faixa etária ou sexo podem adquirir infecção pelo *SARS-CoV-2*, embora os indivíduos com idade avançada (> 60 anos), doenças crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias, obesidade mórbida (índice de massa corpórea - IMC > 40) e doenças oncológicas apresentam maior risco de morbimortalidade (WANG *et al.*, 2020).

No Brasil, até o momento, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou cinco medicamentos para o tratamento da covid-19: os antivirais – Rendesivir, Nirmatrelvir + Ritonavir e Monupiravir; os anticorpos monoclonais – Sotrovimabe e Cilgavimabe + Tixagevimabe; e um inibidor seletivo e reversível das enzimas *janus quinases* (JAKs) - Baricitinibe. Embora tenham técnicas de produção, indicação e aplicação diferentes, os medicamentos antivirais agem no combate ao vírus pelo bloqueio da proteína *Spike* do *SARS-CoV-2*, bloqueando a sua ligação e a entrada nas células humanas e/ou pela inibição da

replicação do vírus no organismo, diminuindo o processo de infecção (ANVISA, 2022a). Em alguns desses medicamentos a biotecnologia utilizada permite que o medicamento mantenha a atividade *in vitro* contra cepas mutantes do vírus (MOIRANGTHEM; SURBALA, 2021).

Em relação às vacinas, a Anvisa aprovou quatro vacinas contra a covid-19: Comirnaty (Pfizer/Wyeth); CoronaVac (Butantan); Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) e Oxford/Covishield (Fiocruz e AstraZeneca) sendo cada uma com tecnologia de produção, mecanismo de ação específico, eficácias e custos diferentes (ANVISA, 2022b).

Conforme os dados da OMS, até 28 de março de 2023, um total de 13.331.626.129 doses de vacina foram administradas em todo o mundo. No Brasil, até 10 de março de 2023, um total de 506.003.123 doses de vacina foram administradas em todo o território nacional (OMS, 2022). Nesse mesmo período, no Estado de Ceará, cerca de 8.294.304 de pessoas, representando 89,2 % da população do estado, receberam pelo menos a 1ª dose da vacina contra o vírus, conforme os dados do Consórcio de Veículos de Imprensa (2023).

Entretanto, mesmo após os avanços no diagnóstico, tratamento e aplicação de vacinas, alguns países no mundo podem enfrentar um novo aumento no número de casos, pelo surgimento de novas variantes do vírus (ZHOU et al., 2022).

1.4 Infecções fúngicas invasivas e a covid-19

Os fungos são seres eucariontes, que podem ser unicelulares denominados leveduras ou pluricelulares que são os fungos filamentosos. São seres ubíquos, ou seja, são amplamente distribuídos no meio ambiente, estando presentes em vários lugares, tais como ar, água, terra, animais e alimentos (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017).

Os fungos são decompositores da matéria orgânica, e quando em contato com o organismo humano são capazes de causar doenças denominadas micoses, que podem ser classificadas em superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas, de acordo com sua via de infecção e disseminação no organismo do hospedeiro. Além disso, as micoses são divididas entre endêmicas, que podem afetar tanto hospedeiros imunocompetentes quanto imunocomprometidos, e oportunistas que acometem um grupo heterogêneo de pacientes com diferentes tipos e graus de imunossupressão (CDC, 2019).

De acordo com Richardson e Lass-Flörl (2008) quando as infecções fúngicas ocasionam desenvolvimento de quadros clínicos sistêmicos, elas são denominadas de infecções fúngicas invasivas (IFIs), e muitas vezes acarretam um aumento da morbidade e mortalidade se não forem diagnosticadas de forma correta e tratadas a tempo.

Conforme Neufeld (2020), nas últimas décadas têm sido observado um aumento na incidência de infecções fúngicas nosocomiais, e que são associadas a importantes quadros de morbimortalidade, sobretudo em pacientes graves internados em UTI ou com longos períodos de internação. Sabe-se que as infecções nosocomiais, atualmente denominadas por Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) podem ser de origem endógena, quando há desequilíbrio da relação parasita-hospedeiro da microbiota humana, podendo levar a formas clínicas localizadas ou disseminadas; ou exógena, adquirida durante procedimentos para inserção de dispositivos invasivos (ventilação mecânica, nutrição parenteral, inserção de catéteres e sondas, etc.), quando utilizado tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, com o uso prolongado de corticoides, e através do próprio ambiente hospitalar (PEREIRA *et al.*, 2016).

Indivíduos acometidos por doenças crônicas, deficiência imunológica, em uso de antibioticoterapia prolongada e portadores do vírus HIV estão mais predispostas a desenvolverem as infecções fúngicas, inclusive as relacionadas ao ambiente de saúde (NACHER *et al.*, 2018).

Pacientes que apresentam covid-19 grave, geralmente necessitam de internações em UTI, oxigenoterapia ou ventilação mecânica invasiva, além de tratamentos com antivirais, corticoides e medicamentos imunobiológicos (BARDI *et al.*, 2021). Na internação em UTI, regimes antimicrobianos de amplo espectro, uso de dispositivos invasivos e tempo prolongado de internação são fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas. Conseqüentemente, isto pode levar a um aumento na morbimortalidade de pacientes internados com covid-19 (LANSBURY *et al.*, 2020). Conforme Hoenigl *et al.* (2022), em pacientes gravemente afetados pela covid-19, ocorre a desregulação do sistema imunológico, sendo fator relevante para desenvolvimento de infecções fúngicas.

No estudo de Huang *et al.* (2020) envolvendo 41 pacientes com covid-19 realizados em Wuhan, na China, infecções secundárias foram observadas em 10% dos pacientes, com 31% deles necessitando de ventilação mecânica em cuidados de UTI. Em outro estudo também realizado em Wuhan por Zhang *et al.* (2020), com 221 pacientes com covid-19 grave, os pacientes tiveram 14,2 vezes mais chance de ter coinfeções com bactérias, 18,2 de coinfeções com fungos e 2,9 de coinfeções com outros vírus, quando comparados com pacientes que não estavam gravemente doentes. Além disso, as mortes associadas a coinfeções por patógenos em geral foi maior em pacientes de UTI (44,4%-55,6%), do que naqueles que estavam em enfermarias (8,7%-26,1%).

Em um estudo de caso-controle realizado na Rússia com 45 pacientes com aspergilose pulmonar associada à covid-19 (CAPA), entre junho de 2020 e agosto de 2021, os fatores de risco observados associados ao desenvolvimento de CAPA foram idade avançada, diabetes mellitus não controlada, indivíduos que receberam altas doses de corticoides e os que foram tratados com tocilizumabe, sarilumab e canakinumab (SHADRIVOVA *et al.*, 2021).

Conforme Balsam (2022) a CAPA ocorre em 20-35% dos pacientes, principalmente naqueles que requerem internação na UTI e ventilação mecânica invasiva. Da mesma forma, a candidemia ocorre em 2,5 a 6,9% dos pacientes com covid-19 na UTI, principalmente naqueles que fizeram uso de cateter vascular e muitas vezes com desfechos desfavoráveis.

Song, Liang e Liu (2020) em uma revisão realizada em 2020, catalogaram casos de IFIs associadas à covid-19 por *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* e *Mucorales*. Conforme, Bustamante (2022) as infecções fúngicas mais comumente apresentadas por pacientes com covid-19 são a CAPA, candidemia, histoplasmose, mucormicose, e criptococose, principalmente em pacientes que necessitam de cuidados intensivos por períodos prolongados.

Salmanton-García *et al.* (2021) em uma análise de relatos de caso na literatura e do Registro Global de Infecções Fúngicas Emergentes (Fungi Scope) no período de 1º de março a 31 de agosto de 2020, identificaram 186 casos de CAPA associadas à covid-19. Destes, 182 casos (97,8%) foram internados na UTI, e 175 (94,1%) necessitaram de ventilação mecânica. Outras condições e características basais comuns nestes pacientes incluíram administração de corticosteróides (52,7%), doença cardiovascular crônica (50,5%), insuficiência renal (39,8%), diabetes mellitus (34,4%) e obesidade (25,3 %). Martins *et al.* (2021), após realizarem estudo retrospectivo de 716 pacientes internados com covid-19 em um hospital universitário em Campinas, São Paulo, observou oito casos de IFIs (1%), sendo três casos de aspergilose, quatro de candidemia e um de criptococose, no período de fevereiro a dezembro de 2020.

Em uma coorte retrospectiva conduzida com 2.287 pacientes com covid-19 atendidos em um hospital de doenças infecciosas de Buenos Aires, entre 1º de abril e 30 de setembro de 2020, 18 apresentavam infecções fúngicas pulmonares ou sistêmicas, como candidemia (n=8), criptococose meníngea (n=5), histoplasmose (n=2), aspergilose invasiva aguda (n=2) e aspergilose pulmonar crônica (n=1) (MESSINA *et al.*, 2021).

Nasir *et al.* (2020) no seu estudo conduzido com 23 pacientes com covid-19 em um hospital em Karachi, Paquistão, relataram nove casos de *Aspergillus* spp. isolados em aspirados traqueais. Destes, cinco tiveram o diagnóstico de CAPA, e três evoluíram a óbito, perfazendo uma letalidade de 60%. Antinori *et al.* (2020) relataram que em uma coorte de 43 pacientes

com covid-19 tratados com tocilizumabe, três deles (16%) desenvolveram candidemia por *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*.

Em estudo realizado na Itália, com 822 pacientes com covid-19, onde 185 foram admitidos na UTI e 163 foram intubados, a aspergilose foi detectada em 108 pacientes. Trinta pacientes receberam o diagnóstico de CAPA, após um tempo médio de quatro dias após a admissão na UTI (BARTOLI *et al.*, 2021).

Em uma coorte retrospectiva realizada por Chen *et al.* (2020) entre 1º e 20 de janeiro de 2020, em um hospital especializado em doenças infecciosas em Wuhan, China, com 99 pacientes com covid-19, foram encontrados cinco casos de infecção fúngica, incluindo um caso de IFI por *Aspergillus flavus*, um caso causado por *C. glabrata* e três casos de *C. albicans*, em aspirado traqueal e escarro.

Uma revisão sistemática sobre infecções fúngicas em pacientes internados com covid-19 foram analisados 16 estudos. Desses, a aspergilose foi identificada em oito (50%) estudos, a candidíase em três (18,8%), aspergilose e candidíase concomitantemente em quatro (25%), e a mucormicose um (6,25%) estudo (TOLEDO, 2022). Os autores reforçam que as IFIs não devem ser negligenciadas, uma vez que o subdiagnóstico e a falta da terapia antifúngica adequada podem levar a um aumento na morbidade e mortalidade, principalmente em pacientes que apresentam condições clínicas crônicas subjacentes ou fizeram uso prolongado de corticosteróides.

1.5 Aspergilose pulmonar invasiva associada à covid-19 (CAPA)

A aspergilose é uma infecção causada por fungos filamentosos pertencentes ao gênero *Aspergillus*. Este gênero compreende mais de 250 espécies, entretanto, um número reduzido delas são identificados como causadores de infecções em humanos. As espécies mais conhecidas são *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. terreus* e *A. nidulans* (BROWN *et al.*, 2012).

Membros do gênero *Aspergillus*, especialmente *A. fumigatus*, são patógenos ambientais onipresentes, capazes de resistir às variabilidades de pH e temperatura, devido a composição hidrofóbica da sua parede celular e pelo tamanho de seus conídios que varia de 2,5 – 3,0 µm de diâmetro, o que facilita a sua dispersão na atmosfera (GOUVÊA, 2009).

A infecção por *Aspergillus* spp. ocorre principalmente pela deposição dos conídios na via aérea, ocasionando diversos problemas de saúde, como aspergilose pulmonar invasiva (API), aspergilose pulmonar crônica, aspergilose broncopulmonar alérgica, rinosinusite crônica, asma fúngica e bronquite por *Aspergillus*, especialmente em indivíduos

imunocomprometidos (LI et al., 2019). No entanto, outros locais de infecção como pele, peritônio, olhos, sistema nervoso central, dentre outros, têm sido descritos tanto em pacientes imunodeprimidos como naqueles imunocompetentes (ARAÚJO, 2018).

Conforme Thompson e Young (2021) as manifestações clínicas da infecção por *Aspergillus* são inespecíficas e variam de acordo com o local da infecção e do estado imunológico do paciente, que podem incluir sinais e sintomas de pneumonia, febre, dor torácica e desconforto respiratório.

A API, considerada manifestação mais grave da doença, está associada a altas taxas de morbimortalidade entre pacientes imunossuprimidos, como aqueles submetidos a transplante hematopoiético, bem como aqueles com dano pulmonar estrutural que recebem corticosteróides sistêmicos para sua condição subjacente, como pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) (KOSMIDIS; DENNING, 2015; WHITE et al. 2020).

Casos de API foram descritos durante ou após pneumonia viral grave, como SARS, MERS, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, influenza especialmente em pacientes admitidos na UTI (SALAZAR et al., 2022). Um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo foi realizado com 432 pacientes adultos com influenza grave, internados em sete UTIs na Bélgica e na Holanda entre 1º de janeiro de 2009 e 30 de junho de 2016. Os autores observaram 83 casos (19%) de API, em média de 3 dias após a admissão na UTI, principalmente em pacientes imunocomprometidos, e nos que fizeram uso de altas doses de corticosteróides (SCHAUWVLIEGHE et al., 2018). Um padrão semelhante foi observado durante a atual pandemia de covid-19, com diversos relatos de casos de CAPA em todo mundo (CHONG et al., 2021).

De acordo com Worku (2022) os fatores de risco que predisõem os pacientes com covid-19 a desenvolver CAPA incluem danos diretos do vírus ao epitélio das vias aéreas, onde a depuração ciliar é dificultada pela infecção viral, resultando em disfunção imunológica ou desregulação, com inflamação pulmonar grave. Outros fatores incluem uso prolongado de corticosteróides, de antibióticos de amplo espectro, procedimentos invasivos e presença de comorbidades como doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC).

Um estudo de caso-controle retrospectivo buscou desenvolver um escore de predição clínica capaz de estratificar os pacientes de acordo com o risco de CAPA na admissão na UTI. Foram identificados 28 pacientes com CAPA e 56 controles (pacientes com covid-19 gravemente enfermos). Os fatores associados à CAPA incluíram idade avançada (68 anos *vs.* 62; $p = 0,033$), tabagismo ativo (17,9% *vs.* 1,8%; $p = 0,014$), doenças respiratórias crônicas (48,1% *vs.* 26,3%; $p = 0,043$), insuficiência renal crônica (25,0% *vs.* 3,6%; $p = 0,005$),

tratamento crônico com corticosteróides (28,6% vs. 1,8%; $p < 0,001$), terapia com tocilizumabe (92,9% vs. 66,1%; $p = 0,008$) e escore APACHE II elevado na admissão na UTI (mediana 13 vs. 10 pontos; $p = 0,026$) (CALDERÓN-PARRA et al., 2022).

Em uma meta-análise para avaliar a incidência de CAPA, no período de 31 de dezembro de 2019 a 20 de novembro de 2021, foram identificados 442 casos de CAPA, em um total de 3.441 pacientes com covid-19 grave internados em UTIs. A taxa de incidência agregada de CAPA foi de 0,14 (IC 95% = 0,11-0,17). Os pacientes com covid-19 desenvolveram CAPA em média 7,28 dias após a ventilação mecânica (CHEN et al., 2022).

O diagnóstico de infecções pulmonares associadas à covid-19 é complicado por motivos de biossegurança, condições adjacentes dos pacientes e pelo tropismo e fisiopatologia do vírus. No caso do diagnóstico de CAPA, a obtenção de evidências micológicas através da broncoscopia diagnóstica e a detecção de galactomanana (GM) no lavado broncoalveolar (LBA), fundamentais para encontrar uma possível traqueobronquite por *Aspergillus spp.*, representam alto risco de transmissão viral devido à geração de aerossóis. Além disso, as biópsias da mucosa respiratória oferecem alto risco para os pacientes (ARASTEHFAR et al., 2020). Outra grande dificuldade do diagnóstico da CAPA são os padrões de exames de radiológicos inespecíficos, especialmente em pacientes gravemente enfermos com covid-19.

Nesta perspectiva, para o diagnóstico da CAPA a Confederação Europeia de Micologia Médica e a Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal (ISHAM) propuseram a definição de CAPA de acordo com quadro 2 (KOEHLER, P. et al, 2021).

Quadro 2 - Critérios da ISHAM para definição de CAPA.

Comprovada	Provável	Possível
<p>Evidência micológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detecção histopatológica ou microscópica direta de elementos fúngicos que são morfológicamente compatíveis com <i>Aspergillus spp.</i>, mostrando crescimento invasivo em tecidos com lesão tecidual associada; - <i>Aspergillus spp.</i> recuperados por cultura ou detectados por microscopia, ou estudos histológicos ou por PCR de material obtido por aspiração estéril ou biópsia de sítio 	<p>Achados clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traqueobronquite invasiva quando há presença de ulceração traqueobrônquica, nódulo, pseudomembrana, placa, escarro, sozinho ou em combinação na análise broncoscópica e evidência micológica. - Pulmonar quando há a presença de infiltrado pulmonar ou nódulos pulmonares, preferencialmente documentados por TC de tórax, ou cavitações (não atribuída à outra causa), ou ambos, combinados com evidência micológica. 	<p>Achados clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pulmonar quando há presença de infiltrado pulmonar ou nódulos pulmonares, preferencialmente documentados por TC de tórax, ou cavitações (não atribuída a outra causa), ou ambos, combinados com evidência micológica, obtida via lavado não-broncoscópico (n-LBA).

pulmonar, mostrando doença infecciosa.	<p>Evidência micológica (um dos critérios abaixo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exame micológico direto ou cultura positiva no LBA; - Índice de GM > 1,0 no LBA ou GM > 0,5 no soro; - Duas ou mais amostras positivas com detecção do DNA fúngico por PCR no soro, plasma ou sangue; - Uma única amostra de PCR positiva no LBA (< 36 ciclos); - Uma única amostra de PCR positiva de amostra no soro, plasma ou sangue, e uma única amostra de PCR positiva no LBA, independentemente da quantidade de ciclos. 	<p>Evidência micológica (um dos critérios abaixo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exame micológico direto ou cultura positiva no n-LBA; - Índice de GM > 4,5 no n-LBA ou > 1,2 em duas ou mais amostras no n-LBA; - Índice de GM > 1,2 no n-LBA, mais um outro teste positivo no n-LBA (PCR ou LFA);
--	---	---

GM- Galactomanana; LBA - lavado broncoalveolar; n-LAB – lavado não broncoscópico; LFA – teste de fluxo lateral; PCR – reação de cadeia polimerase; TC- Tomografia Computadorizada; UTI - Unidade de terapia intensiva.

Fonte: Adaptado de KOEHLER, P. *et al.* Definindo e gerenciando a aspergilose pulmonar associada ao covid-19: os critérios de consenso 2020 ECMM/ISHAM para pesquisa e orientação clínica. **Lancet Infect Dis.** v. 21, n. 6, p. 149-162, jun. 2021.

1.6 Candidemia

A Candidemia é a infecção fúngica da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida*. Essas leveduras são amplamente distribuídas no meio ambiente, e em condições normais, fazem parte da flora comensal humana, estando presentes em diversas superfícies de mucosas como a pele, a cavidade oral, trato gastrointestinal, respiratório e geniturinário (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

No entanto, fatores predisponentes como doenças imunossupressoras, doenças crônicas, procedimentos invasivos e internamentos prolongados em UTI, podem modificar a relação comensal entre o hospedeiro e a microbiota. Neste caso, ocorre infecção por *Candida* que pode ser localizada, determinando sintomatologia restrita a essa área, ou sistêmica (MARCOS-ZAMBRANO et al., 2014).

Globalmente, a candidemia apresenta variedade geográfica em termos de epidemiologia e incidência. Estimativas recentes sugerem que a candidíase invasiva tem uma incidência global anual de 750.000 casos (BONGOMIN et al., 2017).

Em um estudo retrospectivo realizado em 28 hospitais na Grécia, durante o período de 2009-2018, foram observados 6.057 episódios de candidemia, com incidência média anual de 5,56 por 100.000 habitantes, com aumento significativo ao longo dos anos ($p = 0,0002$) (MAMALI et al., 2022). Em um outro estudo realizado no período de 2017 a 2020, na

Califórnia/EUA, foram identificados 392 casos de candidemia. A incidência cumulativa anual bruta média foi de 5,9 casos por 100.000 habitantes. *Candida glabrata* foi a espécie mais comum, e esteve presente como a única espécie de *Candida* em 149 casos (38,0%), seguida por *C. albicans* (n = 130; 33,2%). Infecções mistas causadas por leveduras do gênero *Candida* estavam presentes em 13 pacientes (3,3%). A maioria dos casos de candidemia ocorreu em indivíduos com uma ou mais condições subjacentes (MEYAHNWI et al., 2022).

Conforme Giacomazzi et al. (2015), aproximadamente 4 milhões de pessoas no Brasil são diagnosticadas com infecções fúngicas a cada ano. Desse total, 2,8 milhões são infecções causadas por *Candida*. Em um estudo realizado em Niterói, Rio de Janeiro, para avaliação da incidência e distribuição de candidemia nos períodos pré-pandemia no intervalo entre 2018 e 2020, e período pós-pandemia entre 2020 e 2021, documentaram 91 episódios de candidemia, sendo 37 (41%) no período pré, e 54 (59%) no período pós-pandemia. A incidência de candidemia foi de 0,26 e 0,41 eventos/1.000 pacientes-dia no período pré e pós-pandemia (GARNICA et al., 2022).

Um estudo observacional retrospectivo de três anos, de 2018 a 2020, foi realizado em um hospital universitário de Zagreb, Croácia. Um total de 160 casos de candidemia foram registrados. A incidência de candidemia aumentou de 0,47 para 0,69 por 1.000 admissões em 2018 e 2020, respectivamente. Noventa e cinco pacientes (58,4%) estavam na unidade de terapia intensiva. Os principais fatores de risco para candidemia foram cateter venoso central (CVC) (84,4%), procedimento cirúrgico prévio (56,9%) e ventilação mecânica invasiva (42,5%). *Candida albicans* foi identificada em 43,5% dos isolados, seguido por *C. parapsilosis* (31,8%), *C. glabrata* (12,4%), *C. krusei* (5,3%), *C. tropicalis* (2,3%) e *C. lusitaniae* (2,3%) (MAREKOVIĆ et al., 2021).

As infecções causadas por *Candida* podem ser de origem endógena ou exógena, relacionadas à assistência à saúde. Neste âmbito, é fundamental a localização da fonte das infecções para monitorar o tratamento clínico, reduzindo o tempo de internação e os custos hospitalares (PEMÁN; QUINDÓS, 2016).

A candidemia geralmente é diagnosticada através de hemoculturas, entretanto, a positividade em hemoculturas pode ser baixa e até 50% dos pacientes com infecção invasiva apresentam exame microbiológico negativo. O diagnóstico de candidemia constitui um desafio para saúde pública devido à ausência de sintomas clínicos específicos e à demora na obtenção de resultados pelos métodos diagnósticos tradicionais. Esse quadro facilita a disseminação do fungo por múltiplos órgãos, resultando em piora clínica do paciente, aumento de tempo de

internação e mortalidade em até 20% a 40%, além de um ônus financeiro significativo para os sistemas de saúde (PAPPAS et al., 2018).

1.7 Histoplasmose

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico e intracelular facultativo. O fungo *H. capsulatum* é encontrado em diversas regiões do mundo, principalmente nas regiões de climas tropical, subtropical ou temperado, com temperatura média anual entre 20-30°C, índice pluviométrico de 800 a 1.200 mm e umidade relativa do ar de 60% a 90%.

A forma filamentosa é encontrada em solos ricos em materiais orgânicos, principalmente em solos contaminados com excretas de pássaros ou morcegos. Já a forma leveduriforme é observada em temperaturas acima de 35°C quando cultivados em meios especiais, ou em parasitismo nas células do hospedeiro (NEGRONI, 2003, FERREIRA; BORGES, 2009).

São conhecidas três variedades do fungo. *H. capsulatum* var. *capsulatum*, que é o agente etiológico da histoplasmose clássica; *H. capsulatum* var. *duboisii*, que é o agente da histoplasmose africana; e *H. capsulatum* var. *farciminosum* causador da linfangite epizoótica dos equinos (KASUGA et al., 2003).

A infecção ocorre pela inalação de microconídios, que podem ocasionar manifestações clínicas, desde infecção assintomática à doença grave e disseminada, dependendo da quantidade de partículas fúngicas inaladas, estado imunológico do hospedeiro e virulência da cepa infectante (WHEAT; KAUFFMAN, 2003).

No Brasil, a histoplasmose tem se apresentado de forma endêmica em vários estados, inclusive no Ceará, onde estudos epidemiológicos demonstram o aumento anual dos casos, bem como da letalidade (BRASIL, 2017). A maioria dos casos no Ceará são da forma disseminada e acometem, principalmente, pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) (DAHER et al., 2007; FECHINE et al., 2011; DAMASCENO et al., 2012).

O diagnóstico de histoplasmose inclui a pesquisa direta de leveduras por métodos convencionais, histopatologia de tecidos ou fluidos corporais, cultura, detecção de antígeno e anticorpo, e diagnóstico molecular através de reação em cadeia da polimerase (PCR) (KAUFFMAN, 2007). Contudo, esses diversos meios de diagnósticos apresentam limitações somadas às próprias manifestações inespecíficas da histoplasmose. A sensibilidade da cultura está associada à gravidade da doença com resultados positivos em 75% dos pacientes. O teste

sorológico é menos sensível em pacientes imunocomprometidos, e os resultados positivos não têm a capacidade de diferenciar entre infecção ativa e passiva (CHASTAIN et al., 2017). Os testes de antígenos possuem alta sensibilidade e especificidade, mas não estão amplamente disponíveis no Brasil.

1.8 Criptococose

A criptococose é uma infecção fúngica de natureza sistêmica causada por leveduras encapsuladas do gênero *Cryptococcus* (KWON-CHUNG et al., 2002). Atualmente, de acordo com a taxonomia desse fungo existem dois complexos de espécies: o complexo *C. neoformans* composto pelas espécies *C. neoformans* e *C. deneoformans*; e o complexo *C. gattii* composto pelas espécies *C. gattii sensu stricto*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogattii*, *C. tetragattii* e *C. decagattii* (HAGEN et al, 2016).

O complexo *C. neoformans* é distribuído globalmente, e é encontrado geralmente em ambientes como o solo, árvores, detritos de madeira e vegetais, vias fluviais contaminadas com excretas de aves, e acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos. O complexo *C. gattii* é mais prevalente na região tropical ou subtropical (COGLIATI, 2013), e é encontrado em matéria orgânica de ocos de árvore e no solo, acometendo principalmente pessoas imunocompetentes (MAY et al., 2015).

As manifestações clínicas da infecção vão desde assintomática à doença grave e disseminada, dependendo do estado imunológico do hospedeiro. A maioria dos indivíduos imunocompetentes contaminados não desenvolvem sintomas (PIMENTA et al., 2015). Em indivíduos imunocomprometidos, como PVHA, pacientes transplantados, portadores de neoplasias e em uso prolongado de corticosteróides, a doença pode se apresentar principalmente na forma disseminada (PAPPAS, 2013) ou com acometimento do sistema nervoso central (SNC), que sem tratamento rápido e eficaz se torna invariavelmente fatal (MARANHÃO et al., 2020).

De um total de 223.100 casos de criptococose que ocorreram em todo o mundo em PVHA em 2014, a América Latina foi a 3ª região com maior número de casos no mundo com uma incidência estimada de 5.300 casos registrados por ano. O Brasil e a Colômbia foram os países com maior incidência, entre 1.001 e 2.500 casos anuais (FIRACATIVE et al., 2018).

No Ceará, uma das áreas endêmicas para criptococose, um estudo realizado no período de 2005 a 2016 em um centro de referência para doenças infecciosas, identificou 132 pacientes com exames positivos para fungos do complexo *Cryptococcus*. Porém, apenas 72 pacientes

foram avaliados. A ocorrência de criptococose esteve associada predominantemente a pacientes com imunossupressão, visto que somente 5 pacientes (6,9%) eram aparentemente imunocompetentes. Dos pacientes imunossuprimidos que não tinham HIV, um fazia uso prolongado de corticoides para tratamento de hanseníase, e outro apresentava deficiência de linfócitos T CD10. Houve coinfeção por HIV/Aids em 90,3% dos casos (OLIVEIRA, 2018).

Damasceno *et al.* (2022), após realizarem estudo retrospectivo de 113 pacientes com meningite criptocócica (MC) durante o internamento em um hospital de doenças infecciosas, em Fortaleza/Ceará, no período de 2010 a 2018, verificaram que indivíduos do sexo masculino foram os mais acometidos (81,4%), e a média de idade foi de 37 anos (IIQ: 29-44). A coinfeção com HIV ocorreu em 79,6% dos pacientes.

O diagnóstico da criptococose se dá por meio do isolamento do fungo através de exame micológico direto corado por tinta da Índia ou tinta nanquim, histopatologia de tecidos ou fluidos corporais, e cultura, considerada padrão ouro para diagnóstico da doença (BRIZENDINE *et al.*, 2011). Outro teste utilizado para o diagnóstico é o teste de antígeno, um ensaio de fluxo lateral para detecção do antígeno criptocócico (*Lateral Flow Assay - Cryptococcal Antigen - LFA CrAg*), que possui alta sensibilidade para detecção do antígeno do polissacarídeo capsular de *Cryptococcus* spp., e pode ser utilizado com soro, plasma, sangue total ou líquido (VIDAL; BOULWARE, 2015).

1.9 Mucormicose

Mucormicose é uma infecção fúngica causada por fungo da ordem *Mucorales*, o qual compreende vários gêneros e mais de 30 espécies com características morfológicas variadas, sendo os gêneros mais comuns *Rhizopus*, *Mucor* e *Lichtheimia*. (PRABHU; PATEL, 2004).

Os *Mucorales* estão amplamente distribuídos na natureza, geralmente em solo, excretas de herbívoros, em plantas e alimentos e em plantas em decomposição (VAEZI *et al.*, 2021). A infecção por *Mucorales* ocorre pela inalação de esporangiósporos ou penetração direta de organismos na pele ou ingestão de esporos. A apresentação clínica correlaciona-se com as condições predisponentes do hospedeiro. O curso clínico da doença e a evolução costumam ser fulminantes, devido ao crescimento rápido do fungo e a necrose dos tecidos causada por angioinvasão, resultando em trombose (IBRAHIM; KONTOYIANNIS, 2013).

Mucormicose pode se apresentar em diferentes formas clínicas, baseadas de acordo com os sintomas apresentados e o local de infecção, sendo estes: rinocerebral; pulmonar; cutânea;

gastrointestinal; disseminado e algumas formas raras como endocardite, osteomielite, peritonite e infecção renal (REID et al., 2020).

Um estudo prospectivo realizado em quatro grandes centros de atendimento terciário da Índia, no período de 2013 a 2015, observou 388 casos de mucormicose, sendo que a mortalidade geral foi de 46,7%. Diabetes mellitus não controlado (n = 172, 56,8%) e trauma (n = 31, 10,2%) foram as condições subjacentes mais prevalentes (PRAKASH et al. 2018).

Patel et al., (2021) após realizarem um estudo retrospectivo no período de setembro a dezembro de 2020, em 16 centros de saúde na Índia, observou 187 casos de mucormicose associada à covid-19. A prevalência foi de 0,27% entre os pacientes hospitalizados com covid-19. O diabetes mellitus não controlado foi a doença mais comum entre os pacientes. A covid-19 foi a única doença subjacente em 32,6% destes pacientes. A hipoxemia relacionada a covid-19 e o uso inadequado de glicocorticoides de forma independente foram associados à coinfeção. A taxa de letalidade em 12 semanas foi de 45,7%. Entre maio a julho de 2021, a Índia registrou mais de 47.000 casos de mucormicose associados à covid-19 (GARG et al., 2021).

Alguns estudos atribuem o surto de mucormicose no país ao diabetes mellitus tipo 2, já que há alta taxa de prevalência desta comorbidade na Índia, e é um fator de risco bem conhecido para infecção fúngica (DEB et al., 2021; IDF, 2022).

O diagnóstico de mucormicose inclui exame micológico direto, histopatologia de tecidos ou fluidos corporais, cultura e ensaios moleculares. A abordagem clínica ao diagnóstico carece de sensibilidade e especificidade (SKIADA et al., 2018). A abordagem clínica é multimodal e se baseia em algumas premissas como administração precoce de antifúngicos como anfotericina B e posaconazol sendo atualmente os melhores antifúngicos para tratamento da mucormicose, e a excisão cirúrgica em alguns casos, além do controle dos fatores subjacentes (PRAKASH et al., 2018).

2 JUSTIFICATIVA

A incidência de infecções fúngicas nosocomiais têm aumentado nas últimas décadas, em indivíduos com idade avançada, doenças crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias, obesidade mórbida entre outras comorbidades, transplantados e imunocomprometidos. Indivíduos nestas condições são mais susceptíveis a desenvolverem formas graves de covid-19 com necessidade de internação hospitalar prolongada em UTI ou outras unidades, com incremento de medidas terapêuticas como a ventilação mecânica invasiva, nutrição parenteral, cateteres intravasculares, uso de antibiótico, corticosteróides e outras drogas imunomoduladoras; condições estas, que oferecem riscos para o desenvolvimento de IFIs, o que contribui no aumento da morbimortalidade destes pacientes. Além disso, acarreta aumento do tempo de internação que resulta em elevados custos financeiros.

Apesar da variabilidade da epidemiologia das IFIs em função do perfil do paciente e da unidade de saúde estudada, estudos publicados têm demonstrado a tendência de aparecimento de casos das IFIs em pacientes com covid-19, considerando a sua fisiopatologia e o seu manejo terapêutico.

Reconhecendo esta projeção e as repercussões das IFIs, principalmente em pacientes com perfis semelhantes aos dos que evoluem para formas graves de covid-19, torna-se evidente a pertinência de investigar a ocorrência destas micoses nestes pacientes, assim como a identificação dos fatores de risco relacionados a estas patologias, para com isso traçarmos estratégias a fim de reduzir a sua incidência e os danos ocasionados por estas micoses, promovendo melhores condições de sobrevivência dessa população.

Esta pesquisa adquire relevância se levarmos em consideração que será conduzida em hospitais de referências tanto na assistência como no ensino e pesquisa a nível local e nacional, o que subsidiará a compreensão do quadro local das IFIs em ambiente hospitalar como um todo, contribuindo para a criação e revisão de protocolos de monitoramento e controle. Ao mesmo tempo, proporcionará melhoria das atividades dos profissionais, com vistas à diminuição das suas ocorrências, conseqüentemente do impacto gerado pelas morbimortalidades e os custos, refletindo assim numa melhor qualidade assistencial.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a frequência das IFIs durante o internamento de pacientes com diagnóstico de covid-19 em dois hospitais da rede pública em Fortaleza, Ceará, Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características clínico-epidemiológicas, radiológicas e os achados laboratoriais dos pacientes internados com covid-19 e IFI;
- Identificar as infecções fúngicas invasivas ocorridas nos pacientes com covid-19 durante o internamento;
- Descrever o tipo de tratamento utilizado para IFI;
- Identificar os fatores de risco associados ao óbito dos pacientes com coinfeção IFI e covid-19;

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Realizou-se um estudo transversal, baseado em dados secundários, de pacientes com covid-19 que foram diagnosticados com infecção fúngica invasiva durante o internamento no período de março de 2020 a março de 2022 em dois centros do Nordeste do Brasil.

4.2 Locais do estudo

O estudo foi conduzido nos seguintes hospitais:

- Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ, referência para doenças infecciosas e parasitárias no Estado do Ceará. O HSJ foi um dos primeiros hospitais do Ceará a receber pacientes diagnosticados com covid-19. O hospital também é destacado pelo trabalho com ensino e pesquisa, sobretudo na formação de médicos infectologistas de várias instituições de ensino do local, nacional e internacional.
- Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC, considerada atualmente, a maior sala de aula em saúde do Ceará. O HUWC é uma unidade de assistência, ensino e pesquisa e que faz parte do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC). O hospital tem se destacado na prestação de serviços de apoio diagnóstico e terapêutico. Além disso, o hospital tem apresentado, ainda, como diferencial no atendimento aos transplantes de órgãos e tecidos.

4.3 Período do estudo

O estudo inclui o período de 1º de março de 2020 a 31 de março de 2022, como referência para definição da população do estudo.

4.4 População do estudo

Todos os pacientes hospitalizados com covid-19 e que desenvolveram IFI durante o internamento foram selecionados para o estudo.

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade com diagnóstico confirmado de covid-19, através de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) de swab naso/orofaríngeo ou outras amostras respiratórias, e que apresentaram um dos itens abaixo:

- Isolamento de fungo em cultura de sangue, creme leucocitário, aspirado de medula óssea, líquido (LCR) e secreção respiratórias (escarro, secreção traqueal ou lavado broncoalveolar).

Identificação de fungo em exame micológico direto em amostras de creme leucocitário, sangue, LCR ou secreções respiratórias. Para o diagnóstico de criptococose considerou-se ainda o teste de antígeno (LFA - CrAg) positivo em sangue ou LCR.

A classificação de CAPA foi considerada de acordo com as definições do consenso da Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal (ISHAM) (KOEHLER et al., 2021). A classificação de PAVM foi definida de acordo com os critérios da Anvisa (2021).

4.6 Critérios de exclusão

Pacientes que não tiverem os registros médicos localizados ou que não continham informações relativas ao internamento, e pacientes que não preencherem os critérios de IFI, sendo considerado o germe isolado apenas colonização ou contaminação da amostra.

4.7 Coleta de dados

1ª Etapa: realizou-se a identificação dos pacientes através da busca ativa dos casos de infecções fúngicas invasivas, registrados no Laboratório de Microbiologia do HSJ e do Centro Especializado em Micologia Médica CEMM/UFC.

2ª Etapa: Cada paciente identificado com IFI foi analisado quanto ao internamento por covid-19 nos prontuários, conforme registro do Serviço de Arquivo Médico (SAME). Para coleta de dados em ambas as instituições foi utilizado um instrumento de coleta semiestruturado contendo variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais (Apêndice A).

4.8 Descrição de variáveis

- **Dados demográficos:** sexo, data do nascimento, procedência, residência.

- **Dados clínicos:** data do início dos sintomas, data da piora dos sintomas, data da internação hospitalar, data da alta hospitalar.
- **Comorbidades associadas:** diabetes, hipertensão arterial (HAS), obesidade, doenças cardiovasculares, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), transplantado, uso de corticoterapia prolongada, infecção pelo HIV, uso de imunossupressor, doença renal crônica, neoplasia, tuberculose pulmonar, outros.
- **Exame físico da Admissão:** frequência respiratória, saturação de oxigênio, frequência cardíaca, temperatura, escala de coma de Glasgow, pressão arterial média.
- **Sinais e sintomas:** febre, coriza nasal, perda do olfato, perda do paladar, tosse, hemoptise, dispneia, taquipneia, dor torácica, dor abdominal, náuseas, vômito, diarreia, calafrios, cefaleia, fraqueza, mialgia, anorexia.
- **Exames laboratoriais na admissão e no dia do diagnóstico da IFI:** hemoglobina, hematócrito, leucócitos, linfócitos, plaquetas, lactato desidrogenase (LDH), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), creatinina, ureia, Proteína C Reativa, potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PO₂), pressão parcial do gás carbônico (PCO₂), bicarbonato (HCO₃).
- **Achados de imagem do tórax dos pulmões na admissão:** foram descritos de acordo com os laudos disponíveis nos prontuários. Foram considerados infiltrados intersticiais, retículo-nodulares, consolidações, cavitações, derrames pleurais, opacidades em vidro fosco, padrão de árvore em brotamento.
- **Admissão na UTI:** tempo de permanência.
- **Tratamentos realizados:** corticoides, antimicrobianos, antifúngicos.
- **Procedimentos invasivos:** cateter venoso central (CVC), cateter de hemodiálise (HD), sonda nasoenteral (SNE), sondagem vesical de demora (SVD), ventilação mecânica invasiva (VMI).
- **IFI:** data do diagnóstico, tipo de IFI, método laboratorial que confirmou o diagnóstico, achados de imagem de tórax no dia do diagnóstico de IFI.
- **Gravidade da covid-19:** assintomático, leve, moderado, grave. A gravidade foi considerada de acordo com a classificação adota em nosso país (BRASIL, 2021).
- **Desfecho hospitalar**

4.9 Análise estatística

Os dados clínico-epidemiológicos e laboratoriais foram consolidados em um banco de dados utilizando o programa *Epi-Info 3.5.1*. As análises descritivas utilizando medidas de frequências, medidas de tendência central e de dispersão, foram realizadas pelo programa *Data Analysis and Statistical Software (STATA 13.0)*.

Para se encontrar associações estatísticas entre os dados clínico-epidemiológicos e laboratoriais com os desfechos foram realizadas análises bivariadas, utilizando-se teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher. Foi realizada análise de Poisson com variâncias robustas. As variáveis com p -valor $< 0,1$ na análise bivariada, foram selecionadas para o modelo de Poisson. Foi considerado significativo o p -valor $< 0,05$.

4.10 Aspectos éticos

O estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSJ sob parecer nº 5.207.149 e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC sob parecer nº 5.625.523, conforme os requisitos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta a pesquisa em seres humanos. Ressalta-se que todos os dados coletados para pesquisa ficarão arquivados confidencialmente e serão mantidos em absoluto sigilo, mantendo o autor como fiel depositário das informações adquiridas.

5 RESULTADOS

No período do estudo foram identificados 40 casos de infecções fúngicas invasivas (IFIs), sendo 26 casos de infecções fúngicas relacionados à assistência à saúde (IRAS), e 14 casos de micoses endêmicas. Das IRAS, 20 foram de candidemia, e seis casos de infecção respiratória causada por fungo filamentosos. Dentre as micoses endêmicas, 12 casos foram de histoplasmose disseminada (HD), um de coccidioidomicose e um de neurocriptococose. No HUWC foram identificados apenas 13 casos de candidemia. As demais IFIs (n=27) foram observadas no HSJ.

5.1 Aspectos epidemiológicos

No grupo de pacientes com IRAS, a maioria (69,2%) dos pacientes acometidos eram do sexo masculino. A mediana de idade foi maior de 60 anos. As demais características epidemiológicas podem ser observadas na tabela 1.

As espécies de *Candida* isoladas foram *C. albicans* (n=6), *C. glabrata* (n=5), *C. parapsilosis* (n=3), *C. tropicalis* (n=3), *C. dubliniensis* (n=1), *C. guilliermondii* (n=1), *Candida* spp. (n=1). Em relação aos casos de CAPA, três casos ocorreram por *Aspergillus flavus* e um por *Aspergillus terreus*. Todos os casos de CAPA foram classificados como prováveis, pois, o diagnóstico foi baseado no isolamento do fungo em amostras respiratórias não estéreis. Os demais fungos filamentosos isolados foram *Fusarium solani* e *Saprochaete capitata*.

Em relação às micoses endêmicas, os casos de HD foram observados em pacientes do sexo masculino e adultos jovens. Todos os indivíduos acometidos eram PVHA, e foram diagnosticados através do isolamento de *H. capsulatum* em amostras de creme leucocitário (Tabela 1). Dois pacientes (16,6%) apresentavam ainda coinfeção com tuberculose pulmonar.

O caso de PAVM causada por *F. solani* foi identificado em indivíduo do sexo feminino, com 84 anos. A paciente foi internada com covid-19 grave, após oito dias de sintomas. A evolução para a IFI ocorreu após oito dias de internamento. Apesar do tratamento, a paciente foi a óbito após 15 dias de internação hospitalar. Já o caso de PAVM por *S. capitata* ocorreu em indivíduo do sexo masculino, com idade de 74 anos procedente da região metropolitana de Fortaleza. O paciente também apresentava covid-19 grave e foi internado apresentando 11 dias de sintomas. O fungo foi isolado após 39 dias de ventilação mecânica. O paciente foi a óbito no 46º dia de internamento hospitalar.

Tabela 1 - Características epidemiológicas de pacientes com IFIs e covid-19, no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

	CAPA (n=4)	Candidemia (n=20)	HD (n=12)
Características epidemiológicas	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo			
Feminino	1 (25)	7 (35)	---
Masculino	3 (75)	13 (65)	12 (100)
Idade (mediana; IIQ - anos)			
	68,5 (60-79,5)	69 (56,5-72,5)	33,5 (25,5-45)
Precedência			
Região metropolitana de Fortaleza	4 (100)	16 (80)	10 (83,3)
Fora de região metropolitana	---	4 (20)	2 (16,6)
Comorbidades			
Sim	3 (75)	19 (95)	12 (100)
Não	1 (25)	1 (5)	---
Principais comorbidades			
Diabetes mellitus	1 (25)	12 (60)	---
Hipertensão arterial	3 (75)	12 (60)	---
Doenças cardiovasculares	2 (50)	3 (15)	---
Infecção pelo HIV	---	---	12 (100)
Doença renal crônica	1 (25)	4 (20)	---
Tempo			
Tempo de sintomas na admissão (mediana; IIQ - dias)	9,5 (8-11,5)	7,5 (6-12)	10,5 (4-22,5)
Tempo para o diagnóstico da micose (mediana; IIQ - dias)	8 (3-11,5)	14 (10-19,5)	2 (1,5-10)
Tempo de internação hospitalar (mediana; IIQ - dias)	33 (18-50,5)	30,5 (19,5-52)	18,5 (12,5-26)
Gravidade de covid-19			
Assintomático	---	---	1 (8,3)
Leve	---	4 (20)	5 (41,6)
Moderado	2 (50)	3 (15)	5 (41,6)
Grave	2 (50)	13 (65)	1 (8,3)
Internamento em UTI			
Sim	4 (100)	9 (45)	2 (16,6)
Não	---	11 (55)	10 (83,4)
Desfecho hospitalar			
Alta	2 (50)	8 (40)	7 (58,3)
Óbito	2 (50)	12 (60)	5 (41,6)

CAPA: aspergilose pulmonar invasiva associada à covid-19; HD: histoplasmose disseminada; IIQ: Intervalo Interquartil; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

O caso de coccidioidomicose pulmonar crônica foi identificado em indivíduo do sexo masculino, com 27 anos de idade. O paciente era procedente de Fortaleza e foi internado por apresentar pneumonia grave por *Coccidioides posadasii*, após 15 dias de sintomas. O diagnóstico da micose foi realizado através da visualização direta de esférulas em amostra de escarro no mesmo dia do internamento. Quanto à covid-19, o paciente apresentou infecção assintomática. O paciente recebeu alta, após oito dias da admissão hospitalar.

Em relação ao caso de neurocriptococose, o paciente acometido foi um indivíduo do sexo feminino, com 33 anos de idade. A paciente tinha infecção pelo HIV, e apresentava sinais e sintomas de meningoencefalite por *Cryptococcus neoformans* há cerca de seis dias. O tempo de diagnóstico da micose foi de um dia, e a mesma apresentava covid-19 leve. Após 34 dias da admissão, a paciente teve alta hospitalar.

5.2 Características clínicas à admissão hospitalar

Os principais sinais e sintomas à admissão dos pacientes com candidemia, CAPA e HD estão descritos na tabela 2, e os parâmetros clínicos na tabela 3.

Tabela 2 - Sinais e sintomas de pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

	CAPA (n=4)	Candidemia (n=20)	HD (n=12)
Sinais e sintomas	n (%)	n (%)	n (%)
Febre	3 (75)	15 (75)	11 (91,6)
Tosse	3 (75)	15 (75)	6 (50,0)
Dispneia	2 (50)	13 (65)	3 (25,0)
Dor abdominal	---	6 (30)	2 (16,6)
Fraqueza	---	2 (10)	8 (66,6)
Taquipneia	---	4 (20)	2 (16,6)
Dor torácica	---	2 (10)	1 (8,3)
Diarreia	2 (50)	1 (5)	3 (25)
Mialgia	1 (25)	3 (15)	2 (16,6)
Anorexia	1 (25)	1 (5)	2 (16,6)
Cefaleia	1 (25)	2 (10)	2 (16,6)

CAPA: aspergilose pulmonar invasiva associada à covid-19; HD: histoplasmoze disseminada.

Tabela 3 - Parâmetros clínicos de pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

Tipo de IFIs	CAPA (n=4)	Candidemia (n=20)	HD (n=12)
Parâmetros clínicos	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)
FR (irpm)	28 (22-31)	21,5 (20-27)	21 (20-22)
SpO ₂	93,5 (92,5-94)	95 (94-98)	97 (95,5-98)
Temperatura (°C)	36,5 (35,5-36,6)	36,5 (35,5-37,6)	37,4 (36,5-38,2)
FC (bpm)	89 (77-101)	86,5 (82-95)	93 (88-98)
Glasgow	15 (14,5-15)	15 (13-15)	14,5 (13-15)
PAM (mmHg)	96 (88-102,6)	83,6 (73,6-93,3)	86,6 (84,3-95,8)

CAPA= aspergilose pulmonar invasiva associada à covid-19; HD= histoplasmose disseminada; IIQ=intervalo interquartil; FR=Frequência respiratória; SpO₂=Saturação periférica de oxigênio; PAM=Pressão arterial média.

5.3 Parâmetros laboratoriais e imagens de tórax na admissão

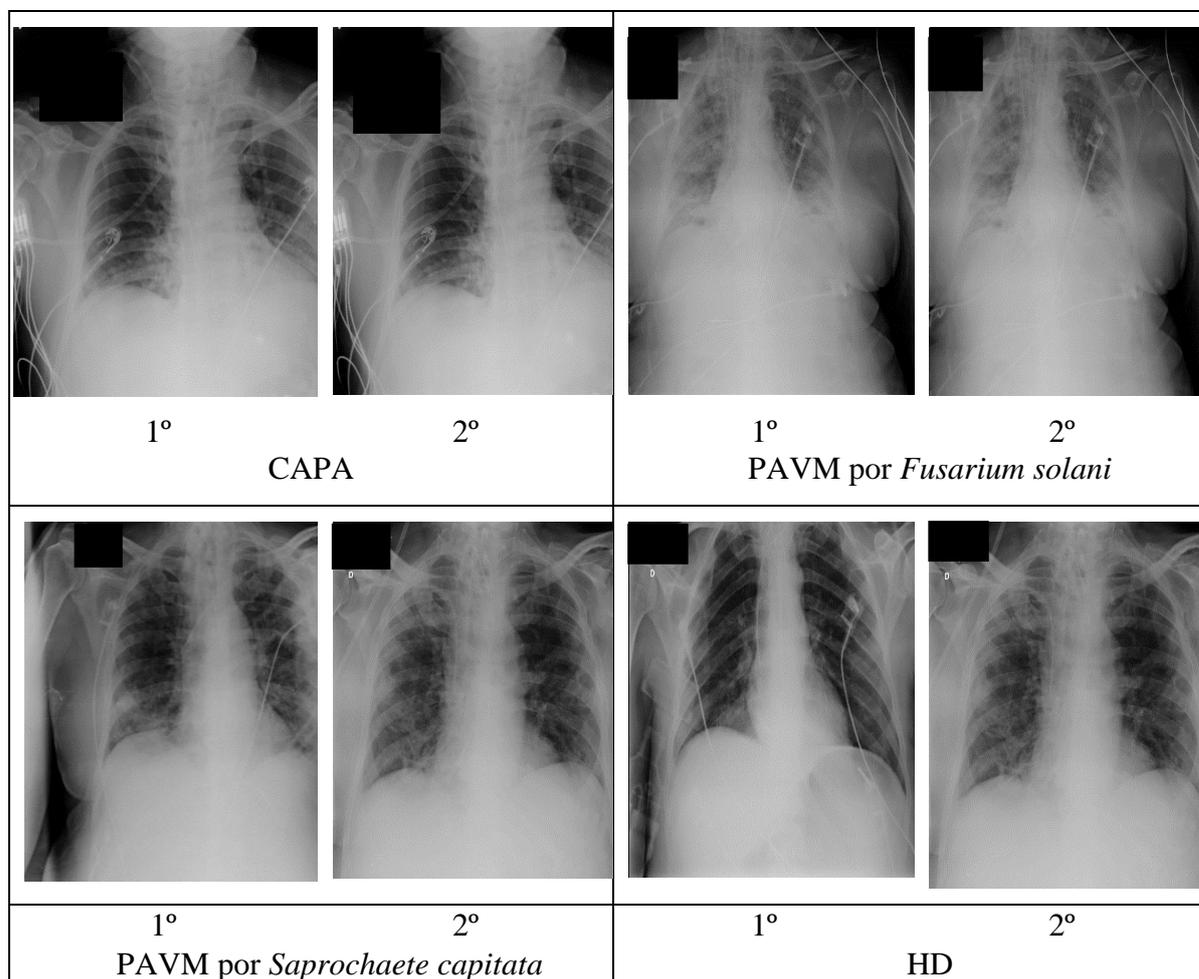
Indivíduos que desenvolveram IRAS evoluíram com diminuição dos níveis de hemoglobina e aumento de leucócitos no momento do diagnóstico da micose, além de piora dos níveis de creatinina. Já os pacientes com HD mantiveram a pancitopenia e alterações de transaminases. Quanto aos parâmetros da gasometria, observa-se quadro de hipoxemia nas IFIs (pO₂ < 80 mmHg) descritas na tabela 4, no momento da admissão. Em relação às alterações encontradas nas imagens de tórax observa-se predominância do padrão em vidro fosco na admissão hospitalar (Figura 1).

Tabela 4 - Parâmetros laboratoriais e de imagens de pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

Principais IFIs	Admissão			Momento do diagnóstico da IFI		
	CAPA (n=4)	Candidemia (n=20)	HD (n=12)	CAPA (n=4)	Candidemia (n=20)	HD (n=12)
Parâmetros laboratoriais e de imagens	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)
Hemoglobina (g/dL)	13,1 (12,6-14,4)	11,2 (9,1-12,95)	10,5 (8,75-11,1)	11,7 (7,4-12,5)	10,05 (8-12,4)	9,3 (7,8-9,8)
Leucócitos x 10 ³ (cél/mm ³)	5,8 (3,6-20,3)	9,4 (6,5-11,5)	3,8 (2,1-6,8)	18,4 (13,4-21,6)	9,3 (5,1-33,9)	3,5 (1,9-5,4)
Neutrófilos x 10 ³ (cél/mm ³)	4,7 (2,0-18,8)	8,2 (6,1-11,6)	3,0 (1,4-5,9)	15,4 (12,1-18,0)	13,8 (6,2-32,6)	2,3 (1,4-4,2)
Linfócitos (cél/mm ³)	804 (613-812)	918 (190-1320)	423,5 (366,5-469,5)	1383 (268-1840)	1262,5 (738-2386)	486 (210-889)
Plaquetas x 10 ³ (cél/mm ³)	266 (65-322)	194,1 (259,2-153,8)	150,8 (51,5-260)	267 (230-327)	227 (99,5-367,5)	85 (47-98)
TGO (mg/dL)	44 (37-130)	47 (43-58)	125 (62-252)	118 (22-421)	35 (24-118)	92,5 (49-105)
TGP (mg/dL)	70 (24-101)	33 (24-51)	50 (44-73)	64 (49-286)	22,5 (19-139,5)	32 (24,5-51)
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,2-0,9)	1,1 (0,9-2,1)	1,1 (0,7-1,3)	2,9 (1,0-6,0)	2,6 (0,8-4,7)	0,8 (0,6-0,9)
Ureia (mg/dL)	37 (4,9-44)	43 (39-69)	44,5 (29-80,5)	155 (59-195)	77 (30-195)	39 (29,5-64)
Proteína C reativa	159,5 (143,8-175,2)	108,4 (21,3-157,6)	124 (57-139,6)	155,7 (114,8-272)	51,7 (13,3-63)	89,5 (14,9-103,6)
pH	7,4 (7,3-7,4)	7,4 (7,3-7,4)	7,3 (7,3-7,4)	7,3 (7,2-7,4)	7,4 (7,3-7,4)	7,45 (7,4-7,5)
pO ₂	60,7 (66,4-85)	74,2 (63,7-91,5)	64,8 (57,6-94,5)	110,7 (92,7-128,7)	66,05 (63,1-78,8)	91,5 (75,9-107,1)
pCO ₂	35,3 (28,8-39,9)	33,5 (30,1-37,2)	32,3 (22,2-35,8)	44,5 (43,1-45,9)	34,7 (34,1-41,3)	27,45 (22,9-32)
HCO ₃	22,3 (20-24)	22,7 (18,3-24,1)	17,4 (16,5-18,5)	25 (22-28)	23,5 (21-25,2)	20,95 (18,7-23,2)
Achados de imagem do tórax dos pulmões						
Opacidades em vidro fosco	3 (75)	12 (60)	6 (50)	1 (25)	3 (15)	2 (16,66)
Outros achados	---	8 (40)	6 (50)	1 (25)	5 (25)	3 (25)

CAPA: aspergilose pulmonar invasiva associada à covid-19; HD: histoplasmose disseminada; IIQ: intervalo interquartil; TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica; pH: Potencial Hidrogeniônico; pO₂: Pressão Parcial de Oxigênio; pCO₂: Pressão Parcial do Gás Carbônico; HCO₃: Bicarbonato

Figura 1 - Achados de imagem do tórax dos pacientes com IFIs e covid-19 na admissão (1º) e no momento do diagnóstico da IFI (2º), no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.



5.4 Medicamentos utilizados

O uso de corticosteróides e antimicrobianos de amplo espectro, como carbapenêmicos, glicopeptídeos e polimixina B foi utilizado na maioria dos pacientes que desenvolveram IRAS, enquanto nos pacientes com HD o uso destes medicamentos foi realizado em menos de 40% dos pacientes. No caso de PAVM, os pacientes fizeram uso de dexametasona, ceftriaxona e meropenem. Em relação ao tratamento específico da micose, observamos que na candidemia foi frequente o uso de fluconazol e anidulafungina. Voriconazol foi utilizado em somente dois pacientes com CAPA, e anfotericina B em 50% dos pacientes com HD (Tabela 5).

Tabela 5 - Medicamentos utilizados por pacientes com IFIs e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

	CAPA (n=4)	Candidemia (n=20)	HD (n=12)
Medicamentos*	n (%)	n (%)	n (%)
Corticosteróides			
Dexametasona	4 (100)	14 (70)	3 (25)
Metilprednisolona	2 (50)	2 (10)	1 (8,3)
Hidrocortisona	1 (25)	8 (40)	1 (8,3)
Antimicrobianos			
Ceftriaxona	2 (50)	8 (40)	2 (16,6)
Azitromicina	3 (75)	5 (25)	3 (25)
Piperacilina/tazobactam ou Carbapenêmicos**	3 (75)	20 (100)	1 (8,3)
Vancomicina ou Teicoplanina	2 (50)	12 (60)	2 (16,6)
Polimixina B e Amicacina	4 (100)	12 (60)	---
Antifúngicos			
Anfotericina B	1 (25)	3 (15)	6 (50)
Fluconazol	---	6 (30)	---
Voriconazol	2 (50)	1 (5)	---
Itraconazol	---	---	4 (33,3)
Anidulafungina	1 (25)	10 (50)	---

CAPA: aspergilose pulmonar invasiva associada à covid-19; HD: histoplasmose disseminada.

*Alguns pacientes fizeram uso de mais de um medicamento do mesmo tipo.

**Carbapenêmicos = Meropenem ou Imipenem.

5.5 Desfecho clínico

A mortalidade geral neste estudo foi de 52,5% (21/40). Entre os pacientes com IRAS, o óbito ocorreu em 61,5% (16/26), sendo 60% (12/20) entre os casos de candidemia, 50% (2/4) entre os casos de CAPA e em ambos os casos de PAVM. Em relação às micoses endêmicas o óbito ocorreu em 35,7% (5/14), sendo 41,6% (5/12) entre os casos de HD.

Na tabela 7 observamos os parâmetros clínicos e epidemiológicos associados à mortalidade em pacientes com IRAS e covid-19. Dispneia e covid-19 grave foram os fatores associados significativamente ($p = 0,046$) ao óbito em pacientes com IRAS e covid-19.

Tabela 6 - Parâmetros clínicos e epidemiológicos associadas ao óbito em pacientes IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

Parâmetros	Óbito		<i>p</i> -valor*
	Não (n = 10) n (%)	Sim (n =16) n (%)	
Sexo masculino	7 (41,2)	10 (58,8)	1,000
Idade ≥ 60 anos	7 (38,9)	11 (61,1)	1,000
Diabetes mellitus	4 (28,6)	10 (71,4)	0,422
HAS	5 (29,4)	12 (70,6)	0,234
Obesidade	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
DCV	3 (60)	2 (40)	0,340
FR ≥ 28 irpm	2 (25)	6 (75)	0,420
SpO ₂ ≤ 92%	0 (0)	5 (100)	0,121
Febre	7 (35)	13 (65)	0,644
Tosse	7 (35)	13 (65)	0,644
Dispneia	4 (23,5)	13 (76,5)	0,046
Covid-19 grave	4 (23,5)	13 (76,5)	0,046

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DCV: Doenças Cardiovasculares; FR: Frequência respiratória; SpO₂: Saturação periférica de Oxigênio;

*Teste Exato de Fisher – $p < 0,05$

Na tabela 7, observou-se que nenhum dos parâmetros laboratoriais estavam relacionados a óbito em pacientes com IRAS e covid-19.

Tabela 7 - Parâmetros laboratoriais e de imagens associados ao óbito em pacientes com IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

Parâmetros laboratoriais	Óbito		<i>p</i> -valor*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Hemoglobina ≤ 10 g/dL	3 (37,5)	5 (62,5)	1,000
Linfócitos ≤ 800 céls/mm ³	2 (28,6)	5 (71,4)	1,000
TGO ≥ 60 mg/dL	---	4 (100)	0,251
TGP ≥ 60 mg/dL	2 (40)	3 (60)	0,580
Creatinina ≥ 1,5 mg/dL	4 (44,4)	5 (55,6)	1,000
Proteína C reativa ≥ 100 mg/dL	2 (20)	8 (80)	0,520
pH ≤ 7,3	2 (22,2)	7 (77,8)	0,642
pO ₂ ≤ 60 mmHg	2 (66,7)	1 (33,3)	0,202
Vidro fosco	5 (29,4)	12 (70,6)	0,574

TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica; pH: Potencial Hidrognônico; pO₂: Pressão Parcial de Oxigênio;

*Teste Exato de Fisher - $p < 0,05$

Na tabela abaixo, verifica-se que apenas o uso de cateter de hemodiálise esteve associado à mortalidade em pacientes com IRAS e covid-19.

Tabela 8 - Medicamentos e dispositivos invasivos associados ao óbito em pacientes com IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

	Óbito		<i>p</i> -valor*
	Não	Sim	
Medicamentos e dispositivos invasivos	n (%)	n (%)	
Corticosteróides	8 (36,4)	14 (63, 6)	0,625
ATB de amplo espectro	10 (41,7)	14 (58, 3)	0,508
CVC	10 (40)	15 (60)	1,000
CHD	4 (23,5)	13 (76,5)	0,046
SVD	4 (25)	12 (75)	0,109

ATB: antibiótico; CVC: Cateter Venoso Central; CHD: Cateter de Hemodiálise; SVD: Sonda Vesical de Demora.

*Teste Exato de Fisher - $p < 0,05$

5.6 Fatores de risco independentes associados ao óbito

Quando se avaliou os fatores de risco independentes associados à mortalidade em pacientes com IRAS e covid-19, nenhuma das variáveis permaneceu como fator de risco independente para óbito, no modelo de regressão logística.

Tabela 9 - Fatores de risco independentes associados ao óbito em pacientes com IRAS e covid-19 no período de março de 2020 a março de 2022, em dois hospitais da rede pública de Fortaleza, Ceará, Brasil.

Fatores relacionados à mortalidade	<i>p</i>-valor
Covid-19 grave	0,525
Dispneia	0,525
CHD	0,254

CHD: Cateter de Hemodiálise.

6 DISCUSSÃO

Esta pesquisa mostrou que a frequência das IFIs em pacientes com covid-19 é relativamente baixa, entretanto, esse achado não se exime de realçar a pertinência de análises clínicas e laboratoriais de rastreamento de casos das micoses invasivas em pacientes internados com diagnóstico de covid-19.

É importante ressaltar que a incidência de IFIs varia consideravelmente entre países e unidades de tratamento, e provavelmente é subdiagnosticada devido a não suspeita de casos e da falta de acesso a exames diagnósticos (WORKU, 2022). As IFIs são frequentemente relacionadas à assistência à saúde, especialmente em pacientes com perfil similar aos internados com quadros graves de covid-19 (MUSUUZA et al., 2021). Além disto, esse risco se eleva quando se trata de regiões em que algumas micoses sistêmicas são endêmicas, como é o caso da região Nordeste do Brasil, que nos últimos anos se observou um elevado crescimento de casos dessas infecções (GUEDES, 2018; OLIVEIRA, 2018).

Estudos realizados no Brasil sobre coinfeção fúngica em pacientes com covid-19, identificou 179 pacientes de 2020 a 2022. Destes, 160 (89,9%) tinham candidemia, 8 (4,4%) CAPA, 3 (1,68) histoplasmose, 2 (1,12%) mucormicose, 2 (1,12%) tricosporonose, 1 (0,56%) criptococose, 1 (0,56%) fungemia por *Saccharomyces cerevisiae* e 1 (0,56%) por *Scopulariopsis* (SANTOS, 2022). Messina, Giusiano e Santiso (2022) observaram 78 casos de coinfeção micose endêmica e covid-19. Coccidioidomicose foi a micose prevalente seguida da histoplasmose, diferente dos achados desta pesquisa.

Erjefält et al., (2022) relataram oito casos de candidemia associada a covid-19. A maioria (66,7%) eram do sexo masculino, idosos (média de 65 anos), e apresentavam covid-19 grave. Hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes mellitus foram as principais comorbidades encontradas, achado similar às características dos pacientes do nosso estudo e dos casos de CAPA relatados em outros estudos (SILVA et al., 2021; NASIR et al., 2022; VAN GROOTVELD et al., 2023).

Vale salientar que o nosso estudo evidenciou casos de pneumonias fúngicas raras associadas à ventilação mecânica (PAVM) por *F. solani* e *S. capitata* em pacientes com covid-19. Entretanto, há descrição de um caso de coinfeção por *F. proliferatum* e um caso por *F. oxysporum* em paciente com características epidemiológicas semelhantes ao do nosso estudo (POIGNON et al., 2020; ZAPATA, 2023). Russo et al. (2023) relataram casos de coinfeção por *S. capitata* em pacientes acometidos por covid-19, na faixa etária entre 65-80 anos.

Em relação às características dos pacientes com micoses endêmicas, eles eram adultos jovens, a maioria tinha infecção pelo HIV e covid-19 de leve a moderada. Os achados em relação aos aspectos epidemiológicos são semelhantes ao estudo de Gomes et al. (2019) conduzida com pessoas vivendo com HIV/Aids no Ceará, entre março a junho de 2018, cuja amostra foi composta por 53,8% de homens, na faixa etária entre 40 a 49 anos (52,3%). Na revisão de Danwang et al., (2022) observou-se que pacientes com HIV têm um risco aumentado de internação hospitalar por covid-19. No entanto, o HIV não foi associado à gravidade da doença. Diversos estudos evidenciaram ocorrência de histoplasmose disseminada em pacientes com covid-19 tanto em imunossuprimidos como imunocompetentes (BERTOLINI et al., 2020; Basso et al. 2021; MACEDO et al., 2021). De igual modo, Heller et al. (2020) relataram um caso de coinfeção de criptococose com covid-19 em paciente com HIV nos Estados Unidos da América. Diferente do paciente desta pesquisa, Shah et al. (2020) relataram um caso de coccidioidomicose em paciente com diabetes mellitus descompensada. De acordo com Heaney et al. (2021), a infecção pelo *SARS-CoV-2* pode proporcionar o desenvolvimento da coccidioidomicose, bem como reativar a doença em um paciente com micose quiescente.

Segundo Messina et al (2022), o internamento prolongado e necessidade de terapia intensiva facilita a ocorrência das micoses relacionadas à assistência à saúde, ao passo que as micoses endêmicas parecem estar mais relacionadas à infecção pelo HIV e não à covid-19. Pacientes com alto componente inflamatório basal com pneumonia grave por *SARS-CoV-2* estão mais associadas a infecções fúngicas invasivas do que pacientes HIV positivos com baixos níveis de linfócitos TCD4+, resultados que corroboram aos achados do presente estudo.

A maioria dos pacientes deste estudo apresentaram quadro respiratório e hipoxemia, independentemente do tipo de IFIs. Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) estes são os sinais e sintomas mais comuns em pacientes com covid-19, e são similares às IFIs no contexto da terapia intensiva, o que dificulta ainda mais o diagnóstico e o tratamento precoce das micoses (SILVA *et al.*, 2021; TOSCANINI *et al.*, 2022).

Entre os casos de micoses endêmicas observou-se valores de temperatura corporal > 37 °C na admissão hospitalar, concordando com achados de estudos que relataram presença de febre alta em pacientes com covid-19 e que tiveram com micoses endêmicas (MESSINA; GIUSIANO; SANTISO, 2022; PIEDADE; RIBEIRO FILHO; MAMPRIN, 2023).

Em relação aos parâmetros laboratoriais, conforme Ciotti et al., (2020) pacientes com covid-19 grave, geralmente apresentam linfopenia e aumento nas provas de atividade inflamatória. No estudo de Segrelles-Calvo et al., (2021) os pacientes diagnosticados com candidemia apresentavam linfopenia, leucocitose e marcadores pró-inflamatórios em níveis

elevados principalmente d-dímero. Achado similar ao encontrado por Pintado et al. (2021), em seu estudo com diagnósticos de CAPA. Ortiz-Martínez *et al.* (2022) relataram um caso de paciente com histoplasmose disseminada e covid-19, que apresentou pancitopenia e biomarcadores elevados relacionados à inflamação (LDH, ferritina, proteína C reativa), e leve elevação de transaminases.

Opacidades em vidro fosco foi o principal achado de imagem de tórax apresentado pela maioria dos pacientes incluídos nesta pesquisa, embora os pacientes com micoses relacionadas à assistência à saúde tenham apresentado maior grau de comprometimento pulmonar (50%-75%). Esta alteração é um dos principais achados de imagem do tórax dos pulmões de pacientes acometidos por covid-19, junto com pavimentação em mosaico (MATOS et al., 2021; Wo et al, 2021; SILVA et al., 2022). Na maioria dos casos relatados de IFIs associados a covid-19, os achados radiográficos geralmente descrevem uma mistura de achados atribuíveis ao vírus, como opacidade em vidro fosco e pavimentação em mosaico, e alguns achados radiográficos relacionados às IFIs como infiltrado nodular, consolidações, nódulos, e infiltrado de árvore em brotamento (MARR et al, 2021).

Notavelmente, a maioria dos participantes deste estudo necessitaram de suporte ventilatório e de uso de dispositivos invasivos dada a gravidade de covid-19 apresentada. Meawed et al., (2021) avaliaram 197 pacientes internados em UTI com covid-19 grave submetidos à ventilação mecânica invasiva, e observaram que a candidemia foi a micose mais observada (75,4%), seguida por CAPA (16,4%) e mucormicose (8,2%).

Em relação ao tratamento, dexametasona e antimicrobianos de amplo espectro foram utilizados pela maioria dos pacientes incluídos nesta pesquisa. Estudos apontam os benefícios do uso de corticosteróides em pacientes com covid-19, com necessidade de suporte ventilatório (MATTOS-SILVA et al., 2020; BRAZ et.al 2021; MELO; PAIVA; CARVALHO, 2021). Em contraste, Garcia-Vidal et al. (2021) observaram que o uso de corticosteróides em pacientes hospitalizados com covid-19 representa um risco significativo no desenvolvimento de infecções secundárias devido aos seus efeitos imunossupressores e ao risco associado de hiperglicemia.

Segrelles-Calvo et al. (2020) em uma revisão observou que pacientes hospitalizados com covid-19 que receberam terapia com corticosteróides tiveram 3,33 vezes mais chances de desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas em comparação com pacientes que não receberam corticoides. White et al. (2021) em uma avaliação de pacientes com covid-19 internados em UTI, observou uma forte associação entre o uso de corticocoides sistêmicos em altas doses e CAPA.

De igual modo, os benefícios da utilização de antibióticos de amplo espectro em pacientes com covid-19 também têm suscitado debates entre especialistas. Conforme (SALEHI et al., 2020) apesar de serem úteis no controle de bactérias, também podem ocasionar e favorecer a ocorrência de infecções por espécies de *Candida*. Dellière et al. (2021) observou associação significativa entre o uso de azitromicina por três ou mais dias ao diagnóstico de CAPA em pacientes internados em UTI.

Em relação ao tratamento específico da micose, os pacientes deste estudo foram tratados com antifúngicos de primeira linha de acordo com o tipo de micose, semelhante a vários outros autores (NUCCI et al., 2020; SILVA et al., 2021; MACEDO et al., 2021; MARR et al., 2021).

A mortalidade geral neste estudo foi de 52,5%, maior que a observada nos estudos de Martins et al. (2021) e Messina et al. (2021). A mortalidade entre os casos de candidemia foi de 60% e entre os casos de CAPA foi de 50%, corroborando os achados de Casalini et al. (2021), em que a mortalidade foi de 56,1% nos casos de candidemia, e de 45,5% nos casos de CAPA. Em relação aos casos de micoses endêmicas, o óbito ocorreu em cinco pacientes com histoplasmoze, diferente da literatura em que a maioria dos casos relatados tiveram alta (BERTOLINI et al., 2020; TAYLOR et al., 2021). Em outros dois estudos onde foram relatados casos de coccidioidomicose associados a covid-19 ambos os pacientes foram a óbito, diferente do caso relatado neste estudo (MORADI; RIVERO-MORAGREGA, 2021; SÁNCHEZ; AMBRIZ, 2022). Dentre os fatores associados ao óbito, observou-se que a presença de dispneia, covid-19 grave e uso de cateter de hemodiálise foram variáveis que estiveram relacionadas ao óbito em pacientes com IRAS. Entretanto, estes achados não se consolidaram na análise multivariada. Não foi possível realizar análise para os fatores de riscos para as micoses endêmicas, devido ao número limitado de pacientes com HD.

Como limitações deste estudo, podemos citar o fato de se tratar de um estudo baseado em registros de prontuários, em que a obtenção das informações foi dificultada devido a falta de alguns registros. Os dados obtidos não foram padronizados e sistematizados durante o atendimento dos pacientes. Além disso, o número de pacientes envolvidos neste estudo foi pequeno, o que pode ter influenciado no resultado da análise estatística. No cenário da covid-19, provavelmente, as IFIs foram subdiagnosticadas, uma vez que o complexo contexto para o diagnóstico das micoses pode não ter sido lembrado.

Entretanto, os resultados encontrados neste estudo são importantes, por ser um dos primeiros estudos a identificar casos de IFIs em pacientes com covid-19 no Estado de Ceará, o que permite a compreensão da ocorrência das micoses invasivas tanto as relacionadas à

assistência à saúde como as endêmicas, norteadas por melhorias no monitoramento e controle dessas infecções.

7 CONCLUSÃO

As micoses relacionadas à assistência à saúde, principalmente candidemia e CAPA foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino, maiores de 60 anos de idade, com comorbidades e com quadros graves de covid-19, que necessitaram de cuidados intensivos. Vale destacar a presença das micoses endêmicas como histoplasmoze disseminada em paciente com covid-19 e com infecção pelo HIV.

As infecções fúngicas invasivas em pacientes com covid-19 contribuem no aumento da morbimortalidade, o que aponta a necessidade de um alto índice de suspeição e a implementação de vigilância ativa de patógenos fúngicos nesses pacientes para um diagnóstico precoce e consequente tratamento antifúngico adequado.

REFERÊNCIAS

- AFN. Agência Fiocruz de Notícias. **Reportagem da Radis alerta para o avanço dos fungos no Brasil**. 2019. Disponível em: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/45257>. Acesso em: 04 abr. 2022.
- ÁLVAREZ-LERMA, F. Infections related to invasive devices in COVID-19 patients admitted to critical care units. **Enfermería Intensiva**, [S.L.], v. 33, p. 1-7, set. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfi.2022.05.006>.
- ALVES, M. J. *et al.* Cryptococcosis in HIV/AIDS patients in northern Brazil: clinical aspects, molecular types and isolation of agents from environmental samples associated with patients. **Tropical Medicine & International Health**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 387-396, 22 fev. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.13737>.
- ANTINORI, S. *et al.* Tocilizumab for cytokine storm syndrome in covid-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 7, p. 102564-102564, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564>.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos aprovados para tratamento da Covid-19**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 03 abr. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 07/2021: Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS): notificação nacional obrigatória para o ano de 2022**. Brasília, 2021. 96 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-no-07-2021-criterios-diagnosticos-das-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-notificacao-nacional-obrigatoria-para-o-ano-de-2022#:~:text=As%20IRAS%20associadas%20a%20dispositivos,a%20cateter%20vesical%20de%20demora>. Acesso em: 03 abr. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vacinas - Covid-19**. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 03 abr. 2022.
- AQUINO, E. M. L. *et al.* Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de covid-19: potenciais impactos e desafios no brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 2423-2446, jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>.
- ARASTEHFAR, A. *et al.* covid-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 91, 24 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof6020091>.
- ARAUJO, E. M. **PERFIL PROTEICO DE RESISTÊNCIA DE Aspergillus fumigatus A ITRACONAZOL E VORICONAZOL**. 2018. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Biologia de Fungos, Departamento de Micologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018. Disponível em:

<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/31856/1/DISSERTA%20c3%87%20c3%83O%20Eduardo%20Marques%20de%20Ara%20c3%20bajo.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.

BALSAM, E. A. **Infecções fongiques e covid-19**. 2022. 152 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pharmacie, Faculte de Medecine Et de Pharmacie, Universite Mohammed V de Rabat, Rabat, 2022. Disponível em: <http://ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/19534/3/P0432022.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2022.

BARDI, T. *et al.* Nosocomial infections associated to covid-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 3, p. 495-502, 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>.

BARRETO, B. P. P. *et al.* Drogas off label na covid-19: mecanismo de ação e atualizações the use of off label drugs for covid-19. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 10247-10269, 11 maio 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n3-053>.

BARTOLI, A. *et al.* Covid-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. **Internal And Emergency Medicine**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 281-308, 4 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02569-9>.

BASSO, R. P. et al. COVID-19-Associated Histoplasmosis in an AIDS Patient. **Mycopathologia**, [S.L.], v. 186, n. 1, p. 109-112, 6 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-020-00505-1>.

BERTOLINI, M. et al. COVID-19 associated with AIDS-related disseminated histoplasmosis: a case report. **International Journal Of Std & Aids**, [S.L.], v. 31, n. 12, p. 1222-1224, 9 set. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0956462420957518>.

BESSA, M. Impactos da covid-19: a saúde e a ``saúde`` do continente africano. **Boletim de Economia e Política Internacional**, n. 27, p. 78-91, maio/ago. 2020. Instituto de Pesquisa Economica Aplicada - IPEA. <http://dx.doi.org/10.38116/bepi27art5>.

BONGOMIN, F. *et al.* Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 57-86, 18 out. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof3040057>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Coronavírus: sintomas**. Brasília, 2021. Gov.br. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>. Acesso em: 25 jun. 2023.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, 2017.

- BRAZ, P. R. L. *et al.* Terapias medicamentosas empregadas no tratamento da Covid-19 no Brasil: revisão bibliográfica narrativa. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 13, p. 1-8, 10 out. 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21068>.
- BRETAGNE, S. *et al.* COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, Fungemia, and Pneumocystosis in the Intensive Care Unit: a retrospective multicenter observational cohort during the first french pandemic wave. **Microbiology Spectrum**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 1-12, 31 out. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.01138-21>.
- BRIZENDINE, K. *et al.* Pulmonary Cryptococcosis. **Seminars In Respiratory and Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 06, p. 727-734, dez. 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1295720>.
- BROWN, G. D. *et al.* Hidden Killers: human fungal infections. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 165, p. 1-9, 2012. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Hidden-Killers%3a-Human-Fungal-Infections-brown-Denning/922f59d796a9c2703c0fd0185ca12300f5589b>. Acesso em: 29 set. 2021.
- BUSETTO, L. *et al.* Obesity and COVID-19: an italian snapshot. **Obesity**, [S.L.], v. 28, n. 9, p. 1600-1605, 9 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22918>.
- BUSTAMANTE, K. B. R. Covid-19 e coinfeções fúngicas. 2022. 101 f. TCC (Graduação) - Curso de Biotecnologia, Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal de São Paulo, São José dos Campos, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/63364>. Acesso em: 18 jun. 2022.
- CALDERÓN-PARRA, J. *et al.* COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): risk factors and development of a predictive score for critically ill covid :19 patients. **Mycoses**, [S.L.], v. 65, n. 5, p. 541-550, 15 mar. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13434>.
- CALIL, G. G. A negação da pandemia: reflexões sobre a estratégia bolsonarista. **Serv. Soc. Soc**, São Paulo, n. 140, p. 30-47, jan./abr. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ssoc/a/ZPF6DGX5n4xhfJNTypm87qS/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.
- CAPILLA, J. *et al.* Experimental systemic infection with *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and *Cryptococcus gattii* in normal and immunodeficient mice. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 44, n. 7, p. 601-610, jan. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1080/13693780600810040>.
- CASALINI, Giacomo *et al.* Invasive Fungal Infections Complicating COVID-19: a narrative review. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 7, n. 11, p. 921-921, 29 out. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof7110921>.
- CASCELLA, M. *et al.* Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). **STATPEARLS PUBLISHING**, mai. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 17 de jun. 2022.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Types of Fungal Diseases**. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/index.html>. Acesso em: 17 jun. 2022.

CHAKRABARTI, A.; SINGH, R. Mucormycosis in India: unique features. **Mycoses**, [S.L.], v. 57, p. 85-90, 3 set. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12243>.

CHANG, Cameron Casey *et al.* An Acute Pulmonary Coccidioidomycosis Coinfection in a Patient Presenting With Multifocal Pneumonia With COVID-19. **Journal Of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, [S.L.], v. 8, p. 232470962097224, jan. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2324709620972244>.

CHASTAIN, D. B. *et al.* Opportunistic Invasive Mycoses in AIDS: cryptococcosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, and talaromycosis. **Current Infectious Disease Reports**, [S.L.], v. 19, n. 10, p. 19-36, 22 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-017-0592-7>.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10223, p. 507-513, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7).

CHONG, W. H. *et al.* Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. **Journal of Hospital Infection**, [S.L.], v. 113, p. 115-129, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.012>.

COGLIATI, M. Global Molecular Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: an atlas of the molecular types. **Scientifica**, [S.L.], v. 2013, p. 1-23, 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/675213>.

COLE, D. C. *et al.* Improvement of fungal disease identification and management: combined health systems and public health approaches. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. 412-419, 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30308-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30308-0).

CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Painel Nacional: covid-19**. 2023. Dados Centro de Informações Estratégicas para a Gestão Estadual do SUS. Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>. Acesso em: 31 mar. 2023.

Consórcio de Veículos de Imprensa. **Mapa da vacinação contra covid-19 no Brasil**. 2023. Dados das secretarias estaduais de Saúde. Disponível em: <http://especiais.g1.globo.com/bemestar/vacina/2021/mapa-brasil-vacina-covid/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

Consórcio de Veículos de Imprensa. **Mortes e casos conhecidos de coronavírus nos estados**. 2022. Dados das secretarias estaduais de Saúde. Disponível em: <https://especiais.g1.globo.com/bemestar/coronavirus/estados-brasil-mortes-casos-media-movel/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

CUETO, M. Covid-19 e a corrida pela vacina. **História, Ciências, Saúde**. Manguinhos, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 715-717, set. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-59702020000400001>.

CURY, G. C. *et al.* Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 483-486, out. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822001000500013>.

D'AMICO, F. *et al.* Diarrhea during covid-19 Infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 8, p. 1663-1672, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>.

DAHER, E. F. *et al.* Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome–associated disseminated histoplasmosis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.L.], v. 74, n. 4, p. 600-603, 1 abr. 2007. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2006.74.600>.

DAMASCENO, L. S. *et al.* Performance da tinta da china no líquido de pacientes internados com meningite criptocócica, no período de 2010 a 2018. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, p. 102223-127, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102223>.

DAMASCENO, L. S. **Morbimortalidade e sobrevida após o primeiro evento de histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS atendidos em unidades de referência de Fortaleza/Ceará**. 2011. 108 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/7035/1/2011_dis_lsdamasceno.pdf. Acesso em: 7 jul. 2022.

DANWANG, C. *et al.* Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. **Aids Research And Therapy**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-12, 14 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12981-021-00427-y>.

DEB, A. *et al.* COVID-19 and orbital mucormycosis. **Indian Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 69, n. 4, p. 1002-1, 2021. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijo.ijo_3763_20.

DELLIÈRE, Sarah *et al.* Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a french multicentric retrospective cohort. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 7901-7905, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.005>

ERAMI, M. *et al.* COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in Iranian patients admitted with severe COVID-19 pneumonia. **Infection**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 223-230, 15 set. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-022-01907-7>.

ERJEFÄLT, J. S. *et al.* Diffuse alveolar damage patterns reflect the immunological and molecular heterogeneity in fatal COVID-19. **Ebiomedicine**, [S.L.], v. 83, p. 104229-104245, set. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104229>.

FATTORINI, L. *et al.* Bacterial coinfections in covid-19: an underestimated adversary. **Annali Dell'Istituto Superiore di Sanità**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 359-364, 1 jul. 2020. Istituto Superiore di Sanità. http://dx.doi.org/10.4415/ANN_20_03_14.

FECHINE, M. A. B. **Histoplasmose em indivíduos HIV positivos no estado do Ceará: estudo clínico-epidemiológico e teste de sensibilidade antimicrobiana de cepas de *histoplasma capsulatum* var. *capsulatum***. 2011. 145 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/12256/1/2011_tese_mabfechine.pdf. Acesso em: 9 jul. 2022.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 192-198, abr. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822009000200020>.

FIRACATIVE, C. *et al.* The status of cryptococcosis in Latin America. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S.L.], v. 113, n. 7, p. 1-23, 5 abr. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760170554>.

FREIRE, A. H. G. L. *et al.* A Europa e o Multilateralismo no Enfrentamento da Pandemia da Covid-19. **Diplomacia da Saúde e covid-19**, p. 249-261, jan. 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/49976/2/cap16_europa_multilateralismo_enfrentamento_pandemia_covid_19.pdf. Acesso em: 19 jun. 2022.

GARCIA-VIDAL, C. *et al.* Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 83-88, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.

GARG, D. *et al.* Coronavirus Disease (covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. **Mycopathologia**, v. 186, n. 2, p. 289-298, 5 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2>.

GARNICA, M. *et al.* Impacto da covid-19 na incidência, distribuição de espécies e no prognóstico das infecções de corrente sanguínea por candida. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, p. 101725, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101725>.

GIACOMAZZI, J. *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 145-150, 22 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12427>.

GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **J Bras Patol Med Lab**, Si, v. 46, n. 3, p. 225-234, jun. 2010.

GOMES, H. N. *et al.* Análise do atendimento nos serviços de saúde entre pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Journal of Health & Biological Sciences**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 387-394, 30 set. 2019. Instituto para o Desenvolvimento da Educação. <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v7i4.2595.p387-394.2019>.

GOUVÊA, P. F. **Sistema de aquisição de fosfato inorgânico no fungo patogênico humano *Aspergillus fumigatus***. 2009. 123 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Biociências Aplicadas à Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-06042009-210419/publico/dissertacao.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.

GU, J.; HAN, B.; WANG, J. Covid-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 158, n. 6, p. 1518-1519, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.

GUEDES, G. M. M. **Histoplasmose disseminada em pacientes com aids no estado do Ceará: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e análise in vitro da sensibilidade antifúngica e do biofilme de *Histoplasma capsulatum***. 2018. 113 f. Tese (Doutorado) – Curso de Pós Graduação em Microbiologia Médica, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

GUIMARÃES, A. J. *et al.* Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 1-13, mar. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-83822006000100001>.

GUO, Y. *et al.* A origem, transmissão e terapias clínicas no surto de doença coronavírus 2019 (covid-19): uma atualização sobre o status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.

HAGE, C. A. *et al.* A Multicenter Evaluation of Tests for Diagnosis of Histoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 53, n. 5, p. 448-454, 2 ago. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir435>.

HAGEN, F. *et al.* Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. **Fungal Genetics And Biology**, [S.L.], v. 78, p. 16-48, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fgb.2015.02.009>.

HEANEY, A. K. *et al.* Coccidioidomycosis and covid-19 Co-Infection, United States, 2020. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 1266-1273, 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2705.204661>.

HELLER, H. M. *et al.* Case 40-2020: a 24-year-old man with headache and covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 26, p. 2572-2580, 24 dez. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcpc2027083>.

HOENIGL, M. *et al.* The emergence of covid-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. **The Lancet Microbe**, p. 1-10, jan. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00237-8](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00237-8).

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [S.L.], v. 181, n. 2, p. 271-280, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

HOLBROOK, E. D; RAPPLEYE, C. A. *Histoplasma capsulatum* pathogenesis: making a lifestyle switch. **Current Opinion in Microbiology**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 318-324, ago. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2008.05.010>.

HONAVAR, S. *et al.* Mucor in a Viral Land: a tale of two pathogens. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 2, p. 244, 2021. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijjo.ijo_3774_20.

HUANG, C. *et al.*; Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).

IBRAHIM, A. S.; KONTOYIANNIS, D. P. Update on mucormycosis pathogenesis. **Current Opinion In Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 508-515, dez. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000008>.

IDF. Federação Internacional de Diabetes. **Índia**. 2022. Disponível em: <https://idf.org/our-network/regions-members/south-east-asia/members/94-india.html>. Acesso em: 15 jul. 2022.

INTEGRASUS. Transparência da Saúde do Ceará. **Boletim covid-19**. 2022. Dados da secretaria estadual de Saúde. Disponível em: <https://integrasus.saude.ce.gov.br/#/indicadores/indicadores-coronavirus/coronavirus-ceara>. Acesso em: 8 jun. 2023.

JIN, Y. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-23, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>.

KARANIKOLOS, M. *et al.* Financial crisis, austerity, and health in Europe. **The Lancet**, [S.L.], v. 381, n. 9874, p. 1323-1331, abr. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60102-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60102-6).

KARIM, S. A. **Tentando resolver um mistério da covid**: as baixas taxas de mortalidade da África. 2022. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2022/03/23/health/covid-africa-deaths.html>? Acesso em: 23 jun. 2022.

KASUGA, T. *et al.* Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. **Molecular Ecology**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 3383-3401, 31 out. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-294x.2003.01995.x>.

KATZ-AGRANOV, N.; ZANDMAN-GODDARD, G. Autoimmunity and covid-19 – The microbial connection. **Autoimmunity Reviews**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 1-9, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102865>.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 115-132, jan. 2007. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00027-06>.

KERR, Ligia et al. covid-19 no Nordeste brasileiro: sucessos e limitações nas respostas dos governos dos estados. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 4099-4120, out. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320202510.2.28642020>.

KOEHLER, P. *et al.* Defining and managing covid-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ecmm/isham consensus criteria for research and clinical guidance. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 149-162, jun. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30847-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30847-1).

KOSMIDIS, C.; DENNING, D. W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. **Thorax**, v. 70, n. 3, p. 270-277, mar. 2015. Doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206291.

KOUANFACK, O. S. D. et al. Epidemiology of Opportunistic Infections in HIV Infected Patients on Treatment in Accredited HIV Treatment Centers in Cameroon. **International Journal Of Maternal And Child Health And Aids (Ijma)**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 163-172, 18 dez. 2019. Global Health and Education Projects, Inc. (GHEP). <http://dx.doi.org/10.21106/ijma.302>.

KOZICK, K. *et al.* Militarização da Saúde: crise e as relações civis-militares no governo Bolsonaro. **Rdp**, Brasília, v. 17, n. 91, p. 123-151, nov./dez. 2020. Disponível em: <https://www.portaldeperiodicos.idp.edu.br/direitopublico/article/view/4618/Kozicki%2C%20Chueiri%2C%20Silva%2C%20Bonatto%3B%202020>. Acesso em: 19 jun. 2022.

KWON-CHUNG, K. J. *et al.* (1557) Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). **Taxon**, [S.L.], v. 51, n. 4, p. 804-806, nov. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.2307/1555045>.

LANSBURY, L. *et al.* Co-infections in people with covid-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266-275, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.

LAUER, S. A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (covid-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: estimation and application. **Annals Of Internal Medicine**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-0504>.

LI, E. *et al.* Airway mycosis in allergic airway disease. **Advances In Immunology**, [S.L.], p. 85-140, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ai.2019.05.002>.

LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001316>.

LIMA, C. M. A. O. Information about the new coronavirus disease (covid-19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. 5-6, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>.

LIN, E. et al. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. **Infection**, [S.L.], v. 45, n. 4, p. 443-448, 20 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-017-0991-6>.

LISBOA, Camila Pereira. Pandemia e aumento da desigualdade de renda no Brasil: desafios ao suas. **Revista Desenvolvimento Social**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 197-220, 23 mar. 2022. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIIMONTES). <http://dx.doi.org/10.46551/issn2179-6807v27n2p197-220>.

LIU, J. et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1320-1323, 2020. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200239>.

LU, R. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8).

MACEDO, P. M. et al. Acute Pulmonary Histoplasmosis Following COVID-19: novel laboratorial methods aiding diagnosis. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 346-355, 28 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof7050346>.

MAMALI, V. et al. Increasing Incidence and Shifting Epidemiology of Candidemia in Greece: results from the first nationwide 10-year survey. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 116-136, 26 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof8020116>.

MARANHÃO, F. C. A. et al. Disseminated and cutaneous cryptococcosis by *C. neoformans* VNI in an immunocompetent patient. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 56, p. 1-4, 2020. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200017>.

MARCOS-ZAMBRANO, L. J. et al. Aplicación de las técnicas de tipificación molecular al hospital de brotes hospitalários de candidemia. **Revista Iberoamericana de Micología**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 97-103, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.06.003>.

MAREKOVIĆ, I. et al. Epidemiology of Candidemia: three-year results from a croatian tertiary care hospital. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 267-276, 31 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof7040267>.

MARR, K. A. et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 18-25, jan. 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2701.202896>.

MARTINS, A. C. et al. Covid-19 e coinfeções fúngicas invasivas: uma série de casos em um hospital brasileiro de referência. **Journal of Medical Mycology**, v. 31, n. 4, p. 1-5, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101175>.

MATOS, M. J. R. et al. Diagnósticos diferenciais de opacidade em vidro fosco aguda na tomografia computadorizada de tórax: ensaio pictórico. **Einstein** (São Paulo).2021; 1;19:eRW5772. DOI: 10.31744/einstein_journal/2021RW5772

MATTOS-SILVA, P. *et al.* Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, [S.L.], v. 280, p. 103492-103495, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2020.103492>.

MAY, R. C. *et al.* Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 106-117, 21 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2015.6>.

MEAWED, T. E. *et al.* Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave. **Journal Of Infection And Public Health**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 1375-1380, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.003>.

MEHTA, P. *et al.* Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0).

MELO, H. M.; PAIVA, M. J. M.; CARVALHO, C. J. S. Pandemia do SARS-COV-2: uma revisão integrativa sobre os principais medicamentos, aprovados ou em fase de estudos, que podem ser utilizados no tratamento da covid-19. **Pubsaúde**, [S.L.], v. 6, p. 1-7, 2021. Editora MV Valero. <http://dx.doi.org/10.31533/pubsaude6.a151>.

MENDONÇA FILHO, C. A. **DETECÇÃO DE ANTÍGENO CRIPTOCÓCICO NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO POR “LATERAL FLOW ASSAY” EM CASOS SUSPEITOS DE MENINGITE NO ESTADO DO PIAUÍ**. 2015. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Medicina Tropical, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Teresina, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14638>. Acesso em: 09 nov. 2022.

MESSINA, F. A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Patient with Disseminated Histoplasmosis and HIV—A Case Report from Argentina and Literature Review. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 275, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof6040275>

MESSINA, F. A. *et al.* Fungal infections in patients with covid-19. **Actual. Sida. Infectol**, Buenos Aires, v. 29, n. 105, p. 6-16, mar. 2021. Disponível em: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/49>. Acesso em: 20 jun. 2022.

MESSINA, F. A.; GIUSIANO, G.; SANTISO, G. Endemic Mycoses and COVID-19: a review. **Current Fungal Infection Reports**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 98-106, 19 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12281-022-00435-z>.

MEYAHNWI, D. *et al.* Epidemiologic features, clinical characteristics, and predictors of mortality in patients with candidemia in Alameda County, California; a 2017-2020 retrospective analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, [S.L.], p. 1-17, 6 jul. 2022. Research Square Platform LLC. <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1757870/v1>.

- MEYEROWITZ, E. A. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. **Annals Of Internal Medicine**, Nova Iorque, v. 174, n. 1, p. 69-79, 2021. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-5008>.
- MOIRANGTHEM, D. S.; SURBALA, L. Remdesivir (GS-5734) in covid-19 Therapy: the fourth chance. **Current Drug Targets**, v. 22, n. 12, p. 1346-1356, 2021. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389450121999201202110303>.
- MORADI, N; RIVERO-MORAGREGA, P. Reactivation of pulmonary coccidioides in the setting of covid-19 infection. **Chest**, [S.L.], v. 160, n. 4, p. 342-342, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.344>.
- MORETTI, M. A. *et al.* Consenso em criptococose: 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 524-544, set./out. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822008000500022>.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 1363 p.
- 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*, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 0251170-0251193, 6 maio 2021. **Public Library of Science (PLoS)**. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>.
- MUTHU, V. *et al.* Epidemiology and Pathophysiology of covid-19-Associated Mucormycosis: India versus the rest of the world. **Mycopathologia**, [S.L.], v. 186, n. 6, p. 739-754, 19 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <Http://dx.doi.org/10.1007/s11046-021-00584-8>.
- NACHER, M. *et al.* Histoplasma capsulatum antigen detection tests as an essential diagnostic tool for patients with advanced HIV disease in low- and middle-income countries: a systematic review of diagnostic accuracy studies. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 1-12, 19 out. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006802>.
- NASIR, N. *et al.* Covid-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe covid-19 pneumonia: an observational study from pakistan. **Mycoses**, [S.L.], v. 63, n. 8, p. 766-770, 18 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13135>.
- NASIR, N. *et al.* Comparison of risk factors and outcome of patients with and without COVID -19-associated pulmonary aspergillosis from Pakistan: a case-control study. **Mycoses**, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 69-74, 22 set. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13529>.
- NEGRONI, R. Micosis sistémicas tropicales asociadas al sida. **Enf Emerg**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 27-40, 2003. Disponível em: <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a137/s-5-1-007.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2022.

NEUFELD, P. M. A covid-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 173-185, 2020. Revista Brasileira de Análises Clínicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.20200019>.

NGAMSKULRUNGROJ, P. *et al.* The Primary Target Organ of *Cryptococcus gattii* Is Different from That of *Cryptococcus neoformans* in a Murine Model. **Mbio**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 103-112, 2 jul. 2012. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00103-12>.

NGUYEN, M. H. *et al.* Performance of Candida Real-time Polymerase Chain Reaction, -D-Glucan Assay, and Blood Cultures in the Diagnosis of Invasive Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 54, n. 9, p. 1240-1248, 19 mar. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis200>.

NOGAL, G. P. *et al.* Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient with COVID-19 pneumonia. **Bmj Case Reports**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 247617-247617, jan. 2022. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-247617>.

NUCCI, M. *et al.* Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. **Mycoses**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 152-156, 10 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13225>.

OLIVEIRA, A. S. **Criptococose: padrões de mortalidade no brasil e morbimortalidade em hospital de referência do Ceará**. 2018. 78 f. Dissertação (Mestrado) – mestrado em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/35195/2/2018_dis_asoliveira.pdf. Acesso em: 07 jul. 2022.

O'MEARA, T. R.; ALSPAUGH, J. Andrew. The *Cryptococcus neoformans* Capsule: a sword and a shield. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 387-408, jul. 2012. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00001-12>.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Declaração sobre a primeira reunião do Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional (2005) sobre o surto de novo coronavírus (2019-nCoV) – 23 January 2020**. Genebra, 2020^a. Disponível em: [https://www.who.int/ews/item/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/ews/item/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Acesso em: 14/08/21.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS no briefing para a mídia sobre covid-19 - 11 de março de 2020**. Genebra, 2020^b. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 14/08/21.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Painel de Doenças do Coronavírus (covid-19)**. Genebra, 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 31 mar. 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Rastreamento de variantes de SARS-CoV-2**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 23 jun. 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **À medida que casos de covid-19 aumentam nas Américas, países também enfrentam ameaça da gripe sazonal e dos furacões, afirma diretora da OPAS.** 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-6-2022-medida-que-casos-covid-19-aumentam-nas-americas-paises-tambem-enfrentam-ameaca-da>. Acesso em: 20 jun. 2022.

ORTIZ-MARTÍNEZ, Yeimer *et al.* Clinical challenges of managing advanced AIDS in the tropics: histoplasmosis, covid-19, and shigellosis coinfections. **New Microbes And New Infections**, [S.L.], v. 49-50, p. 101015-101017, nov. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101015>.

PAPPAS, P. G. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 124, p. 61, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715903/>. Acesso em: 10 jul. 2022.

PAPPAS, P. G. *et al.* Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-20, 11 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.

PATEL, A. *et al.* Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 2349-2359, set. 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2709.210934>.

PEMÁN, J.; QUINDÓS, G. Aspectos actuales de las enfermedades invasoras causadas por *Candida* y otros hongos levaduriformes. **Revista Iberoamericana de Micología**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 133-139, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2015.10.001>

PEREIRA, F. G. F. *et al.* Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 4, n. 1, p. 70-77, 2016. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*. <http://dx.doi.org/10.3395/2317-269x.00614>.

PIEIDADE, M. A. O.; RIBEIRO FILHO, J. E. C.; MAMPRIN, G. P. R. Forma aguda de histoplasmoze em paciente imunocompetente: relato de caso. **Rev Soc Bras Clin Med**, Si, v. 1, n. 20, p. 35-39, maio 2023. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/856>. Acesso em: 03 jun. 2023.

PIMENTA, P. *et al.* Blepharitis due to *Cryptococcus neoformans* in a cat from northern Portugal. **Journal Of Feline Medicine And Surgery Open Reports**, [S.L.], v. 1, n. 2, p. 205511691559396, 1 jul. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2055116915593963>.

PINTADO, M. V. *et al.* Aspergilose pulmonar invasiva associada à COVID-19 em um centro de atendimento terciário na Cidade do México. **Micologia Médica**, [S.L.], v. 59, n. 8, pág. 828-833, 16 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myab009>.

POIGNON, C. et al. Invasive pulmonary fusariosis in an immunocompetent critically ill patient with severe COVID-19. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 26, n. 11, p. 1582-1584, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.026>.

PRABHU, R. M.; PATEL, R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 10, p. 31-47, 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00843.x>.

PRADO, M. *et al.* Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S.L.], v. 104, n. 3, p. 513-521, maio 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762009000300019>.

PRAKASH, H. *et al.* A prospective multicenter study on mucormycosis in India: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 57, n. 4, p. 395-402, 1 ago. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myy060>.

QIAN, Z. et al. Association between hypertension and prognosis of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Clinical And Experimental Hypertension**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 451-458, 8 maio 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2022.2071914>.

REID, G. *et al.* Mucormycosis. **Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 41, n. 01, p. 099-114, 30 jan. 2020. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3401992>.

RICHARDSON, M.; LASS-FLÖRL, C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 14, p. 5-24, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01978.x>.

ROSSINI, T. F.; GOULART, L. S. Histoplasmose clássica: revisão. **Rbac**, Si, v. 38, n. 4, p. 275-279, ago. 2006.

RUSSO, G. et al. Isolamento da rara levedura oportunista *Saprochaete capitata* de amostras clínicas de pacientes com infecção por SARS CoV 2. **Microbiologia Medica**, v. 38, n. 1, 2023.

SAFADI, M. A. P. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 96, n. 3, p. 265-268, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2020.04.001>

SALAZAR, F. *et al.* Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 1-40, 19 jan. 2022. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00094-21>.

SALEHI, et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: 98 Species identification and antifungal susceptibility pattern. **Mycoses**, v. 63, n. 8, p. 771-778, 23 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13137>.

SALMANTON-GARCÍA, J. et al. Covid-19 associated pulmonary aspergillosis, March–August 2020. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 4, p. 1077-1086, 2021. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2704.20489>.

SALVATI, L. et al. A gendered magnifying glass on COVID-19. **Clinical And Molecular Allergy**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-11, 4 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12948-020-00129-2>.

SÁNCHEZ, K. A.; AMBRIZ, D. P. Coccidioidomicosis en paciente con COVID-19. Reporte de caso en la Unidad de Terapia Intensiva. **Medicina Crítica**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 249-253, 2022. GRAPHIMEDIC SA DE CV. <http://dx.doi.org/10.35366/105797>.

SANHUEZA-SANZANA, Carlos et al. Desigualdades sociais associadas com a letalidade por COVID-19 na cidade de Fortaleza, Ceará, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 1-12, 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742021000300022>.

SANTOS, E. W. F. **Diagnóstico clínico e laboratorial do covid-19 no brasil**: aspectos clínicos, sorológicos e moleculares. 2020. 21 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15047/1/TCC%20EDSON%20COVID.pdf> f. Acesso em: 17 jun. 2022

SANTOS, J. L. S. **Infecções fúngicas oportunistas em pacientes com covid-19 em hospitais brasileiros**: uma revisão integrativa. 2022. 47 f. TCC (Graduação) - Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2022.

SARDINHA D. M. et al. Risk factors associated with the severity of COVID-19 in a region of the Brazilian Amazon. **Sci Rep**. 2021, v. 18, n.11, e.1. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-00009-y>.

SCHAUWVLIEGHE, A. F. A. D. *et al.* Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 782-792, out. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30274-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30274-1).

SCHOEMAN, D. D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. **Virology Journal**, South Africa, v. 69, n. 16, p. 1-22, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.

SEGRELLES-CALVO, G. et al. Candida spp. Coinfecção em pacientes com COVID-19 com pneumonia grave: estudo de prevalência e fatores de risco associados. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 188, p. 106619, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106619>.

SEGRELLES-CALVO, G. et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. **Mycoses**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 144-151, 3 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13219>.

SEGRELLES-CALVO, G. *et al.* Systemic mycoses: a potential alert for complications in covid-19 patients. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 15, n. 14, p. 1405-1413, set. 2020. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2020-0156>.

SHADRIVOVA, O. *et al.* Covid-19 associated pulmonary aspergillosis in Russia. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 7, n. 12, p. 1-11, 10 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof7121059>.

SHAH, A. S. *et al.* The Coincidence of 2 Epidemics, Coccidioidomycosis and SARS-CoV-2: a case report. **Journal Of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, [S.L.], v. 8, n. 232470962093054, p. 1-4, jan. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2324709620930540>.

SHEREEN, M. A. *et al.* Covid-19 infection: emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal Of Advanced Research**, [S.L.], v. 24, p. 91-98, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.

SILVA, D. L. *et al.* Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. **Journal Of Hospital Infection**, [S.L.], v. 113, p. 145-154, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.001>.

SILVA, E. S.; PAYAN, T. A crise da América Latina em tempos de pandemia da Covid-19. **Intellèctus**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 1-2, 17 dez. 2021. Universidade de Estado do Rio de Janeiro. <http://dx.doi.org/10.12957/intellectus.2021.64076>.

SILVA, F. C. *et al.* Achados imagiológicos de Tomografia computadorizada de pacientes com COVID-19 no período da pandemia: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**. Vol. 5 n. 2, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n1-173

SKIADA, A. *et al.* Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 93-101, 10 mar. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx101>.

SONG, G.; LIANG, G.; LIU, W. Fungal co-infections associated with global covid-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from china. **Mycopathologia**, [S.L.], v. 185, n. 4, p. 599-606, 31 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>

STAFFOLANI, S. *et al.* Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-14, dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3476-z>.

TAKAZONO, T. *et al.* COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: a nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. **ERJ Open Research**, v. 7, n. 4, p. 00402–02021, 2021. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00402-2021>.

TAYLOR, Matthew *et al.* Disseminated Histoplasmosis in an Immunocompetent Patient After COVID-19 Pneumonia. **Cureus**, [S.L.], v. 13, n. 8, p. 1-5, 18 ago. 2021. Cureus Inc. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.17269>.

THE LANCET. Covid-19 in Latin America: a humanitarian crisis. **The Lancet**, [S.L.], v. 396, n. 10261, p. 1463, nov. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32328-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32328-x).

TOLEDO, A. G. **Infecções fúngicas em pacientes internados com covid-19**: uma revisão de literatura. 2022. 30 f. TCC (Graduação) – Curso de Ciências Biomédicas, De Biociências de Botucatu, Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/217172>. Acesso em: 15 jun. 2022.

TOMAZINI, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. **Jama**, [S.L.], v. 324, n. 13, p. 1307-1316, 6 out. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.

TOSCANINI, M. A. *et al.* Detection of anti-Histoplasma capsulatum antibodies and seroconversion patterns in critically ill patients with COVID-19: an underdiagnosed fungal entity complicating covid-19? **Medical Mycology**, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 1-8, 10 fev. 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myac012>.

UNIS, G. *et al.* Histoplasmosse disseminada no Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 463-468, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822004000600007>.

VAEZI, A. *et al.* Frequency of occurrence, seasonal variation and antifungal susceptibility of opportunistic Mucorales isolated from hospital soils in Iran. **Mycoses**, [S.L.], v. 64, n. 7, p. 780-787, 26 abr. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13283>.

VAN GROOTVELD, R. *et al.* Incidence, risk factors and pre-emptive screening for COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in an era of immunomodulant therapy. **Journal Of Critical Care**, [S.L.], v. 76, p. 1-10, ago. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154272>.

VIDAL, J. E.; BOULWARE, D. R. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of hiv care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S.L.], v. 57, n. 19, p. 38-45, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652015000700008>.

WAN, Y. *et al.* Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of sars coronavirus. **Journal Of Virology**, [S.L.], v. 94, n. 7, p. 1-9, 17 mar. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00127-20>.

WANG, D. D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WANG, H. *et al.* Death of a SARS case from secondary aspergillus infection. **Chin Med J (Engl)**, v. 8, n. 117, p. 1278-1280, 2004.

WHEAT, L. J.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-19, mar. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520\(02\)00039-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520(02)00039-9).

WHITE, P. L. et al. Uma estratégia nacional para diagnosticar doença fúngica invasiva associada à doença de coronavírus 2019 na unidade de terapia intensiva. **Doenças Infecciosas Clínicas**, v. 73, n. 7, pág. e1634-e1644, 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>.

WORKU, D. A. SARS-CoV-2 Associated Immune Dysregulation and COVID-Associated Pulmonary Aspergilliosis (CAPA): a cautionary tale. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3228-3243, 17 mar. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23063228>.

WU, Z. et al. Correlation between ground-glass opacity on pulmonary CT and the levels of inflammatory cytokines in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. **International Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 2394-2400, 2021. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.56683>.

XAVIER, A. A. R. *et al.* Covid-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 1, p. 1-9, 2020. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>.

YANG, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5).

YAP, F. H. Y. *et al.* Increase in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Acquisition Rate and Change in Pathogen Pattern Associated with an Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 4, p. 511-516, 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/422641>.

ZAPATA, F. A. J. **Primer reporte de fungemia por Fusarium oxysporum en un caso fatal de paciente por COVID-19 en Ecuador, mediante identificación filogenética molecular.** 2023. 18 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biomedicina, Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Internacional SEK, Quito, 2023. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcgclcfndmkaj/https://repositorio.uisek.edu.ec/bitstream/123456789/5005/1/Jimbo%20Zapata%20Franco%20Alexander%20.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2023.

ZENG, B. *et al.* Effectiveness of covid-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. **Bmc Medicine**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-15, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-022-02397-y>.

ZHANG, G. *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Journal Of Clinical Virology**, v. 127, p. 104364, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, mar. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).

ZHOU, Z. *et al.* Role of covid-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-15, 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.898192>.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal Of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.

APÊNDICE A
**INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 EM
 DOIS CENTROS DO NORDESTE DO BRASIL**

FICHA DE DADOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS – COVID-19

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE
1) Iniciais do paciente: _____ *No de Prontuário: _____ 2) Sexo: () Masculino; () Feminino 3) Idade: _____ 4) Ocupação: _____ 5) Residência: _____ 6) Procedência: _____ () Outra instituição de saúde; () Comunidade 7) Dt início sintomas: ____/____/____ 8) Dt da piora dos sintomas: ____/____/____ 9) Dt de internação: ____/____/____ 10) Dt da alta hospitalar. ____/____/____
COMORBIDADES ASSOCIADAS
() Diabetes () HAS () Obesidade () Doenças cardiovasculares () Asma brônquica () DPOC () Transplantado () Uso de corticoterapia prolongada () Infecção pelo HIV () Uso de Imunossupressor; () Doença renal crônica () TB pulmonar () neoplasia _____; () Outra _____; () Nenhuma
EXAME FÍSICO NA ADMISSÃO
FR: _____ SpO2: _____ TEMP: _____ FC: _____ GLASGOW: _____ PAM: _____
SINAIS E SINTOMAS
() Febre () Coriza Nasal () Perda do Olfato () Perda do Paladar () Tosse () Hemoptise () Dispneia () Taquipneia () Dor Torácica Dor abdominal () Náuseas () Vômito () Diarreia () Calafrios () Cefaleia () Fraqueza () Mialgia () Anorexia

() Outro:

EXAMES LABORATORIAIS (no dia da admissão)

HEMOGLOBINA: _____

HEMATÓCRITO: _____

LEUCÓCITOS: _____

NEUTRÓFILOS: _____

LINFÓCITOS: _____

PLAQUETAS: _____

INR: _____

D-DIMERO: _____

LDH: _____

CPK: _____

FA: _____

GGT: _____

TGO: _____

TGP: _____

BILIRRUBINA TOTAL: _____

CR: _____

UR: _____

PCR: _____

PH: _____

PO2: _____

PCO2: _____

HCO3: _____

LACTATO: _____

ACHADOS DE IMAGEM DO TÓRAX (no dia da admissão)

Tipo de exame: () 1. Rx tórax 2. TC tórax

() Infiltrados Intersticiais; () Retículo nodular; () Múltiplos Nódulos; () Sinal do Halo; () Sinal do Halo Inverso; () Condensação; () Cavitações, () Derrames Pleurais; () Opacidades em Vidro Fosco; () Padrão de árvore em brotamento; () Atelectasia;

() Outro:

<p>Comprometimento pulmonar na TC de tórax ()</p> <p>1. Até 25% 2. 25-50% 3. 50-75% 4. > 75%</p>
<p>Internamento na UTI: () Sim () Não</p>
<p>Tempo de permanência na UTI: _____</p>
<p>TRATAMENTO</p>
<p>DEXAMETASONA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>METILPREDNISOLONA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>HIDROCORTISONA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>TOCILIZUMABE: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p>
<p>USO DE ANTIMICROBIANOS</p> <p>CEFTRIAXONA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>AZITROMICINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>PIPERACILINA/AZOBACTAM: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>AMPICILINA/SUBACTAM: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>MEROPENEM: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>IMIPENEM: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>VANCOMICINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>POLIMIXINA B: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>TEICOPLANINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>LINEZOLIDA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>AMICACINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>GENTAMICINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>LEVOFLOXACINO: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p>
<p>USO DE ANTIFÚNGICOS</p> <p>ANFOTERICINA B: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>FLUCONAZOL: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>VORICONAZOL: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>ITRACONAZOL: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>ISAVUCONAZOL: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>POSACONAZOL: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p> <p>CASPOFUNGINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____</p>

MICAFUNGINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____
ANIDULAFUNGINA: () Sim; () Não Tempo de uso: _____
PROCEDIMENTOS INVASIVOS NA UNIDADE
CVC: () Sim; () Não
Não Tempo de uso HEMODIALISE: () Sim; () Não
Não Tempo de uso VMI: () Sim; () Não
Não Tempo de uso Sondagem Vesical
Não Tempo de uso Nutrição Parenteral
Não Tempo de uso
IFI's ASSOCIADAS
21) Dt do diag. da IFI: ____/____/____
22) Tipo de IFI: () Aspergilose; () Candidíase; () Mucormicose; () Histoplasmose; () Criptococose;; () Coccidioidomicose () Fusariose () Tricosporonose () Outras IFI's: _____
Diagnóstico IFI (): 1.Exame direto 2. Cultura 3. Teste de antígeno
AMOSTRAS CLINICAS COLETADAS
25) () Sangue; () Urina; () Aspirado Medular; () Lavado broncoalveolar () Escarro () Secreção traqueal () Creme Leucocitário
ACHADOS RADIOLÓGICOS (no dia do diagnóstico da IFI)
Tipo de exame: () 1. Rx tórax 2. TC tórax
() Infiltrados Intersticiais; () Retículo nodular; () Múltiplos Nódulos; () Sinal do Halo; () Sinal do Halo Inverso; () Condensação; () Cavitações, () Derrames Pleurais; () Opacidades em Vidro Fosco; () Padrão de árvore em brotamento; () Atelectasia; () Outro:
EXAMES LABORATORIAIS (no dia do diagnóstico da IFI)
HEMOGLOBINA: _____
HEMATÓCRITO: _____
LEUCÓCITOS: _____
NEUTRÓFILOS: _____

LINFÓCITOS: _____
 PLAQUETAS: _____
 INR: _____
 D-DIMERO: _____
 LDH: _____
 CPK: _____
 FA: _____
 GGT: _____
 TGO: _____
 TGP: _____
 BILIRRUBINA TOTAL: _____
 CR: _____
 UR: _____
 PCR: _____
 PH: _____
 PO2: _____
 PCO2: _____
 HCO3: _____
 LACTATO: _____

AVALIAÇÃO DA COVID-19

Precedência da infecção por SARS-COV-2: () Comunidade () Hospital

Avaliação da covid-19: Assintomático (); Leve (); Moderado (); Grave (); Critico ()

DESFECHO HOSPITALAR

26) Dt de saída do hospitalar: ____/____/____

() Alta; () Transferência; () Óbito;

27) Reinternamento por complicações () Sim () Não

Dt de Reinternamento: ____/____/____

Desfecho do reinternamento: () Alta; () Transferência; () Óbito;

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

28) Data da 1ª consulta: _____

Em uso de antifúngico: () Sim () Não

Sintomas informados:

29) Data da 2ª consulta: _____

Em uso de antifúngico: () Sim () Não

Sintomas informados:

30) Data da 3ª consulta: _____

Em uso de antifúngico: () Sim () Não

Sintomas informados:

_____/_____/_____

Data

Assinatura do Pesquisador

ANEXO A

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS**

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 EM UM HOSPITAL NO NORDESTE DO BRASIL

Pesquisador: MOHAMED SAIDO BALDE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 54409621.2.0000.5044

Instituição Proponente: Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ / Secretaria de Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.487.647

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1954470_E2.pdf, de 24/05/2021) e Projeto na Íntegra. INTRODUÇÃO: A incidência de infecções fúngicas nosocomiais tem aumentado nas últimas décadas, em indivíduos com idade avançada, doenças crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, obesidade mórbida entre outras comorbidades, transplantados e imunocomprometidos. Entretanto, indivíduos nestas condições são mais susceptíveis a desenvolverem formas graves de COVID-19 com necessidade de internação hospitalar prolongada em UTI ou outras unidades com incremento de medidas terapêuticas como a ventilação mecânica invasiva, nutrição parenteral, cateteres intravasculares, uso de antibiótico, corticoides e outras drogas imunomoduladores. Reconhecendo esta projeção e as repercussões das IFI's principalmente em pacientes com perfis semelhantes aos dos que evoluem para formas graves de COVID-19. Torna-se evidente a pertinência de investigar a ocorrência das IFI's em pacientes com COVID-19, assim como a identificação dos fatores de risco relacionados a ela, para com isso traçar estratégias a fim de reduzir a sua incidência e os danos advindos dela, promovendo melhores condições de sobrevivência dessa população. HIPÓTESE: Há uma alta incidência das Infecções Fúngicas Invasivas (IFI's) em pacientes internados com diagnóstico de COVID-19. METODOLOGIA: Será

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

CEP: 60.455-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3452-7880

Fax: (85)3101-2319

E-mail: cep.hsj@hsj.ce.gov.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA



Continuação do Parecer: 5.487.647

realizado um estudo de coorte retrospectivo, através da revisão dos prontuários médicos e registros laboratoriais. O estudo será conduzido no Hospital São José de Doenças Infecciosas, referência para doenças infecciosas e parasitárias no Estado do Ceará. Essa emenda visa inserir um centro coparticipante da pesquisa, o Hospital Universitário Walter Cantídio. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Serão incluídos pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade com diagnóstico confirmado de covid-19, através de RT-PCR de swab naso/orofaríngeo ou outras amostras respiratórias, e que apresentaram isolamento microbiológico de algum fungo em amostras de sangue e secreção respiratórias (escarro, secreção traqueal ou lavado broncoalveolar). CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Pacientes que não tiverem os registros médicos localizados ou que não contenham informações relativas ao internamento, e pacientes que não preencherem os critérios de IFI, sendo considerado o germe isolado apenas colonização ou contaminação da amostra. Será considerado IFI quando o paciente tiver isolamento de fungo em amostra de sangue ou amostra respiratória e que tenha recebido antifúngico sistêmico durante o internamento. PLANO DE RECRUTAMENTO DOS PACIENTES: - Os pacientes serão recrutados de acordo com os registros laboratoriais do setor de microbiologia. Os registros que contiverem isolamento de fungos em culturas de sangue e secreção respiratória serão selecionados, e posteriormente será analisado se houve internamento por covid 19 nos prontuários, conforme registro do Serviço de Arquivo Médico (SAME). - Os pacientes serão selecionados de acordo com o período de internamento. SEGUIMENTO AMBULATORIAL DOS PACIENTES: - Para avaliar a sobrevida em 30 dias serão coletados dados registrados em prontuários durante as consultas de seguimento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar a incidência das infecções fúngicas invasivas (IFI's) durante o internamento de pacientes com diagnóstico de Covid-19 em dois hospitais da rede pública do Nordeste do Brasil.

Objetivos específicos:

Descrever as características clínico-epidemiológicas, radiológicas e os achados laboratoriais;

Identificar as infecções fúngicas invasivas ocorridas nos pacientes com Covid-19 durante o internamento;

Descrever o tipo de tratamento utilizado para IFI;

Identificar os fatores de risco associados ao óbito dos pacientes com coinfeção IFI e Covid-19;

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

CEP: 60.455-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3452-7880

Fax: (85)3101-2319

E-mail: cep.hsj@hsj.ce.gov.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA



Continuação do Parecer: 5.487.647

Analisar a sobrevida dos pacientes em 90 dias;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos. No entanto, por se tratar de uma pesquisa de coorte retrospectiva os riscos serão mínimos, uma vez que não haverá contato direto com os participantes. Ressalta-se que os possíveis riscos relativos ao manuseio das informações a serem coletados serão controlados. **BENEFÍCIOS:** A incidência de infecções fúngicas nosocomiais tem aumentado nas últimas décadas, em indivíduos com idade avançada, doenças crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, obesidade mórbida entre outras comorbidades, transplantados e imunocomprometidos. Entretanto, indivíduos nestas condições são mais susceptíveis a desenvolverem formas graves de COVID-19 com necessidade de internação hospitalar prolongada em UTI ou outras unidades com incremento de medidas terapêuticas como a ventilação mecânica invasiva, nutrição parenteral, cateteres intravasculares, uso de antibiótico, corticoides e outras drogas imunomoduladores. Sabe-se que estas condições oferecem riscos para o desenvolvimento de IFI's, o que contribui no aumento da morbimortalidade destes pacientes. Além disto, acarreta em aumento do tempo de internação que resulta em elevados custos financeiros. Apesar da variabilidade da epidemiologia das IFI's em função do perfil do paciente e da unidade estudada. Estudos publicados têm demonstrado a tendência de aparecimento de casos das IFI's em pacientes com COVID-19, considerando a sua fisiopatologia e o seu manejo terapêutico. Reconhecendo esta projeção e as repercussões das IFI's principalmente em pacientes com perfis semelhantes aos dos que evoluem para formas graves de COVID-19. Torna-se evidente a pertinência de investigar a ocorrência das IFI's em pacientes com COVID-19, assim como a identificação dos fatores de risco relacionados a ela, para com isso traçar estratégias a fim de reduzir a sua incidência e os danos advindos dela, promovendo melhores condições de sobrevida dessa população. Portanto, esta pesquisa adquire relevância se levamos em consideração que será conduzida em um hospital de referência em doenças infecciosas, assim irá subsidiar a compreensão do quadro local das IFI's e nosocomiais como um todo para com isso nortear a criação e revisão de protocolos para o seu monitoramento e controle, proporcionando melhoria das atividades dos profissionais, com vistas a diminuição das suas ocorrências, consequentemente do impacto gerado pelas morbimortalidades e os custos, refletindo assim numa melhor qualidade assistencial.

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

CEP: 60.455-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3452-7880

Fax: (85)3101-2319

E-mail: cep.hsj@hsj.ce.gov.br

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA**



Continuação do Parecer: 5.487.647

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Essa emenda visa inclusão do Hospital Universitário Walter Cantídio como centro coparticipante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa apresenta todos os termos necessários e viabilidade ética para aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José analisou e se posicionou favoravelmente à realização da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador(a) deverá apresentar relatório parcial a cada seis meses, e o relatório final quando do término do estudo (Resolução 466/2012, XI.2.d e Resolução 510/16, Art. 28, V), via notificação na Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_195447_0_E2.pdf	24/05/2022 17:54:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MOHAMED_PPGSP.pdf	08/04/2022 17:26:15	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso.pdf	08/04/2022 17:25:49	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	08/04/2022 17:24:50	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	08/04/2022 17:24:16	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_autorizacao.pdf	08/04/2022 17:23:41	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	09/12/2021 13:08:13	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia **CEP:** 60.455-610
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 **Fax:** (85)3101-2319 **E-mail:** cep.hsj@hsj.ce.gov.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA



Continuação do Parecer: 5.487.647

FORTALEZA, 24 de Junho de 2022

Assinado por:
PAULO GERMANO DE CARVALHO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parcelândia

CEP: 60.455-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3452-7880

Fax: (85)3101-2319

E-mail: cep.hsj@hsj.ce.gov.br

ANEXO B

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS**

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 EM UM HOSPITAL NO NORDESTE DO BRASIL

Pesquisador: MOHAMED SAIDO BALDE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54409621.2.3002.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.625.523

Apresentação do Projeto:

A Covid-19 é uma doença infectocontagiosa, declarada pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Indivíduos com idade avançada, obesidade mórbida, comorbidades, transplantados e imunocomprometidos são mais susceptíveis as formas graves da Covid19 e geralmente, necessitam de oxigenoterapia e suporte ventilatório e até internamentos em UTI. Este estudo tem por objetivo avaliar a incidência

das Infecções Fúngicas Invasivas (IFI's) durante o internamento de pacientes com diagnóstico de Covid-19 em dois hospitais do Nordeste do Brasil.

Para tanto será realizado estudo de coorte retrospectivo, através da revisão dos prontuários médicos e registros laboratoriais. O estudo será conduzido nos seguintes hospitais: - Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ, referência para

doenças infecciosas e parasitárias no Estado do Ceará e é um dos primeiros hospitais do Ceará a receber pacientes diagnosticados com Covid-19; - Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC, unidade do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC) destacado na prestação de serviços de apoio diagnóstico, terapêutico e no atendimento aos transplantes de órgãos e tecidos. Serão selecionados para o estudo todos

os pacientes internados com diagnostico confirmado de Covid-19 RT-PCR de swab

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.625.523

naso/orofaríngeo ou outras amostras respiratórias no período de março de 2020 a março de 2022, e que tiveram isolamento de fungo em amostra de sangue, urina, aspirado medular e amostra respiratória. Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais desses pacientes serão coletados dos prontuários médicos e registros laboratoriais por meio de um formulário de pesquisa individual. Os dados obtidos serão consolidados em um banco de dados utilizando o programa Epi-Info 3.5.1. e posteriormente será feita a análise estatística e apresentação de gráficos e tabelas, utilizando o programa Data Analysis and Statistical Software (STATA 13.0). Os testes do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher serão realizados para análises bivariadas. Para dados não paramétricos será utilizado o Teste de Man-Whitney. Será considerado significativo o p valor < 0,05. Poderá ser considerada análise multivariada de acordo com os resultados da análise bivariada. Os preceitos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos conforme os requisitos da resolução do Conselho Nacional de Saúde - CNS 466/2012, serão considerados

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a incidência das infecções fúngicas invasivas (IFI's) durante o internamento de pacientes com diagnóstico de Covid-19 em dois hospitais da rede pública do Nordeste do Brasil.

Objetivos específicos

Descrever as características clínico-epidemiológicas, radiológicas e os achados laboratoriais;

Identificar as infecções fúngicas invasivas ocorridas nos pacientes com Covid-19 durante o internamento;

Descrever o tipo de tratamento utilizado para IFI;

Identificar os fatores de risco associados ao óbito dos pacientes com coinfeção IFI e Covid-19;

Analisar a sobrevida dos pacientes em 90 dias;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos. No entanto, por se tratar de uma pesquisa de coorte retrospectiva os riscos serão mínimos, uma vez que não haverá contato direto com os participantes. Ressalta-se que os possíveis riscos relativos ao manuseio das

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.625.523

informações a serem coletados serão controlados.

Benefícios:

A incidência de infecções fúngicas nosocomiais tem aumentado nas últimas décadas, em indivíduos com idade avançada, doenças crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, obesidade mórbida entre outras comorbidades, transplantados e imunocomprometidos. Entretanto, indivíduos nestas condições são mais susceptíveis a desenvolverem formas graves de COVID-19 com necessidade de internação hospitalar prolongada em UTI ou outras unidades com incremento de medidas terapêuticas como a ventilação mecânica invasiva, nutrição parenteral, cateteres intravasculares, uso de antibiótico, corticoides e outras drogas imunomoduladores. Sabe-se que estas condições oferecem riscos para o desenvolvimento de IFI's, o que contribui no aumento da morbimortalidade destes pacientes. Além disto, acarreta em aumento do tempo de internação que resulta em elevados custos financeiros. Apesar da variabilidade da epidemiologia das IFI's em função do perfil do paciente e da unidade estudada. Estudos publicados têm demonstrado a tendência de aparecimento de casos das IFI's em pacientes com COVID-19, considerando a sua fisiopatologia e o seu manejo terapêutico. Reconhecendo esta projeção e as repercussões das IFI's principalmente em pacientes com perfis semelhantes aos dos que evoluem para formas graves de COVID-19. Torna-se evidente a pertinência de investigar a ocorrência das IFI's em pacientes com COVID-19, assim como a identificação

dos fatores de risco relacionados a ela, para com isso traçar estratégias a fim de reduzir a sua incidência e os danos advindos dela, promovendo melhores condições de sobrevivência dessa população. Portanto, esta pesquisa adquire relevância se levamos em consideração que será conduzida em um hospital de referência em doenças infecciosas,

assim irá subsidiar a compreensão do quadro local das IFI's e nosocomiais como um todo para com isso nortear a criação e revisão de protocolos para o seu monitoramento e controle, proporcionando melhoria das atividades dos profissionais, com vistas a diminuição das suas ocorrências, consequentemente do impacto gerado pelas morbimortalidades e os custos, refletindo assim numa melhor qualidade assistencial

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa realizada pela pesquisador MOHAMED SAIDO BALDE, enfermeiro, sob orientação da Profa Dra Lisandra Serra Damasceno, para o programa de pós-graduação em Saúde Pública

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.625.523

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.521.103 emitido por este CEP em 11/07/2022:

Pendência 1: Apresentar TCLE para aqueles pacientes que fazem acompanhamento na instituição ou podem ser localizado para a autorização da pesquisa com a utilização dos seus dados de prontuário. A dispensa do TCLE se reserva para aqueles pacientes que não puderem ser localizados pelas mais diversas razões (óbito, perda de seguimento...)

Resposta: ATENDIDA

Pendência 2: Inserir o currículo do pesquisador

Resposta: ATENDIDA

Pendência 3: Inserir o termo de fiel depositário

Resposta: ATENDIDA

Pesquisa sem óbices éticos

Considerações Finais a critério do CEP:

Enviar relatório ao final da pesquisa

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1972525.pdf	30/07/2022 17:17:39		Aceito
Outros	curriculo_do_pesquisador.pdf	30/07/2022 17:15:26	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_fiel_depositario.pdf	30/07/2022 17:12:53	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.625.523

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/07/2022 17:11:45	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_Concordancia.pdf	06/07/2022 10:56:29	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	06/07/2022 10:45:14	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MOHAMED_PPGSP.pdf	08/04/2022 17:26:15	MOHAMED SAIDO BALDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 05 de Setembro de 2022

Assinado por:

**Maria Helane Costa Gurgel
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br